

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Doç. Dr. Başar CANDER**

**TAVŞANLARDA KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE**  
**OLUŞTURULAN AKUT AKCİĞER HASARINDA**  
**L-NAME ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Şerife ÖZDİNÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. M. Ertuğrul KAFALI**

**KONYA 2008**

## 1. GİRİŞ

Travmalar, 40 yaş altı insanlardaki en sık ölüm sebebidir. Bu ölümlerin de %25'i toraks travmasına bağlıdır. Toraks travması ile ilgili raporlar ilkçağ, ortaçağ ve rönesanstan günümüze kadar gelmektedir.

Yelken göğüs ve hemoptizi ile birlikte olan toraks yaralanmaları M.Ö. 3000 yıllarında Iliad'da ve M.Ö. 1600'lü yıllarda Mısır'da Smith papirüslerinde anlatılmıştır. M.Ö. 5.yy.'da Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Bu erken dönem kayıtlarına rağmen, toraks travmaları ile ilgili etkili tedavi yöntemleri günümüzde yeterince geliştirilememiştir.

Bilimsel anlamda torakotomi ve torakostomi ilk olarak 1900'lerin başında uygulanmıştır. Antibiyotiklerin gelişmesi ile enfeksiyonlar tedavi edilir hale gelmesi sonucunda, postoperatif enfeksiyon riskleri azalmıştır. 20. yy.'ın başından itibaren çeşitli ilerlemeler olsa da, ancak 20.yy.'ın sonlarına doğru; künt toraks yaralanması sonucunda oluşan akut solunum yetmezliği daha iyi anlaşılmıştır. Mekanik ventilatör (MV) tedavisi, aort ve büyük damar yaralanmalarının tanı ve tedavisindeki ilerlemeler, görüntüleme tetkiklerindeki gelişmeler, pnömoni ve ampiyemin tedavi edilmesi, ameliyat usullerinin gelişmesi bu ilerlemelerden bazılarıydı.

Yaralanmalar ilk zamanlarda düşme, savaşlar, oyun kazaları gibi sebeplere bağlıydı. Bilim ve teknolojideki hızlı ilerleme ve gelişmeler, insanlara kolaylıklar yanında birtakım sorunlar da getirmiştir. Dünyada her geçen gün insan ve araç sayısının artması, düşme, çarpma ve kazaların artması sonucunda künt toraks travmasına bağlı akut akciğer hasarı (ALI) da artmaktadır.

ALI vakalarının belirgin şekilde artmasına rağmen, tedavi için uygun bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Künt toraks yaralanması vakalarının sadece %10'unun cerrahi tedavi gerektirmesi, bu yöndeki tıbbi çalışmaları arttırmıştır.

ALI ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) 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 toraks travması oluşturup, antioksidan ilaç olarak N-Nitro-L-arjinin metil esteri (L-Name) kullandık.

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı tavşanlarda künt toraks travması ile oluşturulan ALI'nin erken döneminde; L-NAME'nin, kan gazı, hemogram, interlökin (IL) 6, nitrik

oksit (NO) seviyesi ile akciğerin kuru-yaş ağırlık oranları üzerine olan etkileri ve akciğer dokusu histopatolojik etkilerini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKCİĞERLER

Solunum yolu epitel kirpikleri mukus ile kaplıdır ve eşgüdümle 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 alveollere ulaşır ve burada makrofajlarca yok edilir.

Normal bir kişi istirahatta iken 12-15/dk soluk alır. Her solukta 500 mililitre hava alınır. Bu şekilde dakikada 6-8 litre hava alınıp verilir. Hava, soluk alıp verme esnasında alveollerdeki gaz ile karışır ve basit sızmayla dakikada 250 mililitre oksijen bedene alınır ve 200 mililitre CO<sub>2</sub> dışarı atılır.

Hava yolları, soluk borusundan alveollere kadar 23 dallanma gösterir. Bu dallanmaların ilk 16'sında gaz alış verişi olmazken kalan 7 dallanma bölgesinde gaz alış verişi olur. Trakeada kesit yüzey alanı 2.5 cm kare iken, alveollerdeki yüzey alanı 11800 cm kare olur. Bu yüzden küçük hava yollarında havanın akım hızı oldukça düşük seviyelere iner. Alveoller, kapiller damarlarla sarılmış haldedir. Çoğu alanda hava ile kan arasında alveol epiteli ve kapiller endoteli vardır. Kapiller damarla temas eden alveol yüzey alanı 70 metrekaredir. İnsanda 300 milyon alveol vardır (1).

#### **Alveol duvarında iki tür epitel hücresi vardır:**

**Tip 1 epitel hücreleri:** Uzun stoplazmik uzantıları olan yassı hücrelerdir.

**Tip 2 epitel hücreleri:** Tip 1 hücrelere göre daha kalın olup, çok sayıda lameller inklüzyon cisimcikleri içerir, sürfaktan salgırlar. Alveollerdeki yüzey geriliminin düşük olması sürfaktana bağlıdır. Sürfaktan lipit ve protein yapıdadır ve alveollerin kollabe olmasını , alveol içine sıvı geçişini önler. Steroid hormonlar sürfaktan yapımını artırır.

Akciğer damarlarında dolaşan kan hacmi 1 litre kadardır. Dolaşan kanın 100 mililitreden azı kapiller dolaşımdadır. Bir eritrositin kapillerlerden geçişi, istirahat halinde yaklaşık 0.75 sn iken egzersiz sırasında 0,3 saniye, ya da daha az bir zamanda olur. Kan akımı azalmış olan akciğer bölgesinde, alveollerdeki PCO<sub>2</sub> düşer. Bu düşüş o bölgede bronkokonstrüksiyona neden olarak, havanın daha az kanlanan bölgeden diğer bölgelere yönlendirilmesini sağlar.

Akciğer kapiller damar basıncı 10 mmHg'dır. Akciğer kapiller damarındaki onkotik basınç 25 mmHg'dır. Akciğer kapiller damar basıncının 25 mmHg'yı geçmesi sonucu akciğer ödemi oluşur.

Akciğer alveollerindeki makrofajların etkin fagositoz yapma özellikleri vardır. Solunum yolu ile gelen bakteri ve diğer tanecikleri fagosite ederler. İmmün sistemin yok etmesi için alınan antijenleri uygun duruma getirirler. Kemik iliğine etki ederek monosit, granülosit oluşumunu hızlandırır ve granülositleri akciğere çağıran maddeler salgırlar (1).

## **2. 2. KÜNT TORAKS TRAVMASI**

Künt toraks travması, eski çağlardan beri bilinmektedir. Toraks travmalarıyla ilgili bilinen en eski kayıtlar 5000 yıl önce yazılan Edwin Smith Cerrahi papiruslarıdır. Mısır İmhotep kayıtlarında 21 hastanın toraks ve boyun yaralanmalarından bahsedilir (2). Erken dönemdeki yazılara rağmen, toraks travmalı hastalarda etkin tedavi usulleri halen geliştirilememiştir.

### **2. 2. 1. Epidemiyoloji**

Travmalar genel olarak bütün yaş gruplarında ateroskleroz ve kanserden sonra üçüncü sıklıktaki ölüm sebebidir. Her yıl motorlu araç kazasına bağlı travma sonucu meydana gelen ölümlerin % 25'i toraks travmalarına bağlıdır. Toraks travmalarında ölüm oranı yaklaşık %10 civarındadır (3). ABD'de künt toraks travması sonucu yılda tahminen 15.000 ölüm olmaktadır ve tüm travmaların %20' si künt toraks travmasına bağlıdır. Kafa travmalarından sonra ölüme en sık sebep olan 2. travma, toraks travmalarıdır. Travmalar, 40 yaş altındaki insanlarda en sık görülen ölüm sebebidir. Künt toraks travmasında ölüm oranı yüksek olup ( %15,5) gençlerde 3. en sık ölüm sebebidir (4).

### **2. 2. 2. Sebepler**

Künt travmalar, genellikle trafik kazaları, düşme, spor yaralanmaları, savaş, çarpışma ve patlamalarla oluşur. Oluşan künt travmaların etkileri, kütle ve çarpan maddenin hızı ile doğru orantılıdır. Künt toraks travması sonrası en sık görülen durum ALI'dir. Alveollerde oluşan kanama ve dokusal yaralanmanın büyüklüğü, künt toraks travmasının büyüklüğü ile doğru orantılıdır (5).

Shorr ve meslektaşları (6), künt toraks travması geçiren 515 hastayı gözden geçirdiklerinde, bunların %70,9'unun motorlu araç kazasına, %7,6'sının yüksekten

düşmeye, %9,5'inin yaya kazasına, %7,8'inin motosiklet kazasına, %4,2'sinin de diğer sebeplere bağlı olduğunu görmüşlerdir.

Künt toraks travmasıyla beraber bulunan yaralanmalar sıklık sırasına göre; ekstremité kırıkları (% 54), kafa travmaları (% 44), batın yaralanmaları (%21), pelvik kırıklar (% 12) ve spinal travmalar (% 6) 'dır (7).

Ciddi toraks travmalı hastaların sadece %10-20'sinde izole toraks travması vardır. Diğerlerinde ise multitravma mevcuttur. Trupka A ve arkadaşları, toraks travması olan multitravmalı vakalarda, daha önceleri %4 olarak saptanan ölüm oranının, günümüzde %25'lere ulaştığını göstermişlerdir (8).

### **2. 2. 3. Patofizyoloji**

Künt toraks travmasına bağlı ciddi yaralanmalar; doğrudan baskı veya ani durmaya bağlıdır. Doğrudan baskıya bağlı olarak, kaburga kırıkları, yelken göğüs, sternum kırıkları, torasik vertebra kırıkları oluşabilir. Derin yaralanmalar; ALI, künt myokard yaralanması, özefagus yaralanması, diyafram rüptürü ve akciğer kontüzyonu gibi yaralanmaları içerir. Ani durmaya bağlı yaralanmalar; aort, trakea, büyük damarlar ve solunum yolundaki bozulmayı içerir. Diğer bir yaralanma şekli ise kemik parçalarının yer değiştirmesi sonucu dokuların zarar görmesidir. Yer değiştiren kırık kemik uçları plevra, akciğer ve batın içi organlara zarar verebilir.

Çocuklardaki yaralanmaların çoğu künt travmalar sonucunda oluşur. Bu künt travmaların %10-30'unu toraks travmaları oluşturmaktadır. Çocuklarda toraks travması, kafa travmasından sonra ölüme en çok yol açan travma sebebidir. Diğer travmalarla birlikte toraks travmasının da olması, ölüm oranını 3-4 kat artırmaktadır. Solunum yollarındaki yaralanmalar çocuklarda erişkinlere göre % 6 oranında daha az görülür (9-10).

Hücre ölümü genellikle oksidatif stresin artması, nitrik oksitin yükselmesi ve iskemi sonucunda meydana gelmektedir.. İskemiye bağlı hücre hasarından sonra oluşan oksijen radikalleri, reperfüzyon esnasında hücreler için daha yüksek oranda toksik olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre zarı bütünlüğünü bozup, hücre permeabilitesi artırır ve böylece hücre ölümüne sebep olur. Bu olaylar ışığında günümüzde SOR'un önemi gittikçe artmaktadır (11).

Künt toraks travması sıklıkla motorlu araç kazaları nedeniyle olur. Akciğerler sıklıkla hasar görür. Makroskobik değişikliklerle beraber histopatolojik değişiklikler

(ödem, hiperemi, hemoraji vb.) olur, sonuçta akciğerde dolaşım bozulur, mikrosirküler şok gelişir. Tüm bu olaylar SOR'un oluşumuna sebep olur. Sonuçta lipit peroksidasyonu ve membran hasarı gelişir (12).

## **2. 3. Akut Akciğer Hasarı -Acute Lung Injury (ALI )**

### **2. 3. 1. Genel Bilgiler**

19.yy.'ın sonlarına doğru Dupuytren tarafından tanımlanan ALI künt toraks travmalı hastaların % 50-60'ında oluşur (13-14).

Travma; şiddetine göre akciğerde küçük zedelenmelerden, ALI ve ARDS'ye kadar değişik sonuçlara yol açabilir. Travmalardaki ölüm sebeplerinin %25-50'sinden toraks travmaları sorumludur (15).

ALI'de hücre içi veya dışı ödem meydana gelebilir. Bunun sonucunda da alveolokapiller membran geçirgenliği bozulur ve oksijenlenme azalır. Böylece vital kapasite, tidal volüm, arteriyel oksijenlenme ve esneklik azalır. Buna ek olarak, artan sekresyonlar bronşiyolleri tıkar, hasarlı veya hasarsız bölgelerin kollapsına sebep olur. Bunun sonucunda oluşan hipoksemi genellikle yaralanmadan 24-36 saat sonra belirginleşir.

**ALI; hasar gören bölgede ödem, hemoraji, kanın interselüler ve alveoler alanlara sızması ile karakterizedir.** ALI sonucunda arteriyovenöz şantlar artar; hipoksi ve solunum yetmezliği oluşur. Solunum yetmezliği, kanamanın ilerlemesi ve görüntüleme bulguları saatler içinde gelişir. Toraks duvarına ciddi baskı sonucunda (kemik kırığı olsun, yada olmasın) ALI oluşur. Çocuklarda göğüs kafesi yumuşaktır ve dışarıdan uygulanan güçleri kolayca akciğerlere iletir. Bu nedenle çocukluk çağı travmaları kaburga kırığı olmaksızın ALI ile sonuçlanabilir ve çocuklarda saptanan kaburga kırıkları genellikle ciddi bir yaralanma belirtisi olarak kabul edilir.

Yelken göğüs; aşırı baskıya bağlı oluşan bir yaralanma şeklidir ve üç veya daha fazla kaburganın iki veya daha fazla yerinden kırılması ile oluşur. Yelken göğüsde paradoksal toraks hareketi vardır, yani toraks inspiyumda içe, ekspiyumda dışa hareket eder. Yelken (flail) bölüm travma sonrası hemen görülmeyebilir. Vakaların %31'inde travmadan sonraki ilk 6 saatte görülür (16). Yelken bölüm; solunum fonksiyonunu bozar, akciğer havalanmasını önler ve hipoksiye neden olur.

ALI'de toraks duvarında mekanik bozukluk olmasa bile, solunum yetmezliği meydana gelebilir. ALI'ye bağlı doku hasarı; alveollerde kollaps ve akciğerde konsolidasyon oluşmasıyla daha belirgin hale gelir. ALI vakalarının yarısından fazlasında

pnömoni ve ARDS görülür. Künt travmalara bağlı ölümlerin %25'inden künt toraks travması ve komplikasyonları sorumludur (17). Künt toraks travması sonucunda görülen hipoksemi çok yaygın bir bulgudur ve ALI şüphesini uyandırmalıdır.

Kaburga kırıkları çok sık görülen kemik yaralanmalarındandır. Kaburga kırığı olan bir hastada her zaman ALI'nin de olabileceği düşünülmelidir. Daha seyrek görülen skapula kırıklarında %50'nin üzerinde ALI saptanmıştır (18).

### **2. 3. 2. Epidemiyoloji**

Künt toraks travmalı hastaların % 50-60'ında ALI görülmektedir (13). ALI tüm künt toraks travmalıların %30-75'inde görülen çok yaygın bir klinik durumdur (19). Multitravmalı hastalarda sadece ALI'ye bağlı ölüm oranını tanımlamak zordur; ancak literatürde genellikle %10-25 arası değerler rapor edilmiştir. Yelken göğüs olan hastaların %75'inde ALI görülebilir ve bu durum mortalite ve morbiditenin yükselme sebebidir (20).

### **2. 3. 3. Sebepler**

Künt toraks travmasına yol açan sebepler ALI'de de rol oynar. Künt travmalar; trafik kazaları, düşme, spor yaralanmaları, savaş, çarpışma ve patlamalar sonucunda oluşur.

### **2. 3. 4. Fیزیopatoloji**

ALI'nin temel sebebi 2. Dünya Savaşından sonra tanımlandı ve Clemedson tarafından özetlendi (21).

#### **ALI oluşumundaki üç temel sebep :**

**1-Spalling etkisi:** Travma nedenine bağlı olarak alveolokapiller membran hasarı oluşur ve buna bağlı gaz değişimi ( $O_2 \rightarrow CO_2$ ) bozulur. Bu olumsuz etki; derin şok dalgalarının okyanus yüzeyine ulaşması şeklinde olur. Akciğerler spalling etkisiyle başlangıçtaki etkiyi, bu şok dalgaları ile alveollere dağıtabilir.

**2-İnertial (Hareketsizlik) etkisi:** Çarpan dalganın yavaş etkisi ile alveollerin hasar görmesidir.

**3-İmplosion (Patlama) etkisi:** Alveollerdeki aşırı gerilme ve yırtılmalar sonucu meydana gelir.



İnsanda akciğer, barsak, kulak zarı gibi hava içeren organlar basınca hassastır. Göğüs kafesine uygulanan travmaya bağlı artmış doku basıncı sonucunda, mekanik güçler akciğerlere iletilir. Bu şekilde oluşan ALI, kaburga kırıkları veya diğer göğüs duvarı yaralanmaları ile birlikte görülebilir.

Yukarıda sayılan 3 temel sebeple hasar gören hücre membranı yüzey özellikleri değişir. Hücre membranı altındaki fosfolipid tabaka ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu fosfolipidlerden, fosfolipaz-A2 enziminin aktivasyonu ile araşidonik asit oluşur. Araşidonik asit de siklooksijenaz ve lipooksijenaz olmak üzere iki ana yoldan okside olur. Siklooksijenaz yoluyla prostaglandinler ve tromboksanlar, lipooksijenaz yoluyla lökotrienler ve hidroksiieikozatetraenoik asitler oluşur ki bunların hepsine birden **eikozanoidler** denir.

Eikozanoidler, araşidonik asitten köken alan siklik yağ asidi yapısındaki maddelerdir. Lenfositler dışında hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerden salınırlar, hücre içinde depolanmazlar, doku hasar gördüğünde hızlıca sentezlenirler. Böylece hasar gören dokularda, vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, lökosit göçü ve yığılması ile karakterize inflamatuvar cevabı oluştururlar.

Lökotrienler kapiller kaçağı arttırmada histaminden bin kat daha güçlüdür ayrıca, nötrofil aktivasyonu, bronkokonstriksiyon ve vazokonstriksiyonu da arttırmaları. Vücut, enfeksiyona yol açan mikroorganizmaları, inflamasyon sayesinde etkisiz hale getirirler. Şayet inflamatuvar cevap abartılı ise oksidan-antioksidan dengesi, oksidanlar lehine bozulabilir ve oksidanlar, inflamasyonun daha da uzun ve şiddetli olmasına yol açabilir (22).

Vücutta savunma görevini gerçekleştiren koruyucu mekanizmalar (lökositler gibi) da doku hasarına yol açabilir. Bu hasar sonucu meydana gelen oksijen ürünleri, hücre membranındaki doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratmak suretiyle hücre hasarına yol açarlar.

Vücuttaki savunma mekanizmaları (inflamatuvar cevap, abartılı inflamatuvar cevap) sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri, genellikle dış yörüngesinde serbest elektron içerirler. Dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküllere, serbest radikal denir. Serbest radikallerde stabilite, çevredeki moleküllerden bir elektron kopartılarak, elektron çifti oluşturulmasıyla, yani oksidasyonla sağlanır. Elektronu koparılmış olan molekül, eşlenmemiş elektron içerdiğinden, serbest radikale dönüşür ve böylece tek bir radikal varlığı bile elektron transfer zincir reaksiyonlarını başlatabilir. Başlayan bu reaksiyon membrandaki yağ asitleri tükeninceye dek devam eder. Hücre

membranının lipofilik iç yapısı araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitlerinden zengindir ve bu yağ asitlerinin düşük olan erime noktası, hücre membranının akışkanlığından sorumludur. Oksidasyon, membran yağ asitlerinin erime noktasının yükselmesine, böylece membran akışkanlığının azalmasına neden olur. Sonuç olarak membran, selektif geçirgenliğini kaybeder ve hücre yıkılır (23).

Genelde hücreler, kendi ürettikleri serbest radikallerin oluşturacağı hasara karşı; katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon gibi endojen antioksidanlar tarafından korunurlar. Tedavide kullanılan antiinflamatuvar ajanlar, ne yazık ki inflamasyonun her aşamasında etki gösteremezler, sadece inflamasyonun belli basamaklarında etki gösterirler (24). İskemik dokularda reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi için gerekli hücre içi mekanizmalar tam olarak aktif haldedir; ancak oksijen sunumu yetersiz olduğundan dolayı fonksiyonel değildir. Reperfüzyon ve dokulara yeniden oksijen sunumu ile beraber büyük miktarda reaktif oksijen metabolitleri üretilir, bu da doku hasarının artmasına neden olur.

İnflamasyonda kallikrein-kinin sistemi de etkili olmaktadır. Proteolitik enzimlerin birçoğu kininojenlere etki eder ve kinin oluşumuna neden olur. Kininler, kapiller permeabiliteyi artırarak, doku ödemeine sebep olurlar, ayrıca ağrı ve bronkonstriksiyonu da arttırırlar. Kininlerin en tanınanı olan bradikinin, güçlü bir vazodilatördür.

Lin YS ve arkadaşları akut akciğer hasarında taşikininin reseptör antagonisti kullanarak hasarın şiddetini azalttıklarını rapor etmişlerdir (25) .

Nitrik oksit (NO) inflamasyonda etkili olan diğer bir maddedir. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin aktive olmasından sonra, L-arginin amino asidinin, terminal guanido nitrojen kısmının okside olması ile sentezlenir. NO sentezi sırasında kofaktör olarak nikotinamid-adenin-dinükleotit fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotit (FAD), tetrahidrobiopterin (THB) kullanılır.

#### **NOS enziminin üç şekli mevcuttur:**

- a) Endotel hücrelerinde bulunan endotelial NOS (eNOS yada NOS 3),
  - b) Nöronlarda bulunan nöronal NOS (nNOS ya da NOS 1).
- (Endotelial NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı enzimlerdir.)
- c) İndüklenebilir NOS (iNOS ya da NOS 2) enzimi ise makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde bulunur (26).

Murakami ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda iNOS enzimindeki artışın; nitrat,

nitrit yoğunluklarını arttırdığını ve sepsise benzer klinik tablo oluşturduğunu tespit etmişlerdir (27). Bir diğer çalışmada, nNOS enziminin 7-nitroindazole ile inhibe edilmesi sonucunda akut akciğer hasarının azaldığı görülmüştür (28). Daha sonra akciğer epitel hücrelerinde polimeraz enziminin uyarılması ile iNOS düzeyinin arttığı, bu enzimin inhibe edilmesiyle de akciğer epitel hücrelerinin fonksiyon bozukluğunun önlendiği ve yaralanmanın şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir (29). Enkhbaatar ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise iNOS enziminin Bbs-2 kullanılarak inhibe edilmesi ile; MV'deki hastaların solunum yollarını açık tutmak için ihtiyaç duyulan basınç miktarının azaldığı, akciğer ödeminin oluşumunun azaldığı ve akciğerde lenf akışının azaldığı gösterilmiştir (30).

Nötrofillerde lökotrien B4 (LTB4) uyarısıyla selektin yapımı artar. Bunun yanında TNF uyarısıyla birlikte endotelden de selektin yapımı artar. Aktive nötrofiller, akciğer endoteline affinite göstererek selektinler aracılığıyla dokuya geçerler. Aktive nötrofillerin dokuya geçmesiyle dolaşımdaki lökosit sayısı düşer. Nötrofiller dolaşan lökositlerin % 70'ini oluştururlar, kemik iliğinde gelişirler, dolaşımda 24 saat kalırlar. Hedef partikülü fagosite ederek parçalarlar ve bu işlemde sonra apoptozis ile ölürlür.

İskemik dokuların reperfüzyonu sırasında ksantin oksidaz enzimi de, serbest oksijen radikali (özellikle süperoksit radikali) için kaynak oluşturabilir (23). Reperfüzyonun sağlanması ile birlikte oksijen varlığında ksantin oksidaz hipoksantini ksantine dönüştürür. Bu da serbest oksijen radikalleri olan süper oksit ve hidrojen peroksit oluşumuna yol açar.

Murakami ve arkadaşları, rekombinant antitrombin kullanarak oluşan ALI'de patofizyolojik değişikliklerin azaldığını rapor etmişlerdir (31).

Laffon M ve arkadaşları interlökin-8'i bloke ederek; tavşanlarda pulmoner endotel ve epitel fonksiyon bozukluğunu önlemişler, böylece ALI gelişiminin azaldığını tespit etmişlerdir (32).

Tüm bu mekanizmaların etkisiyle, akciğerde etkilenen alanlarda, bronşlarda daralma, mukus üretiminde artma, mukosilyer aktivitede azalma, sürfaktan üretiminde azalma olur. Bunun sonucunda da alveollerde kollaps ve atelektazi oluşur (33).

Travmanın şiddet ve büyüklüğüne bağlı gelişen patofizyolojik olaylar sonucunda solunum yetmezliği gelişebilir. Genellikle ALI'ye bağlı solunum problemleri 3-5 gün içinde düzelebilir, ancak geç dönemde kötüleşmeler de görülebilir. ALI sonrası akciğerin tam fonksiyone olmaması sonucunda; lokal inflamatuvar cevap, yaralanmayla ilişkili tüm

vücudu etkileyen inflamatuvar cevap veya hastane kaynaklı pnömoni gelişimi görülebilir (33). ALI'li vakaların %50'sinden fazlasında akciğerde inflamasyon görülür (20).

Pulmoner kapiller basınç, vasküler basıncı aşarsa intrapulmoner şant gelişir (34). Buna bağlı olarak gaz değişim mekanizma bozukluğunun artması sonucunda hipoksemi daha belirgin hale gelir. Yaralanan alanda solunum yaklaşık %44 oranında azalır ve ciddi hipoksemimin asıl sebebi bu mekanizmadır (20). Hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon gelişir. Gelişen vazokonstriksiyon hasara uğramış akciğer alanı ile orantılıdır.

Yaralanmadan 24-48 saat sonra olaylara atelektazi ve inflamasyonun da katılmasıyla, hipoksemi daha belirgin hale gelir.

### **2. 3. 5. Klinik**

ALI'de görülen belirti ve bulgular; dispne, hipoksemi, siyanoz, taşikardi, hemoptizi solunum seslerinde azalma veya kaybolmayı içerir.

Hemoptizi vakaların %50'sinden fazlasında görülür. Dispne ve hipoksi ise ancak geniş akciğer hasarında görülür (35). Ventilasyon/ Perfüzyon (V/P) oranının bozulması, intrapulmoner şantları artırır, akciğer kompliyansını azaltır. Tüm bunların sonucunda bölgesel akciğer hasarı gelişir. Bölgesel akciğer hasarı da klinikte; hipoksemi, hiperkapni ve solunum işinin artması şeklinde karşımıza çıkar. Fizik muayenede, hastalarda takipne, ral, ronküs, vizing ve bazı vakalarda hemoptizi saptanır. Klinikte hipoksi ve ventilasyon bozukluğu 24-48 saat içinde belirgin hale gelir.

### **2. 3. 6. Tanı**

Alveoloarteriyel gradiyentin artması veya kan gazında PaO<sub>2</sub>/FİO<sub>2</sub> oranının düşmesi hekimi ALI açısından şüphelendirmelidir. ALI tanısında, akciğer grafileri tanıyı destekler. Akciğer grafilerinde ALI'ye bağlı hasar, sınırlı veya yaygın olabilir.

ALI, travmadan sonraki ilk 48 saat içinde akciğer grafilerinde belirgin olmayabilir. Bu sebeple yaralanmadan 6 ve 24 saat sonra akciğer grafisi tekrarlanmalıdır. ALI'ye bağlı lezyonun genişliği düz grafilerde % 40 oranında tahmin edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinde travmaya bağlı peribronşiyal, perivasküler veya intraalveoler hemorajinin düzelmesi yaklaşık olarak 10 gün sürer (36). Eğer beklenen zamanda düzelme olmamışsa lezyon üzerine eklenmiş bir pnömoniden şüphelenilmelidir.

Akciğer grafisinde genişleyen mediasten, aort topuzu veya aort yayının sınır kaybı, sol ana bronşun yer değiştirmesi, nazogastrik sonda veya trakeanın sağa doğru kayması, künt aort diseksiyonunu düşündürmelidir. Büyük damar yaralanmalarının %30'unun düz grafilere tespit edilmemesinden dolayı bu işaretlerin tanı değeri düşüktür (37).

Erken dönemde çekilen ilk akciğer grafilinde, kaburga kırıkları veya kemik-kıkırdak ayrışmaları gözden kaçabilir. Künt toraks travmasına bağlı birinci kaburga kırığı ile büyük damar yaralanması yaklaşık %3 oranında beraber görülür.

Vücuda yerleştirilen değişik kataterlerin grafildeki duruş şekilleri, önemli ip uçları verebilir. Örneğin hastaya takılan nazogastrik sonda grafide diyafram üzerinde görülmüşse, sol diyafram rüptüründen şüphelenmek gerekir.

Bilgisayarlı toraks tomografisi, künt toraks travmalarında düz grafilere daha üstündür. Bilgisayarlı toraks tomografisinin temel avantajı, yaralanmadan hemen sonra daha doğru bilgiler vermesidir ( %95 ). Buna ilaveten hasar görmüş toplam akciğer alanı da daha doğru tahmin edilebilir .

**Diğer tanı yöntemleri:** Bronkoskopi, V/P sintigrafisi, alveolo-arteriyel gradiyenttir (38).

### 2. 3. 7. Tedavi

ALI'nin tedavisine güncel yaklaşım, destekleyici tedavi şeklindedir. ALI'de ciddi hipoksemi görülebilir. Bunun dışında herhangi bir problemi olmayan vakalar genelde 48-72 saat içinde iyileşmeye başlar ve yaklaşık 1 hafta içinde iyileşme tamamlanır (39).

ALI tedavisinde kullanılacak sıvı tipi ve miktarı ile ilgili bir fikir birliği halen mevcut değildir. Ancak hastaya, 0,5ml/kg/saat idrar çıkışı sağlayacak kadar sıvı verilmelidir. ALI'deki akciğer ödemi azaltmaya yönelik, hastaya ne tür sıvı verileceğiyle ilgili iddialı bir tedavi şekli henüz tespit edilememiştir (40).

ALI nedeniyle takip edilen hastalarda pnömoni gelişmemesi için, nazotrakeal aspirasyon, solunum fizyoterapisi, ağrı kontrolü ve endikasyonu varsa ventilasyon desteği önerilmektedir. Normal yollarla balgam çıkarabilen künt toraks travmalı hastalarda atelektazi en aza iner ve pnömoni gelişme riski azalır.

Yelken göğüs nedeniyle takip edilen hastalarda ağrı kontrolü ve solunum fizyoterapisi gereklidir. Eğer hastada hipoksi veya hiperkapni varsa, endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilatör (MV) gerekebilir. Kaburga stabilize edici yöntemlerin

belirgin faydası tespit edilmemiştir. Yelken göğüslü bir hastada başka yaralanmalar da varsa, ölüm oranı %20 civarındadır.

Toraks travmasından sonra gelişen ALI'nin şiddeti, MV desteğine ihtiyaç olup olmadığı hakkında fikir verebilir. ALI'de MV desteği verilmesinin amacı ödemin azaltılmasını sağlamaktır. Ödem azalınca arteriyovenöz şantlar azalır, buna bağlı olarak da hipoksemi azalır. Bu hastalar için en uygun MV yaklaşımı, pozitif ekspirasyon sonu basıncını (**PEEP**) en düşük değerde tutarak yeterli oksijenlenmeyi sağlamaktır. Aşırı PEEP uygulanması gaz değişimini daha da kötüleştirir, ayrıca barotravmaya sebep olarak ALI alanını artırır. Artırılmış PEEP yelken göğüslü vakalarda paradoksal hareketi azaltmak için uygulanabilir, ancak bu işlem son derece dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

ALI nedeniyle takip edilen hastalara verilen furosemid, doğrudan pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven direncini azaltır, böylece pulmoner kapiller hidrostatik basınç düşer (41), pulmoner kapiller sıvı filtrasyon hızı azalır, interselüler mesafedeki sıvı azalır. Tüm bunlara bağlı olarak akciğer görevini yapmaya başlar. Furosemidin tüm bu etkileri diüretik etkisinden bağımsız olarak gerçekleşir. Ayrıca diüretik etkisi de tablonun iyileşmesine destek verir (42).

## **2. 4. AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU- ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)**

### **2. 4. 1. Yaralanma sonrası ARDS**

Künt toraks travması sonrası gelişen tüm ARDS'li hastalarda ALI mevcuttur, ancak ALI'li hastalarda ARDS gelişmeyebilir. Yapılan bir çalışmada ALI nedeniyle takip edilen hastaların %38'inde ARDS geliştiği görülmüştür (43). Bu hastalarda ARDS açısından en tehlikeli zaman yaralanmadan sonraki ilk 24-72 saattir.

ARDS, ALI'nin en ileri safhasıdır. ALI'de; akciğerde, ekspiryum sonu hacminde azalma, interselüler ödem, hava yolu basınçlarında artış ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemi mevcuttur. ARDS'de ise bunlara ek olarak, sitokin, monosit-makrofaj, kompleman, koagülasyon-fibrinoliz sistemlerinin uyarılması ve nötrofil yığılması da mevcuttur.

Travma sonrası gelişen ARDS; sepsise bağlı gelişen ARDS'den sonra ikinci sıklıkta görülüp, yapılan çeşitli çalışmalarda %12-39 arası değerler rapor edilmiştir (44). Erken ARDS (ARDS'nin ilk 48 saati ), genellikle hemorajik şok ve kapiller damarlardan sızıntı

ile birlikte görülür. Geç ARDS ( ilk 48 saatten sonraki dönem) ise genellikle pnömoni ve çoklu organ yetmezliği ile beraber görülür.

Yapılan son çalışmalara göre künt toraks travması geçiren hastalarda, erken dönemde tespit edilen metabolik asidoz, ALI gelişebileceği yönünde ciddi bir uyarıcıdır (45).

Günümüzde, halen, ARDS'ye neden olan mekanizmaların hepsi tamamen açığa çıkartılamamıştır. Ama serotonin, histamin, katekolaminler gibi vazoaktif maddelerin ARDS gelişimine sebep olduğu tespit edilmiştir.

Kompleman; travma ve sepsis gibi durumlarda aktive olur, böylece pulmoner vasküler yatağa nötrofiller yığılır. Yığılan nötrofillerden serbest oksijen radikalleri ve lizozomal zerrecikler salınır ve salınan bu maddeler de akciğerde hasar meydana getirir.

ARDS, ilk 1967 yılında Ashbaugh ve Petyy tarafından tanımlandı (46). Ashbaugh, ARDS'i, bebeklerde görülen hiyalin zar hastalığındakine benzer şekilde gelişen ağır solunum yetmezliği sendromu olarak tanımladı. 1987 yılından sonra, ağır solunum yetmezliği sendromu yerine, yetişkin sıkıntılı solunum sendromu (Adult Respiratuar Distress Sendromu, ARDS) tanımlamasının daha uygun bir tanımlama olacağı kabul edildi (47). En son olarak 1994 yılında Acute Respiratory Distress syndrome adını aldı.

### **ALI ve ARDS tanımlanmasında göz önüne alınan ölçütler şunlardır:**

#### **1. Akut Akciğer Hasarı (ALI)**

a-Başlangıç: Ani

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

c-Akciğer grafisi: Bilateral yaygın infiltrasyon ,

d-Pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mmHg altında veya klinik olarak sol atrial hipertansiyon bulguları olmayacak.

#### **2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)**

a-Başlangıç: Ani ,

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

c-Akciğer grafisi: Bilateral yaygın infiltrasyon,

d-Pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mmHg altında veya klinik olarak sol atrial hipertansiyon bulguları olmayacak.

### **ARDS kliniği şu şekilde özetlenebilir:**

1. Normal akciğerlere sahip olan bir hastanın, sonradan önemli bir akciğer problemiyle karşılaşması,
2. Düşük akciğer kompliyansı, artmış akciğer akımı ve hipoksemi ile seyreden solunum yetersizliği tablosunun olması,
3. Akciğer filminde yaygın pnömonik infiltrasyonun olması,
4. Sol kalp yetersizliği veya konjestif kalp yetersizliğinin olmaması

### **2. 4. 2. Epidemiyoloji**

ARDS ile ilgili farklı klinikler değişik oranlarda vakalar bildirmişlerdir. Argus ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları araştırmada, ABD’de ARDS sıklığını %00 5,07 - 6,43 olarak tespit etmişlerdir (48). Reynolds ve arkadaşları, 1998’de yayınlanan çalışmalarında 4 yıl boyunca 5.000.000 kişide %00 3 -5,2 arasında ARDS vakası bildirmişlerdir (49).

ARDS sıklığı, 1993 -1995 yılları arasında, 4634 hastayı kapsayan çalışmada, % 6.4 olarak bulunmuştur (50).

### **2. 4. 3. Sebepler**

1- Enfeksiyon hastalıkları:

- a-Bakteriyemi,
- b-Sepsis (en sık sebebidir),
- c-Pnömoni (viral-bakteriyal)

2- Yaralanmalar:

- a-Yanıklar,
- b-çoklu kan nakilleri,
- c-çoklu organ yaralanması,
- d-Uzun kemik kırıkları (yağ embolisi),
- e-Kafa travması,
- f-Akciğer hasarı (ALI),
- g-Uzun süren kalp-akciğer ameliyatları

3- Solunumsal problemler:

- a-Oksijen intoksikasyonu,
- b-Duman, buhar, toksik gazlar (NO<sub>2</sub>, CL<sub>2</sub>, DoO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>),
- c-Mekonyum aspirasyonu,



- d-Mide içeriği aspirasyonu (pH <1.5, yiyecek),
- e-Suda boğulmalar
- 4- Gebelikle ilgili problemler:
  - a-Zehirlenmeler,
  - b-Amniyon sıvısı embolisi,
  - c-Postpartum endometrit
- 5- Pulmoner emboli
- 6- İlaç intoksikasyonları (eroïn, aspirin, imipramine vb.)
- 7- Akut pankreatit
- 8- Radyasyon pnömonisi
- 9- Uzun süren ameliyatlarda (5 saat>)
- 10-Dissemine intravasküler koagülasyon
- 11-Yenidoğanın hyalen membran hastalığı (51)

#### 2. 4. 4. ARDS Patofizyolojisi

ARDS'li hastaların akciğerinde saptanan en önemli histopatolojik özellik; nonkardiyojenik, yüksek geçirgenlikli akciğer ödemi ve bunun temelinde endotelial hücre fonksiyon bozukluğu yatar. Olayın ilerlemesi ile hem endotelial, hem de epitelial hücre fonksiyonlarının bozulması sonucu ARDS oluşur (52). ARDS'de, pulmoner vasküler duvarlarda bulunan porların genişlemesiyle beraber, proteinlere karşı geçirgenlik artar, hidrostatik basınç ile onkotik basınç arasındaki denge bozulur ve sonuçta akciğer ödemi gelişir. Normalde porlar çok az sayıda ve küçüktür, sınırlı miktarda sıvı ve solidin damar dışına geçişine izin verir ve onkotik gradient nedeniyle makromoleküller için selektif bir bariyer gibi hareket eder. Porların genişlemesi ile selektif permeabilite kaybolur ve damar dışına sıvı ve solidlerin geçişi artar. Hücrelerdeki porların genişlemesi ve buna bağlı permeabilite artışı, değişik moleküllere bağlıdır. Bu moleküller; kanda dolaşan **toksinler** (bakteriyal endotoksin), **mikroemboliler** (polimorf nüveli lökosit agregatları, yağ embolisi), çeşitli nedenlerle kapiller endotelde bulunan enflamatuar hücrelerin (granülositler) aktivasyonu ile serbest bırakılan **toksik oksijen radikalleri ve proteazlardır**. Bu moleküllerin etkisi ile koagülasyon sistemi, kompleman sistemi ve araşidonik asit metabolizması aktive olur. Bu sistemlerden açığa çıkan mediatörler (eikozanoidler gibi), direkt veya indirekt olarak, özellikle pulmoner vasküler hücrelerdeki porların genişlemesine yani, permeabilite artışına ve sonuç olarak akciğer ödemine sebep

olurlar. Tüm bu etkenler ciddi endotel hasarına neden olarak permeabiliteyi bozar ve pulmoner intersitisiel alan içine su ve protein geçişine neden olurlar. Sonuçta terminal hava yolları, ödem sıvısı ile dolar ve atalektazi gelişir. ARDS'de en ciddi klinik tablo hava yollarının ödem sıvısı ile dolmasıdır. Bu durumda, endotrakeal tüp içinden ödem sıvısının geldiği görülür. Sıvının yerleşim yeri ve miktarı, pulmoner fonksiyon ve gaz değişimini etkiler. ARDS'de intersitisiel dokuda sıvı birikimi söz konusudur ve intersitisiel ödem çok zor tanınabilen bir tablodur (52). İntersitisiel ödemi takiben gelişen, alveoler epitel hasarının nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır. Alveoler epitelin hasarı akciğer fonksiyonunu oldukça olumsuz etkiler.

**Tip 1 pnömositlerin** yaralanması ile üç patofizyolojik fenomen oluşur:

- 1) Alveoler ödem (su geçirmeyen bariyerin kaybı nedeniyle),
- 2)Atalektazi (alveoler ödem nedeniyle alveoler stabilitenin kaybolması sonucu),
- 3)Kompliansın azalması (atalektazi ve tip 1 pnömositlerin büyüyüp gerilmesine bağlı olarak).

**Tip 2 pnömositler**, travmaya karşı daha dayanıklıdır ve önemli derecede kendini tamir etme yeteğine sahiptir. Ancak bu hücrelerde ciddi bir yaralanma olması irreversible akciğer hasarı ile sonuçlanır Tip 2 pnömositlerin hasarı klinik olarak tanımlanabilen iki önemli patolojiye neden olur:

- 1) Kompliansta çok ciddi azalma,
- 2) Alveoler atalektazi (surfaktan eksikliğine bağlı olarak).

ARDS'de (deneysel ve klinik çalışmalarda) alveoler boşluğa protein geçişi ile beraber surfaktan düzeyinde progressif bir azalma olduğu gösterilmiş ve solunum yetmezliğinin ciddiyeti ile surfaktan fonksiyonun bozulması arasında önemli bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu nedenle alveoler boşluğa protein geçişi ve tip 2 hücrelerden salgılanan surfaktandaki progressif değişiklik sendromun en önemli nedeni olarak görülebilir (52).

Alveoler atalektazi ventile olmayan ancak, perfüze olan akciğer alanlarını artırarak, inspire edilen oksijen konsantrasyonunun yükseltilmesine karşı direnç gösteren bir

arteriyel hipoksemiye neden olur. Refrakter hipoksemi ve akciğer kompliyansında ciddi azalma ARDS'nin temel klinik bulgularını oluşturur.

Alveollerdeki düşük yüzey gerilimi, alveollerin içini kaplayan **sürfaktana** bağlıdır. Sürfaktan; alveollerin yüzey alanının %10'nunu oluşturan tip 2 alveoler epitel hücreler tarafından salgılanır. Sürfaktan birçok fosfolipit, protein ve iyonlar içeren kompleks bir karışımdır. Bu fosfolipitlerden biri olan dipalmitilfosfatidilkolin alveol yüzey geriliminin düşürülmesinden sorumludur (1). Yüzey geriliminin düşürülmesinin anlamı, alveollerin havayla dolması için daha az kuvvet harcanmasıdır. Alveoller; sürfaktan yokluğunda (bebeklerde **hiyalin zar hastalığı**nda olduğu gibi) soluk alıp verme esnasında kollabe olabilir. Hiyalin zar hastalığında yapay olarak geliştirilen, ya da sığır akciğerinden elde edilen sürfaktan kullanılır ve hastalığın şiddetinin azaltılmasına yardımcı olur. Sürfaktan, akciğer ödeminin önlenmesine de yardım eder. Jeng M.J. ve arkadaşları, ALI'de sürfaktanı yerine koyma tedavisi uygulamışlar ve bu şekilde hasarın şiddetinin azaldığını tespit etmişlerdir (53). Bu tedavi günümüzde birçok klinikte uygulanmaya başlanmıştır.

ALI geliştikten sonra çekilen toraks tomografilerinde, ödematöz infiltrasyon en çok kan akımı olan alt akciğer alanlarında görülmüştür. Alt akciğer alanlarının basıncı genellikle sol atrial basınç seviyesinin altındadır. Ödematöz infiltrasyon, sırtüstü yatan hastalarda, arka akciğer alanlarında daha fazla görülür. Ön-arka akciğer grafisinde infiltrasyon yaygın gibi algılanır.

#### **2. 4. 5. Klinik**

**ARDS'de, akciğerler alveolokapiller hasar yönünden 3 dönemden geçer (54):**

**1. Dönem (sıvı artışı dönemi):** Kapiller kanlanmada artış ile intravasküler fibrin, nötrofil, platelet birikimi olur. Bu durum hasarın ilk 6 saatinde başlar. Periarteriel ve interselüler kanamalar sonraki 12-24 saat içinde görülür. Hiyalin zar 72 saat içinde oluşur. İmmünglobülinler, fibronektin, fibrinojen ve kompleman içerikli hiyalin zarlar, alveolleri tıkar. Epitel hücreleri dejenere olur, alveolokapiller membran görevini yapamaz, permeabilite artar. Akciğer ödemiyle beraber interselüler bölüme protein kaçağı olur.

**2. Dönem (çoğalma dönemi):** İlk hasardan 1-3 hafta sonra ortaya çıkar. Normal yapısını kaybeden tip 2 hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar üretilir. Hemorajik sıvının granülasyon dokusuna dönüşümü ve kollagen birikimiyle beraber fibrozis başlar.

**3. Dönem (fibrozis):** Tedaviye rağmen eğer ARDS üç hafta sürerse, tablo ağırlaşır ve ölümcül seyrederek

Başlangıç klinik bulguları (dispne, takipne ve hipoksemi) erken dönemde (1-2 saat) ortaya çıkabilir. Bu bulgular genellikle ilk 12-24 saat içinde görülür. 24-72 saatte akciğer kompliyansı azalır, dispne ve hipoksemi belirginleşir. Erken ARDS'de artmış şantlar ve düşük ventilasyon/perfüzyon oranlı alanlar nedeniyle, gaz değişim anomalileri ortaya çıkar. Bunun sonucunda; yaygın pulmoner vasküler tromboz; pulmoner ödem, subplevral enfarktüs ve pulmoner hipertansiyon oluşabilir.

ARDS'nin fibroproliferatif döneminde pulmoner ödemden daha çok, pulmoner fibrozis nedeniyle akciğer kompliyansı azalır. Bu nedenle hipoksemi devam eder.

ARDS'de düzelme farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı hastalarda bir yılda düzelme olabilirken, bazılarında pulmoner fibrozis tam olarak çözülmeyebilir ve iyileşme döneminde ya da yoğun bakım ünitesinden çıkarıldıktan sonra kalıcı sorunlara yol açabilir. Semptomlar ve radyografik bulgularda düzelme genellikle ilk altı ayda gözlenir. Hem çocukluk hem de erişkin yaş grubunda hastaların %40'ından fazlasında tam iyileşme görülmektedir. Erişkinlerde en sık kalıcı semptom efor dispnesidir. Öksürük, balgam ve hırıltı da görülebilmektedir. Genellikle ARDS'nin akut dönemindeki kalıcı alveolar kapiller yüzey kaybı nedeni ile akciğer difüzyon kapasitesi azalır. Daha seyrek olmakla beraber hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu hiperreaktivitesi de görülebilir. Egzersiz sırasında gelişen hipoksemi iyileşme döneminde görülebilir. İstirahat hipoksemisi seyrekdir. Azalmış akciğer hacimleri iyileşme süreciyle beraber artar. Akciğer hacimlerinde saptanan hafif düşüklükler, minimal kalıcı restriktif anomalileri düşündürmelidir (22).

## **2. 4. 6. Tanı**

### **2. 4. 6. 1. Belirti ve bulgular**

ARDS ön tanısı; hipoksi, nonkardiyojenik akciğer ödemi ve bunlara eşlik eden uygun predispozan faktörlerin olması halinde konulabilir. Belirti ve bulgular spesifik değildir ve akciğer ödemi ile hipoksiye aittir. Dispne, takipne, siyanoz ve interkostal çekilmeler görülebilir. Oskültasyonda ral ya da vizing duyulabilir.

### **2. 4. 6. 2. Laboratuvar bulguları**

**1-Akciğer grafisi:** Yaygın bilateral infiltrasyon görülür. (Kardiyomegali, vasküler yapılarda artış veya konjestif kalp yetmezliğinin diğer bulguları olmaksızın)

**2-Kan gazları:** ARDS'de açığa çıkan inflamatuvar maddelerin V/P oranını bozmasından dolayı, hipokseminin, solunan oksijen oranının artırılması ile düzeltilmesi zordur. Konjestif kalp yetmezliğindeki hipoksemi ise, genellikle tedaviye daha iyi cevap verir.

ALI'nin erken döneminde, takipne ve hipokapni görülür. Hiperkapni varlığı ise solunum durmasının habercisidir. Kan gazı incelemesi, solunumun kalitesini gösterir. Serum pH ve baz açığı; şokun ve resüsitasyonun derecesini gösterir. Derin ve kalıcı asidoz (pH<7.2 veya baz açığı>12mEq/L) varlığı, irreversibl şok ve ölüm anlamına gelmektedir (55).

### **3 - Özel tanı yöntemleri**

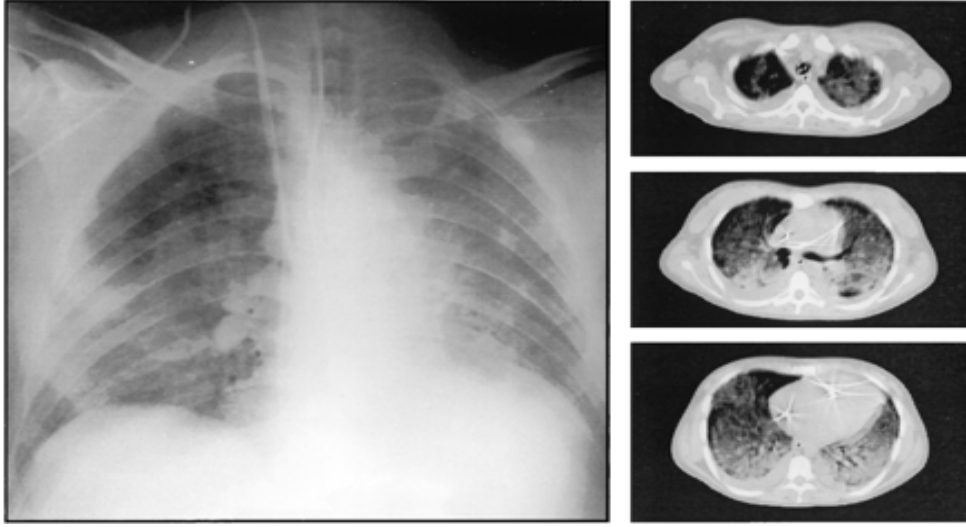
**a) Ekokardiyografi ve pulmoner arter kateterizasyonu:** Kardiyak nedenlerin ayırt edilmesinde kullanılır.

**b) Akciğer biyopsisi ve bronkoalveoler yıkama:** ARDS' de polimorf nüveli lökositler ve proteinler alveolokapiller membranı geçerek alveol içine girerler. Bronkoalveoler yıkamada protein ve lökosit saptanması tanıda önemlidir. Bu alveolokapiller membran geçirgenliğinin arttığını gösterir. Yıkama sıvısı içinde TNF de saptanabilir.

**c) Çoklu endikatör dilüsyon tekniği (CEDT):** Akciğer yetmezliğinin fizyopatolojisinin belirlenmesinde önemlidir. Bu yöntemle ekstravasküler akciğer sıvısı miktarı ölçülür. Sıvı miktarı normalde **5-8 ml/kg** arasında iken ARDS'de önemli derecede artar (52).

#### **d) Radyolojik bulgular:**

**Akciğer grafisi** ARDS'nin erken dönemlerinde normal olabilir. Hastalığın hızlı seyri nedeniyle, ilk 12-24 saat içinde bilateral puslu simetrik homojen opasiteler, hava bronkogramları ile beraber görülebilirler. Bu görünüm, proteinöz ve hemorajik ödem sıvısının alveol içine girişini yansıtır. Heterojen retiküler opasiteler de ortaya çıkabilir. Pulmoner damarların keskin sınırlarını kaybettiği görülebilir. Kardiyojenik pulmoner ödemden farklı olarak, ARDS'de görülen pulmoner ödemde kardiyomegali veya plevral effüzyon genellikle görülmemektedir. Akciğerlerde fibroblastların arttığı ve kollajen formasyonunun olduğu hastalarda (yaklaşık %11) kalıcı kronik fibrozis oluşmaktadır. Bunun dışında diğer hastalarda değişik derecelerde radyografi bulguları normale döner (yaklaşık %80) (22).



**Şekil. 1. ARDS'li hastanın akciğer filmi ve tomografisi**

(Tomografi kesitlerinde buzlu cam görünümü, konsolidasyon alanları ve gölgelerin ventralden dorsale ve apeksden kaudale doğru yoğunlaşması görülmektedir.)

**Bilgisayarlı tomografi (BT)**'de akciğerlerde yaygın, yama tarzında, lobar veya bölgesel infiltrasyonlar gözlenmiştir. Akciğer dokusunda büyük ve küçük kistlerin oluşturduğu İsviçre peyniri görünümü saptanabilir ve bu hastalarda ölüm oranı çok daha yüksek bulunmuştur. Erken dönemlerde opasiteler ve periferde dağılmış homojen konsolidasyonlar görülür. Akciğer ödeminde doku ağırlığı artar, bunun sonucunda üst lobdan alt loblara doğru kompresyon meydana gelir. Genellikle üst loblarda iyi havalanmış akciğer alanları görülürken, alt loblarda pasif kollapsa bağlı opak alanlar ve atelektaziler gözlenir. Hastaların yüzüstü pozisyona döndürülmesiyle opaklaşmada bir miktar geriye dönüş gözlenmiştir. İnterstisyel ödemi gösteren heterojen opasiteler ve bül yapıları da görülebilmektedir (22).

**e) Platelet sayımı:** ARDS ihtimalinin önceden belirlenmesinde erken devrede yapılan pıhtılaşma testleri önemlidir. ALI'yi takiben klinik olarak kesin ARDS tanısı konan hastalarda antitrombin III, fibrinojen, plazminojen, antiplazmin ve platelet sayısı düşer. Bu değişiklikler pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemin faaliyete geçirildiğini gösterir. Platelet sayısı kan kaybı ve kan nakli miktarı ile ilişkili olsa da, ARDS'nin de hassas bir göstergesi olabilir (52).

**f) İmmün elektroforez:** ARDS'de alveolokapiller membran hasarı sonucu proteinlerin alveol içine geçişi sebebiyle serumda proteinlerin çoğu ileri derecede düşük

saptanır. Ancak başlangıç döneminde orosomukoid, alfa 1-antitripsin, alfa 1-antikemotripsin ve haptoglobin diğer proteinlere göre yüksek bulunabilir.

**g) Biyokimyasal Tetkikler:** Eğer künt kalp yaralanmasından şüphelenilirse serum CK-MB ve troponin seviyelerini belirlemek önemlidir. CK-MB (>50U/L veya CK'nın %5'inden büyük bölüm) ve troponinin (>0.20mg/L) yükselmiş seviyeleri çok spesifik değildir, ancak ritim düzensizliği veya kalp grafisindeki anormallikler ile birlikte olması kardiyak hasar tanısını doğrular (56).

#### 2. 4. 7. Tedavi

ARDS'de tedavi yaklaşımlarının büyük bir bölümü henüz deney aşamasındadır.

##### **ARDS'de etkin tedavi 3 ana bölümden oluşur:**

1. ARDS'nin önlenmesi ,
2. Alveolokapiller membran harabiyetinin önlenmesi,
3. Fizyopatolojik değişikliklerin tedavisi (solunum ve dolaşım destek tedavisi).

##### **2. 4. 7. 1. ARDS'nin önlenmesi**

ARDS'yi önlemede riskli hasta grubunun belirlenmesi önemlidir. Uygun sıvı ve kan replasmanı, vazoaaktif ilaçlarla şok döneminin mümkün olduğu kadar kısa sürede tedavisi, pnömoninin uygun antibiyotiklerle tedavisi, mide içeriği aspirasyonunun önlenmesi ARDS gelişimini önleyen tedavi edici yaklaşımlar olarak sıralanabilir. Çoklu yaralanma vakalarında, erken dönemde uygulanan mekanik ventilasyonun, alveolokapiller membranın geçirgenlik artışını ve hipoksi ile asidoza bağlı sürfaktan üretimini engellenmesini ortadan kaldırmak suretiyle ARDS gelişimini engellediği bilinmektedir.

**Alveolokapiller membran harabiyetinin önlenmesi:** ARDS'de klinik bulgular ortaya çıkmadan önce, membran hasarının engellenmesi yönünde erken tedavinin başlanması mümkün olamamaktadır. Özellikle sepsise bağlı gelişen ARDS'de, komplemanın uyarılması neticesinde nötrofil göçü ve bunların alveolokapiller membranda birikmesi, araştırmacıları bu yönde engelleyici bir ilaç bulmaya zorlamıştır. Araşidonik asit yolu ürünleri ve serbest oksijen radikalleri, alveolokapiller membran harabiyetine sebep olmaktadır.

**Solunum ve dolaşım destek tedavisi:** Dokuya sunulan oksijen ( $DO_2$ ); arter oksijen içeriği ( $CaO_2$ ) ve kardiyak outputa bağlıdır. ( $DO_2 = \text{kardiyak output} \times CaO_2$ ). ARDS'de başlıca destek tedavisi, yeterli gaz değişiminin sağlanıp, dokuya gerekli  $O_2$  miktarının

verilmesidir ki, bu miktarın 1000 ml/dk'nın üzerinde olması gereklidir. Bunun için de Hemoglobin düzeyinin normal sınırlar içerisinde tutulması ve yeterli kardiyak output için, gerekirse inotropik destek sağlanması gereklidir.

ARDS'de dolaşım destek tedavisi için, hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyonun; sağ ventrikül fonksiyonlarını bozmayacak, aynı zamanda akciğerde şantları artırmayacak ölçüde azaltılması gereklidir. Bu yeterli dolaşımın sağlanmasında önemlidir. Bu amaçla damar üzerine etkili çeşitli ilaçların kullanımı gündemdedir.

Yoğun bakımdaki hastalarda destek tedavisinde diğer önemli hususlar; iyi bakım, beslenme, inflamasyon kontrolü ve hastayı kısa sürede ayağa kaldırmaktır. ARDS'nin mortalite ve morbidite oranı, yoğun bakım alanındaki gelişmelere rağmen halen yüksektir. Çeşitli çalışmalara göre ARDS, %10-90 arasında bir oranda mortal seyreder.

ARDS tedavisinde doğrudan sebebe yönelik tedavilere (gelişen pnömonide antibiyotik uygulanması gibi) spesifik tedavi, geri kalan tedavilere ise destek tedavisi denir.

#### **2. 4. 7. 2. Spesifik Tedavi**

Künt toraks travması sonrası görülen ARDS'de gelişen pnömoni uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. ARDS'nin başlangıcı inflamasyon olduğu için, akciğerdeki inflamasyon ve fibroze yönelik tedavi uygulanmalıdır (57). ARDS oluşum mekanizmaları sonucu meydana gelen fibrozis, fibroblast ölümünü (apoptozis) sağlayan ilaçlar yoluyla da engellenebilmektedir (58).

ARDS tedavisinde surfaktan, kortikosteroidler, anti-IL8, pentoksifilin, alveoler ödem çözücüler (beta-2 agonistler), alveoler epitel bariyer onarıcıları (keratosit growth faktör, hepatosit growth factor), prostaglandin agonist ve inhibitörleri ( ketokanazol, tromboksan inhibitörleri v.b), inhale (PGE-1 ve PGE-2 gibi) pulmoner vazodilatörler, immünoterapi, hidralazin, siklooksijenaz inhibitörleri, nitroprussid, antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, prosistein, N asetil sistein, ürik asit, vitamin A, glutatyon), antiproteazlar vs. denenmektedir (59). Gerektiğinde yeterli MV desteği ve yoğun akciğer temizliği pnömoniyi önlemek için kullanılmalıdır. Bunların dışında solunum fizyoterapisi, hava yolunun daima açık tutulması ve ağrı kontrolü de önerilmektedir.



### **2. 4. 7. 3. Destek Tedavisi :**

Mekanik ventilasyon (MV), hemodinamik dengenin sağlanması için sıvı dengesinin düzenlenmesi ve beslenme desteğini içerir.

#### **2. 4. 7. 3. 1. Mekanik Ventilasyon**

ARDS'de solunum yolları kompliyansının azalması, alveoler ölü boşluğun artması; solunum işinin artmasına ve hiperkapni ile birlikte solunumsal asidoza sebep olur. ALI/ARDS'de MV'nin amacı; hipoksiyi önlemek, hiperkapniyi ortadan kaldırmak ve böylece pH'yı normal düzeyde tutmaktır. MV doğal olmayan bir süreçtir ve MV'nin kendisi de akciğerlerde hasara sebep olabilir. ARDS tanı koyulur koyulmaz, ARDS'nin tedavisine en kısa sürede başlamak gerekir. Solunum yetersizliğinde uygulanan mekanik ventilasyonun amacı kardiyak outputu olumsuz yönde etkilemeden yeterli solunumu sağlamaktır.

ALI/ARDS hastalarında, pulmoner şantlar ve V/P bozukluğu sebebiyle oluşan hipoksi, hayatı tehdit eden faktörlerdendir. Oluşan hipoksi oksijen tedavisine dirençlidir ve tedavi edilmezse hastanın ölümüne sebep olur.

ALI/ARDS'de bilgisayarlı tomografi ile yapılan incelemede akciğerin üç bölgeye ayrıldığı görülmüştür (43). Bu bölgeler:

- 1-Ciddi inflamasyon, alveoler ödem ve atelektazilerin olduğu bölgeler,
- 2-Normal kompliyans ve havalanmanın olduğu hastalık içermeyen bölgeler,
- 3-İkisinin arasında olan alveoler kollaps ve sıvının bulunduğu ve havalanmanın yüksek hava yolu basınçlarıyla sağlanabildiği kurtarılabilir bölgeler.

Tedavi daha çok alveoler kollaps ve sıvının bulunduğu, havalanmanın yüksek hava yolu basınçlarıyla sağlanabildiği kurtarılabilir bölgelere yönelik olup, bunun için çeşitli MV stratejileri denenmektedir.

MV ile tedavi sırasında, belli oranlarda akciğer hasarı ortaya çıkabilmektedir. Bu hasara ventilatöre bağlı akciğer hasarı (VALI) denmektedir. VALI sebepleri olan barotravma, volütravma, atelektotravma ve biyotravmadan korunmak için akciğer koruyucu MV stratejileri geliştirilmiştir. ARDS için en uygun çözüm düşük tidal volümlü PEEP uygulamasıdır (60). ARDS'de konvansiyonel ventilasyon olarak tanımlayabileceğimiz yüksek plato basıncı (30-35 cmH<sub>2</sub>O'den fazla) ile birlikte yüksek tidal hacimler (12 ml/kg) önerilmemektedir. Tidal hacmi 6 ml/kg'a düşüren ve plato basıncını 30 cmH<sub>2</sub>O'nun altında sınırlayan ventilasyon stratejisi, düşük mortalite

sağlamaktadır. Buna ek olarak alveol kapanmasını önleyen PEEP ayarlamaları da, akciğer zedelenmesini önleyici olabilir.

Günümüzde yeni ventilasyon stratejileri arasında ise, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV), yüksek frekanslı ventilasyon ve bunlara benzer ventilasyon stratejileri de denenmektedir. Yüksek frekanslı ventilasyon, iyileştirme protokolünde yer alır. Son zamanlarda akciğeri korumak için de, yüksek frekanslı ventilasyon önerilmektedir, ancak ileri klinik çalışmalar gereklidir (22). Sonuç olarak ARDS için altın standart, düşük tidal volüm ile birlikte PEEP uygulamasıdır (43).

#### **2. 4. 7. 3. 2. Dolaşım ve sıvı dengesi tedavisi**

Sıvı tedavisi yapılırken intravasküler hacmi, yeterli kardiyak output ve arteriyel basıncı sağlayacak düzeyde tutmak amaçlanmalıdır. Tedavi sırasında pulmoner ödemin artmamasına dikkat edilmelidir. Retrospektif çalışmalarda, verilen sıvının düşük miktarda tutulmasının, daha iyi doku oksijenizasyonu sağladığı ve mortaliteye azalttığı tespit edilmiştir (22).

Fazla sıvı vermekten kaçınılmalı ve gerekirse diüretikler de tedaviye eklenmelidir. Fazla sıvıyı atmak ve inflamatuvar maddeleri vücuttan uzaklaştırmak için hemofiltrasyon ya da hemodiyalizasyon uygulanabilir (60). Hızlı sıvı infüzyonu, hasarlı doku yakınındaki sağlıklı akciğer dokusuna zarar verebilir (61).

Furosemid, doğrudan pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven direncini azaltır, böylece akciğer kapiller hidrostatik basıncı düşer (41). Bunun sonucunda interstüel sıvı azalır ve akciğer fonksiyonunu daha iyi yapar. Bu etkiler furosemidin diüretik etkisinden bağımsızdır (42). Hastaya, sıvı yüklenmesini engelleyecek, ancak doku dolaşım bozukluğu yapmayacak en düşük volüm verilmelidir. Böylece, akciğer kapiller basıncı azaltılıp, zedelenmiş olan alveolokapiller membrandan sıvı kaçıışı önlenilecektir.

ARDS ile ilgili değişik tedavi yöntemleri denenmiştir. Çalışmalar arasında en yaygın kullanılanı NO (nitrik oksit)'dir. Nitrik oksit, damar endotelinden salgılanan vazodilatör bir maddedir. Sistemik etkili vazodilatör ajanlar, yaygın vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olurlar. Solunum yolu ile uygulanan NO'nun sistemik etkileri olmayıp, havalanan alveollere ulaşarak, kapiller dilatasyon sağladığı ve şantları azalttığı bildirilmiştir. Ancak son çalışmalarda NO tedavisi ile elde edilen olumlu sonuçların kısa süreli olduğu (48-72 saat) öne sürülmüştür (62).

Künt toraks travması sonrası akciğer savunma mekanizmalarının zarar görmesi, ALI oluşumunun çok net bilinmemesi, inflamasyonun akciğer dokusuna verdiği zarar, akciğer yapısının hassas olması gibi sebeplerden dolayı ARDS tedavisi zordur.

#### **2. 4. 7. 3. 3. Beslenme**

Karbonhidrat, protein ve yağlar enerji üretmek için kullanılırken, CO<sub>2</sub> üretirler. Üretilen CO<sub>2</sub> düzeyi karbonhidratlarda (1.0) en yüksek, proteinlerde (0,8) orta seviyede, yağlarda ise (0,7) en azdır. Bu sebeple solunum yetersizliklerinde yağdan zengin (toplam kaloringin % 50'si), karbonhidrattan fakir (toplam kaloringin % 30'u) bir beslenme tavsiye edilmektedir (60).

Enteral beslenmeye erken başlanmalıdır. Böylece barsaklardaki villus atrofi önlenir, hem de bakteri ve toksik maddelerin geçişi azaltılır. ALI/ARDS'de bağışıklık sistemi baskılandığından, hastalara bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir ki, bu antioksidanlar, glutamin, vitamin A, vitamin E, vitamin C, arginin, beta-karoten, nükleotidler, selenyum, ve taurin gibi öğeleri içermektedir (63).

#### **2. 4. 7. 4. Prognoz**

Yapılan çeşitli çalışmalarda ARDS mortalitesi, %10-90 arasında tespit edilmiştir. ARDS'de mortalite, 1980'li yıllarda % 40-60 iken, 1990'larda % 30-40'lara indiği görülmüştür ancak bu oran bile esasen çok yüksektir. Mortalitedeki bu düşüş başarılı yoğun bakım destek tedavisine bağlanmıştır (64).

### 3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

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

SOR akciğerlerde bir çok patofizyolojik oluşumda rol alabilir. Oksidan/antioksidan dengedeki oksidanlar lehine bir bozulma, doğrudan solunum yolu epitel hücreleri üzerinde hasara sebep olabilir. SOR'a bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli yol, hücre membranında bulunan lipitlerin peroksidasyona uğramasıdır (65). Lipid peroksidasyonundaki artış, serbest radikallerin oluşturduğu doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden biri malondialdehittir (MDA). Bu molekül oksijeni indirgeyerek, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit oluşumuna sebep olur, bu ürünler de hücre ve dokulara zarar verirler.

Nötrofiller tarafından üretilen bu radikaller, vücutta kan ve doku antioksidanları tarafından ortadan kaldırılır. Akciğerler, hücre içi ve dışı düzeyinde, solunum sistemi hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyan yaygın ve güçlü bir antioksidan sisteme sahiptir. Bu sistem süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimleri ve askorbik asit, tokoferoller ve karoten gibi antioksidan molekülleri içerir.

#### 3. 1. Serbest oksijen radikalleri

Moleküler oksijenin, 1 tane eksitasyon, 3 tane de indirgenme ürünü vardır.

**İndirgenme ürünleri;** Süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikalidir.

**Eksitasyon ürünü;** singlet oksijendir.

Serbest oksijen radikallerinin etkisi ile karboksil (ROO.), alkoksil (RO.), karbon merkezli radikaller (R.), tiyol radikaller (RS.) meydana gelir. Tiyol radikaller oksijen ile tekrar tepkimeye girip sülfonil (RSO.) ve tiyol peroksil (RSO<sub>2</sub>.) gibi radikallerin oluşumuna sebep olur.

**Süper oksit radikali:** Kendisi doğrudan zarar vermez. Oksijenin 1 elektron alıp indirgenmesi sonucu, serbest süperoksit radikal anyonu meydana gelir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının ( Demir+3, bakır+2, magnezyum+2, Molibden+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 membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Hidrojen peroksit, süperoksit ile tepkimeye girerek hidroksil radikalini oluşturur. Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içine girer.

**Hidroksil radikali:** Suyun yüksek enerjili iyonize ışına maruz kalması veya hidrojen peroksitin geçiş metalleri iyonları varlığında indirgenmesi sonucu oluşur. Hidroksil radikali son derece reaktiftir ve oluştuğu yerde büyük hasara sebep olur. Yarı ömrü çok kısadır.

**Singlet oksijen:** Oksijen elektronlarından birinin, enerji alarak, kendi yönünün ters yönündeki başka bir orbitale yer değiştirmesi ile olur. Ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür (66).

### 3. 2. Serbest oksijen kaynakları

Serbest radikaller bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektrona sahiptirler. Bu sebeple yüksek oranda reaktif olup, büyük değişken moleküllerle birleşerek onların yapısını değiştirmeye meyillidirler (63). Metabolik aktivitenin yoğun olduğu organlarda normalde de serbest radikaller oluşur. Hücreler, serbest oksijen radikallerini ile bunların ürünlerini ortadan kaldıracak enzim veya enzim olmayan, antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlere sahiptir.

### 3. 3. Serbest radikal kaynakları ve ürünleri

Aerobik canlılar için, serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı moleküler oksijendir. Moleküler oksijen, sitokrom oksidaz enzimi tarafından %98 oranında suya çevrilir. Kalan %2'lik kısım ise indirgenmenin tam olmaması sebebiyle reaktif, toksik ürünlere dönüşür (64). Toksik ürünlerin seviyesi hastalık durumlarında artar. Antioksidan sistemlerin yetersiz kalması durumunda ise dokuda hasar oluşur.

Diğer serbest oksijen radikal kaynakları, enzimlerin aracılık ettiği tepkimelerdir. Mesela **ksantin oksidaz** enzimi; ksantinden ürik asit oluştururken süperoksit radikallerinin oluşumuna sebep olur (65).

Lipitler, serbest radikallere çok duyarlıdır. Hücre membranındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikallerle kolayca etkileşerek peroksidasyon ürünleri

oluştururlar. Hücre membranındaki lipitlerin peroksidasyonu sonucu, meydana gelen membran hasarı, geriye dönüşsüzdür ve serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda, en önemli sebeptir (67). Bu olaylara karşı solunum yolu epiteli, antioksidan enzim ve moleküller tarafından korunurlar. Yapılan bir çalışmada, alt solunum yolları yüzey epitel sıvısında, antioksidan olarak SOD, KAT, GSH, vitaminler ve albümin, transferrin gibi plazma proteinleri bulunmuştur (68).

### 3. 4. Antioksidan savunma sistemleri

Organizmada normal metabolik görevler sırasında serbest radikal üreten kimyasal bileşiklere **prooksidan**, bu molekülleri ortadan kaldıran, baskılayan ya da ters etki gösteren moleküllere ise **antioksidan** denir. Prooksidan ve antioksidanlar hücre içinde denge halindedir. İskemi yada travma gibi durumlarda serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda, oksidanların zararlı etkileri ortaya çıkar (69).

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

**a-Toplayıcı antioksidan savunma sistemi:** Oksijen radikallerini tutar veya onları daha zayıf yeni moleküllere çevirerek etki eder. Bunlar antioksidan enzimler, mukus, urat, albumin, v.b.' dir.

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

**c-Zincir kırıcı antioksidan savunma sistemi:** Oksijen radikallerini bağlayarak, peroksidasyon zincirini kırıp etkisiz hale getirirler. Hemoglobin, seruloplazmin, minaraller bu grupta yer alır.

**d-Onarıcı antioksidan savunma sistemi:** Peroksidasyon zincirini tamir ederek etki gösterirler (70).

Antioksidanlar iki grupta incelenir:

1-Endojen antioksidanlar

2-Eksojen antioksidanlar

**1-Endojen antioksidanlar:** Enzimatik olan ve olmayan savunma yollarını kapsar.

**a-Enzimatik savunma yolları:** Serbest radikal tepkimelerinin başlaması için gerekli radikal miktarını azaltırlar bu sebeple bunlara **doğrudan antioksidanlar** adı verilir. Bunlar:

**Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz:** Yakıt maddelerinin oksidasyonunu sağlayan bir enzimdir. Moleküler oksijenin %95-98'ini kullanarak radikal oluşumunu önler.

**Süperoksit Dismutaz (SOD):** Süperoksit radikalinin toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. İki süperoksit radikalini hidrojen peroksite dönüştüren tepkimeyi sağlar.

**Katalaz:** İki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> molekülünden birini elektron alıcısı diğerini ise elektron vericisi olarak kullanıp suya çevirir.

**Glutasyon peroksidaz (GSH-Px):** Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. GSH-Px lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir. Böylece membran yağlarını ve hemoglobini peroksitlerin oksidasyonuna karşı korur. Antioksidan etkisi için glutatyona ihtiyaç duyar. Glutasyonun yükseltgenmesinde GSH-Px, indirgenmesinde GSH-Rd enzimi görev alır.

**Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz (FL GSH-Px):** Membran fosfolipitlerinin hidroperoksitlerini alkollere indirger. Selenyum içeren bir peroksidazdır.

**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 toksik etki giderici, antioksidan, hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı olarak rol alır (69).

**b-Enzimatik olmayan savunma yolları:** Hücrelerde serbest radikallere karşı birçok endojen, enzim olmayan antioksidan yol vardır. Bu yolların başlıcaları alfa tokoferol (Vit E), beta karoten (Vit A), askorbik asit (Vit C) ile yürütülen yollardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, toksik oksijen ürünleri ile doğrudan tepkimeye girerek daha sabit bileşikler oluştururlar. Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak dolaylı toksik ürünlerin salınımını engeller (64).

**2-Egzojen antioksidanlar:** Egzojen antioksidanlar (gıdalar, ilaçlar vs.), oluşmuş radikalleri toplayarak, serbest radikallerin salınımını engelleyerek veya endojen antioksidan savunmayı artırarak etki ederler.

### 3. 5. Serbest radikallerin insan fizyolojisindeki rolü

Serbest radikaller; mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, ATP oluşumu, hidrokarbonların oksidatif yolu, bazı kimyasal maddelerin enzimler aracılığıyla detoksifikasyonu gibi olaylarda rol alır.

Patolojik olaylarda serbest radikaller, hücrelerin, lipid, protein, DNA, karbonhidrat, enzim gibi tüm önemli bileşiklerini etkiler. Mitokondrideki aerobik solunumu bozarlar. Kapiller permeabilityyi artırır. Hücrenin potasyum kaybını ve platelet agregasyonunu artırır. Litik enzimleri harekete geçirirken, alfa 1 antitripsin gibi savunma sistemlerini etkisiz hale getirirler. Serbest radikaller pek çok hastalığın oluşumunda rol oynarlar. Serbest oksijen radikalleri, iskemiye bağlı karaciğer, pankreas, kalp, beyin gibi organların hasarı, nakledilen organ veya deri greftlerinin rejeksiyonu, akut tübüler nekroz, yenidoğanda tespit edilen iskemik kolit, bazı inflamatuvar hastalıklar (bağ dokusu hastalıkları, barsak hastalıkları, immün yetmezlik sendromları vb.), yaşlanma, diyabetes mellitus, ateroskleroz, hipovolemik şok ve sepsis gibi pekçok olayda rol alır (68).

### 3. 6. Serbest Radikallerin Etkileri

**Lipidlere etkileri:** Lipitler serbest radikallere en duyarlı yapılardır. Membrandaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikallerin etkisiyle lipit peroksidasyon ürünleri oluşturur. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan membran hasarı geri dönüşümsüzdür.

Lipit peroksidasyonu, çoklu doymamış yağ asitleri zincirinden bir H<sup>+</sup> atomunun uzaklaşması ile başlar. Yağ asidi, kısa ömürlü bir lipit radikali niteliği kazanır. Ama oluşan hidroperoksidaz ve aldehitler uzun süre etkilidir.

Lipit peroksit radikalleri, membrandaki doymamış yağ asitleri ile etkileşerek yeni lipit radikalleri oluşturur. Lipit peroksit radikalinin oluşumu, toplayıcı tepkimelerle sonlandırılır ya da kendi kendine yayılan tepkimelerle devam eder

Lipit peroksidasyonunun son ürünü MDA'dır (71). MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da membran deformasyonu, membrandaki iyon transportu ve enzim aktivitelerinin bozulması, hücre yüzey bileşiklerinin agregasyonu gibi hücre ölümüyle sonuçlanan değişik olaylara yol açar.



**Proteinlere etkileri:** Triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin, sistein gibi doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin, serbest radikallerle etkileşimi daha fazladır. Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller meydana gelir.

**DNA ve nükleik asitlere etkileri:** İyonize ışın ile oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon ve ölüme yol açar.

**Karbonhidratlara etkileri:** Monosakkaritlerin oto oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, okzaldehitler, peroksitler meydana gelir. Bunlar diyabetes mellitus ve sigara içimi ile ilgili kronik hastalıkların oluşumunda önemli rol oynarlar (72).

#### 4. NİTRİK OKSİT (NO)

1987 yılında, o güne kadar, egzoz gazında, sigara dumanında bulunduğu ve hava kirliliğinin bir unsuru olarak kabul edilen ve “endothelium-derived relaxing factor” olarak adlandırılan maddenin, aslında NO olduğu anlaşılmıştır. NO neredeyse bütün organ sistemlerinde mevcuttur. Ekspiryum havasında 5-10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanır. Akciğer fizyolojisinde ve patolojisinde majör rol oynar. NO sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-arginin, L-sitrullin ve NO’ya dönüşür. Bu reaksiyon için ortamda oksijen ve NADPH, flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin ve kalmadulinin bulunması gerekir (73).

NOS’un 3 farklı şekli vardır:

**1-Endotelial NOS (eNOS veya NOS 3)** 7. kromozom

**2-Nöronal NOS (nNOS veya NOS 1)** 12. kromozom

**3-İndüklenebilen NOS (iNOS)** 17. kromozom üzerinde bulunmuştur (74).

nNOS ve eNOS sürekli, ancak az miktarda ve kalsiyuma bağımlı olarak (enzimin uyarılması için intraselüler kalsiyumun artması gerekir) NO sentezler. iNOS, solunum yolu epitelinde ve çeşitli diğer hücrelerde bulunur, kalsiyuma bağımlı değildir ve spesifik sitokinlerin uyarılmasıyla fazla miktarda salgılanır. nNOS ve eNOS (ikisi birlikte yapısal NOS (yNOS) olarak adlandırılmaktadır), interferon-gamma, IL-1-beta, TNF-alfa, endotoksin veya egzotoksinler tarafından uyarıldığında, 1000 kat daha fazla NO üretebilmektedirler. Glukokortikosteroidler bu uyarımı ve NO üretimini inhibe ederler (74).

NO bir kez sentezlendikten sonra, hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek, düz kas kasılmasını sağlayan cyclic guanosine monophosphate (cGMP) miktarını artırır. Oluşan bu biyokimyasal olaylar düz kas kasılması, vasküler tonüs ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar. NO aynı zamanda, trombositler içindeki, guanilat siklaz aktivitesini de artırarak trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltır. Ayrıca mikroorganizmaların mitokondriyal proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip, DNA sentezini bozarak ölmelerine yol açar, böylece savunma sisteminde de rol oynamış olur.

NO’nun yarılanma ömrü çok kısadır. Belki de bu kadar hızlı etkisizleşmesi, NO’nun etkilerini sınırlayan en önemli noktadır. SOD gibi süperoksiti ortadan kaldıran enzimler NO’nun ömrünü uzatabilir. Solüsyonlarda hızlı okside olarak nitrit (NO<sub>2</sub>) ve nitrata (NO<sub>3</sub>)

dönüşür. NO aynı zamanda, serbest radikal süperoksit tarafından da inaktive edilmektedir. NO'nun süperoksitle reaksiyonu sonunda peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşur ki bu, oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir. İnsan vücudunda NO hemoglobine bağlandığında etkisiz hale gelir. Bu bağlanma oksijene göre, 3000 kat daha hızlı olmaktadır. NOS inhibitörlerinin (L-NAME gibi) bulunması, NO'nun fizyolojik ve patofizyolojik özelliklerini saptamada önemli rol oynamıştır (73).

#### **4. 1. NO'in Solunum Sistemindeki Yeri**

Solunum havasında NO'nun, bronkoskopik yıkamada, balgam örneklerinde de NO ürünlerinin saptanması, NO'nun hava yollarında üretildiğini gösterir. NO'nun akciğerlerdeki hücresel kaynakları; epitel hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri, mezotel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardır (73). Akciğerde NOS'un üç şekli de mevcuttur. Solunumla atılan NO'nun kaynakları; akciğer, alt ve üst hava yolları ve paranazal sinüslerdir. Özellikle üst solunum yollarında ve paranazal sinüslerde yüksek seviyelerde NO üretilmektedir.

#### **4. 2. Nitrik Oksidin Akciğer Fizyolojisindeki Rolü**

##### **NO'nun akciğerdeki fonksiyonları:**

##### **Yararlı fonksiyonlar**

1. Bronkodilatasyon: Bronş düz kas hücresi içindeki cGMP oranını artırır. Dolaylı olarak da inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik nöronların bir aracısı olarak işlev yapar.

2. Arteriyel vazodilatasyon

3. Mukosilyer klirensin düzenlenmesi

4. Savunma sistemleri: Bakteri, virüs ve parazitlere toksik etki

##### **Zararlı fonksiyonlar**

1. Semptomlarda ve hava yolu obstrüksiyonunda artışa neden olan inflamatuvar yanıt

2. Bronşiyal vazodilatasyon, astımlı hastalarda görülen hava yolu hiperemisi

3. Post kapiller venüllerdeki kan akımını artırarak hava yollarında ödem

4. Pulmoner damarlardaki vazodilatasyona bağlı V/P dengesizliği

5. Doğrudan veya submukozal bezlerdeki kan akışını artırarak mukus sekresyonunda artış

6. T-helper 2 (Th2) aktivasyonunda dolaylı artışla bağı olarak astmatik inflamasyonda artış

7. Hava yollarında inflamatuvar hücrelerce oluşturulan süperoksit anyonları ile birleşerek peroksinitrit iyonları oluşturması (73-75).

NO oldukça güçlü bir vazodilatördür. NO'nun damar düz kaslarında gevşemeye yol açan etkileri açıkça gösterilmiştir. Sepsiste olduğu gibi, aşırı NO varlığı sistemik hipotansiyona sebep olabilirken, tersi durumda NO üretimi azaldığında pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır.

NO, ayrıca antikoagülan etkiye de sahiptir. NO inhalasyonunun, kanama pıhtılaşma bozukluğu ile olan pulmoner hipertansiyonda pıhtı oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (76).

NO'nun birçok zararlı etkisi, süperoksit anyonu ile tepkimesi sonucu oluşan peroksinitrite bağı olarak ortaya çıkar. İnflamatuvar süreçte, NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, nörotransmitter salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına sebep olmaktadır.

İnflamatuvar sitokinler özellikle IFN-gama hava yolu epitelinde NOS II üretimini uyarmaktadır. Kortikosteroid gibi antiinflamatuvar ilaçların uygulanması ise NOS II üretimini azaltmaktadır (75). Artan NO aynı zamanda, vazodilatasyon özelliği sebebiyle bronşiyal dolaşımdaki kan akışını artırarak hava yolu ödemeine sebep olmaktadır.

Endojen kaynaklı NO'nun yarılanma ömrü sadece 0.1-5 saniyedir. Buna karşın, inhale NO'nun gaz değişim ünitelerine ulaşır alveoler duvardan akciğer kapillerlerine geçene kadar ki yarılanma ömrü 15-30 saniyedir. Pulmoner vazodilatasyonun yaklaşık 10 ppm dozunda ortaya çıktığı saptanmıştır (77). NO'nun büyük bir kısmı daha pulmoner dolaşımında hemoglobine bağlanarak etkisini kaybeder ve böylece sodyum nitroprusid ve nitrogliserin gibi yaygın dolaşım değişikliklerine yol açmaz.

ARDS'nin en önemli bulgusu şant ve ventilasyon/perfüzyon (V/P) dengesizliği sonucu ortaya çıkan ciddi hipoksemidir. NO ve prostasiklin gibi solunumla alınan vazodilatörler, özellikle iyi havalandırılan bölgelerde vazodilatasyon yaparak oksijenlenmeyi artırmakta ve V/P dengesizliğinde düzelmeye yol açmaktadır. NO, 1.25-40 ppm dozlarında, hipoksiye bağı solunum yetmezliği tedavisinde sürekli kullanılmaktadır (78). Ancak tedaviye ara verme veya ani kesme durumunda oksijenlenmede ciddi bozukluk ve pulmoner arter basıncında ani artış olmaktadır.

İskemi; damar endotelinde, hem inflamatuvar hücre migrasyonunu, hem de iNOS etkinliğini artırır. Böylece iskemi sırasında NO seviyeleri artar. Reperfüzyonun başlamasıyla büyük miktarlarda moleküler oksijen dokulara ulaşır ve reperfüzyon

hasarından sorumlu olduğu düşünölen çok miktarda serbest oksijen radikali ortaya çıkar. İskemi sırasında oluşın NO; ya bu radikalın sabit son ürünleri olan nitrit ve nitrate dönüür ya da  $O_2^-$  radikali ile tepkimeye girerek peroksinitrit oluşturur. Ayrıca NO, nötrofil uyarılmasının bir göstergesi olan miyeloperoksidaz enzimi ile tepkimeye girmek suretiyle de, proteinlerdeki tirozinin nitratlara dönüümüne yol açabilir (79). İskemi-reperfüzyon sürecinin, çeşitli tepkimelere bağlı oksijen radikallerinin artışı ve güçlü kemotaktik özellikleri olan birçok inflamatuvar nörotransmitterlerin salınması ile karakterize bir doku hasarına sebep olduğu bilinmektedir. Bu sürecin etkileri, en sık pulmoner ve kardiyovasköler sisteminde görölmektedir (80).

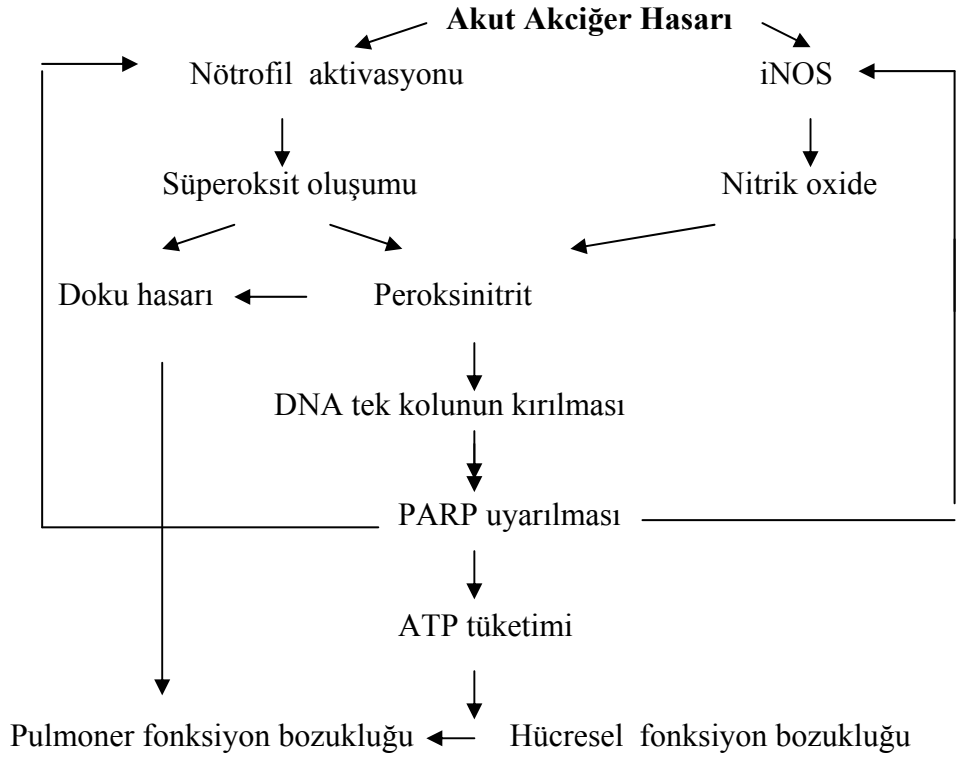
## 5. L - NAME

L-Name metil ester yapısında, nonselektif, kompetitif NOS inhibitörüdür. Hem nNOS hem de iNOS'u inhibe ederek etki göstermektedir. NOS'un substratı olan arjininle benzer yapıdadır.

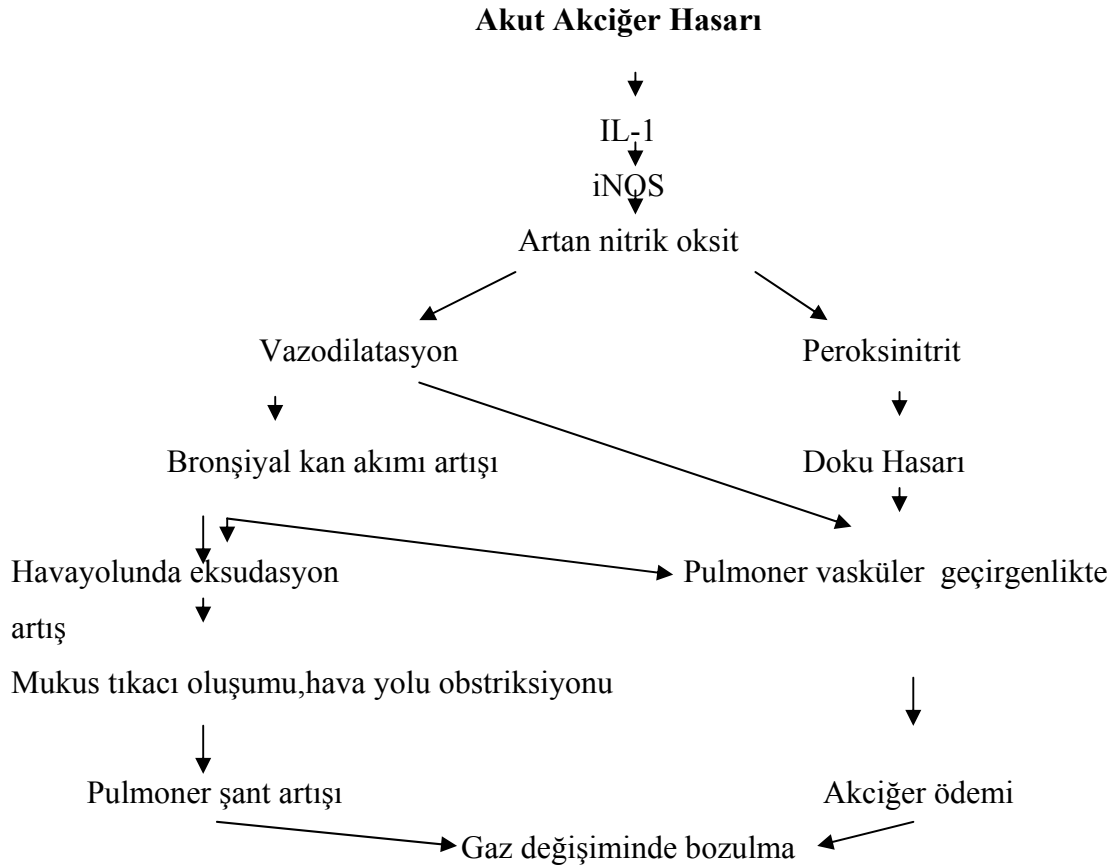
L-NAME, NOS inhibitörü olarak bilinmesine rağmen, başta dopaminerjik sistem olmak üzere, başka birçok nörotransmitter sisteme de etki edebilir.

Naadem ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, oksidatif hasarın L Name gibi NOS inhibitörleri ve antioksidanların uygulanması ile onarılabileceği tespit edilmiştir (81). L-Name'nin hayvan deneylerinde iskemiye %47 oranında azalttığı saptanmıştır (p<0.01) (82). İskemi-reperfüzyon sonrası doku hasarında lipit peroksidasyonunun rolü birçok organa ait çalışmada bildirilmiştir. Serbest radikal süpürücüler reperfüzyon süresince OH<sup>-</sup> iyonu ile indüklenen elektrofizyolojik değişiklikleri geciktirirler. Reperfüzyon uygulanan sıçan kalbinde, reperfüzyonu takiben 20 saniye içinde serbest oksijen radikalleri oluşurken, lipit peroksidasyonunun 10 dakika içinde olduğu rapor edilmiştir. Serbest radikallerin ortaya çıkmasından çok uzun zaman sonra membran hasarı ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada L-Name ile tedavi edilen grupta, lipit peroksidasyonunun, kontrol düzeyine gerilediğini düşündürecek kanıtlar bulunmuştur (83).

Connors ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, L-Name'nin serbest radikallere bağlı doku hasarını azalttığını bulmuşlardır (84). Başka bir çalışmada L-Name'nin yüksek dozda verilmesi, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direncini artırdığı görülmüştür. Pulmoner vazokonstriksiyona bağlı olan bu durum, pulmoner hipertansiyona ve sonuç olarak sağ kalp fonksiyonlarında bozulmaya neden olmuştur. Ancak L-Name infüzyonu esnasında, pulmoner hipertansiyona rağmen, arteriyel oksijenasyonun arttığı saptanmıştır. Buna paralel olarak da V/P oranının düzeldiği ve şantların azaldığı görülmüştür (85).



**Şekil. 2.** NO 'nun akut akciğer travmasındaki rolü (78).



**Şekil. 3.** NO'un akut akciğer travmasındaki rolü (86)

## 6. 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 her iki cinsten ve ağırlıkları ortalama 1600-3800 gr arasında değişen Yeni Zelanda tipi 24 albino deney tavşanı kullanıldı. Bütün tavşanlar Ketamin HCl (50mg/kg, İV) ve Xylasin HCL (15 mg/kg İV) ile uyutuldu. İlave dozlar gerektiği kadar verilerek spontan solunum deney boyunca korundu. Tavşanlar uyutulduktan hemen sonra sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları (OAB), solunum ve nabız sayıları takip edilmeye başlandı.

Yapılan bir çalışmada entübasyonun akciğer dokusunda inflamatuvar değişikliklere neden olduğu saptandığı için çalışmamızda hayvanlar entübe edilmedi (87).

Monitorize edilen hayvanlar supin pozisyonda yatırılıp toraksa Newton Yasasına göre  $E=M*g*L*(1-\cos\alpha)$  formülüyle hesaplanan enerji bilateral, 90 derecelik açıyla, manuel ve eş zamanlı uygulandı. Bu işlem sham grubu hariç diğer iki gruptaki her tavşan için aynen tekrarlandı. Formüldeki değerler ve birimler şu şekildedir:

$E=$  Uygulanan enerji (joule),  $m=$  kürelerin ağırlığı (gram),  $g=$  yerçekimi sabiti (9.81 m/sn),  $L=$  telin uzunluğu (metre),  $\alpha=$  m kütleli kürelerin bağlı olduğu hareketli kol 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. ve 96. saatlerde arter kan örnekleri alındı ve yerine alınan kanın 3 katı kadar serum fizyolojik IV verildi.

**b-**Tavşanlar 96. saatte dekapitasyon yöntemi ile öldürüldüler.

**c-**Tavşanlar öldükten sonra toraks açılarak, sol akciğerden 1 gr ağırlığında doku örneği alındı. Alınan dokular histopatolojik tetkik için %10'luk formolün içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi, parafin bloklar hazırlanıp dokulardan 5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Hematoksilen-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 yağ ağırlığı tartıldı, daha sonra 70°C etüvde 24 saat bekletildi. 24 saatin sonunda kuru ağırlıkları tartıldı.



e-Heparinli enjektörlerle kan gazı çalışması için 1 cc, normal biyokimyasal tetkik için düz tüpe 4cc, hemogram için Na-EDTA'lı tüpe 2 cc , NO ve IL-6 çalışılmak üzere biyokimya tüpüne 3 cc kan örneği 0., 3., ve 96. saatlerde alındı.

f- NO ve IL-6 düzeyleri tayini için alınan 3cc kan 3000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilip plazmaları ayrıldı ve plazma -80 °C de derin dondurucuda saklandı.

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

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

ı-Beckman Coulter Gen-Es marka cihazla hemogram bakıldı

i-Kan gazları otomatik cihazla hemen deney anında çalışıldı.

j-IL-6 seviyesine mikroeliza yöntemiyle bakıldı

Tavşanlar 3 (n=8) gruba ayrıldı. Elde edilen değerler gruplar arasında karşılaştırılarak istatistiksel anlamlılığı değerlendirildi.

**1. Grup: (n=8) Sham Grubu (herhangi bir işlem yapılmayan grup);** Tavşanlara herhangi bir travma uygulanmadı. 0. Saat (bazal), 3. saat, ve 96. saatlerde 10 cc kan örneği alındı. Her kan alımı sonrası tavşanlara alınan kan miktarının 3 katı kadar serum fizyolojik IV verildi. Biyokimyasal tetkik, hemogram, arteriyel kan gazı için kan örneği alınarak takip edildi. 96. saat sonunda dekapitasyon yöntemiyle tavşanlar öldürüldü. Akciğer doku örnekleri alınarak % 10 formol çözeltilisinde saklanıp daha sonra histopatolojik olarak incelendi.

**2. Grup: (n=8) Kontrol Grubu (travma uygulanan + tedavi verilmeyen);** Monitorize edilen, supin pozisyonda yatırılan tavşanların toraksına hazırladığımız düzenek yardımıyla bilateral künt travma uygulandı. Tavşanların uygun şekilde takipleri yapıldı. 0. Saat (bazal), 3. saat, ve 96. saatlerde 10 cc kan örneği alındı. Her kan alımı sonrası tavşanlara alınan kan miktarının 3 katı kadar serum fizyolojik IV verildi. Biyokimyasal tetkik, hemogram, arteriyel kan gazı için kan örneği alınarak takip edildi. 96. saat sonunda dekapitasyon yöntemiyle tavşanlar öldürüldü. Akciğer doku örnekleri alınarak % 10 formol çözeltilisinde saklanıp daha sonra histopatolojik olarak incelendi.

**3. Grup: (n=8) L-NAME Grubu (travma uygulanan + L-NAME verilen);**

Monitorize edilen, supin pozisyonda yatırılan tavşanların toraksına hazırladığımız düzenek yardımıyla bilateral künt travma uygulandı. Tavşanlara 25 mg/kg/gün IV L-NAME verildi. 0. Saat (bazal), 3. saat, ve 96. saatlerde 10 cc kan örneği alındı. Her kan alımı sonrası tavşanlara alınan kan miktarının 3 katı kadar serum fizyolojik IV verildi. Biyokimyasal tetkik, hemogram, arteriyel kan gazı için kan örneği alınarak takip edildi. 96. saat sonunda dekapitasyon yöntemiyle tavşanlar öldürüldü. Akciğer doku örnekleri alınarak % 10 formol çözeltilisinde saklanıp daha sonra histopatolojik olarak incelendi.



**Resim. 4.** Bilateral künt toraks travması oluşturma düzeneği



**Resim. 5.** Bilateral künt toraks travması oluşturma düzeneği



**Resim. 6.** Bilateral künt toraks travması oluşturma düzeneği

## 7. ÖLÇÜMLER

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

**7. 2. Kan gazları ölçümü:** Heparinli enjektöre alınan 1cc kan örneklerinde otomatik olarak GEM Premier 3000 cihazıyla kan gazları ölçümü yapıldı. pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, baz açığı (BE), HCO<sub>3</sub> düzeyleri ölçüldü.

**7. 3. Biyokimyasal değerlerin ölçümü:** Karaciğer, böbrek ve kalpte doku hasarı ve organ fonksiyonlarını belirlemek için otoanalizörle (Olympus AU 5200) serumda üre, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, CPK, troponin, CK-MB değerleri ölçüldü.

**7. 4. Hemogram ölçümü:** Na EDTA içeren tüplere alınan kan Beckman Coulter Gen-Es marka cihazla çalışıldı.

**7. 5. IL-6 ölçümü:** Biosource international immunassay human IL-6 kitiyle serumda IL-6 seviyesi ölçüldü.

### 7. 6. Akciğer dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi

Alınan doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonu içine koyulup çalışma anına kadar saklandılar. Tavşanlardan alınan akciğer 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 atalektazi, amfizem, kanama, ödem, bronş hasarı, alveolar septal kanama, alveolar septal hiperemi, lenfosit infiltrasyonu, makrofaj varlığı, nötrofil yaygınlığı, alveolar nötrofil yoğunluğu, bronştaki nötrofil yaygınlığı, bronşiyal mukus hasarı, apopitoz, eozinofil, bronşiyal makrofaj varlığı değerlendirildi.

### 7. 7. İstatistiksel incelemeler:

Veriler önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Kaydedilen veriler numaralandırılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel incelemeler “**SPSS 15 istatistiksel paket programı**” yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma **Kruskal-Wallis varyans analizi** ile yapıldı. Kategorili verilerin gruplar arası karşılaştırması için **Chi-Square Testi** kullanıldı. Grupların median, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Anlamlılık seviyesi **p<0.05** olarak kabul edildi.

## 8. BULGULAR

### 8. 1. PLAZMA NİTRİK OKSİT SONUÇLARI

Sonuçlar tablo 7’de görülmektedir.

**NO in 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu ile aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu( $P>0,05$ ).

**NO in 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu ile aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu( $P>0,05$ ).

**NO in 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu ile aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu( $P>0,05$ ).

**Tablo. 7. Grupların plazma NO( $\mu$ M) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	18.41	13.90	17.17	0.230
3.saat	14.22	27.65	15.30	0.266
96.saat	16.82	29.18	16,89	0.310

### 8. 2. PLAZMA IL-6 SONUÇLARI

Sonuçlar tablo 8’de görülmektedir.

**IL-6 nın 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**IL-6 nın 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**IL-6 nın 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Tablo. 8. Grupların plazma IL-6 (pg/ml) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	0.90	0.89	0.91	0.787
3.saat	0.91	1.09	1.01	0.253
96.saat	0.96	0.91	1.02	0.389

### 8. 3. HEMOGRAM SONUÇLARI

#### 8. 3. 1. Wbc değerleri gruplar arası karşılaştırılması:

Sonuçlar tablo 9’da görülmektedir.

**Wbc’nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**Wbc’nin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**Wbc’nin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**Tablo. 9. Grupların Wbc (K/uL) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	6.29	5.77	5.17	0.167
3.saat	6.10	7.42	7.40	0.497
96.saat	5.62	5.37	7.10	0.274

### 8. 3. 2. Plt değerleri gruplar arası karşılaştırılması:

Sonuçlar tablo 10’da görülmektedir.

**Plt’nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**Plt’nin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**Plt’nin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**Tablo. 10. Grupların plt (10e3/uL) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	385.62	346.12	300.00	0.279
3.saat	324.62	286.00	236.50	0.166
96.saat	354.75	327.25	292.00	0.572

### 8. 3. 3. Hct değerleri gruplar arası karşılaştırılması:

Sonuçlar tablo 11’de görülmektedir.

**Hct’nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**Hct'nin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**Hct'nin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**Tablo. 11. Grupların hct (%) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	39.37	38.75	40.00	0.769
3.saat	38.50	40.75	39.37	0.214
96.saat	39.62	38.50	40.33	0.231

#### 8. 4. ARTERİYEL KAN GAZI SONUÇLARI

##### 8. 4. 1. PaO<sub>2</sub> değerleri gruplar arası karşılaştırılması:

Sonuçlar tablo 12'de görülmektedir.

**PO<sub>2</sub>'nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**PO<sub>2</sub>'nin 3. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $P>0.05$ ). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark ( $P<0.05$ ) vardı. Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $P<0.05$ ).

**PO<sub>2</sub>'nin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edildi ( $P<0.05$ ).

**Tablo. 12. Grupların arteriyel kan PO<sub>2</sub> (mmHg) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	71.25	62.50	66.50	0.129
3.saat	66.50	98.50	63.25	<0.001
96.saat	65.50	51.00	72.83	<0.001

##### 8. 4. 2. PaCO<sub>2</sub> değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:

Sonuçlar tablo 13'de görülmektedir.

**PCO<sub>2</sub> nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**PCO<sub>2</sub> nin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05) .

**PCO<sub>2</sub> nin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05) .

**Tablo. 13. Grupların arteriyel kan PCO<sub>2</sub>(mmHg) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	32.00	24.87	32.12	0.211
3.saat	24.62	28.00	21.50	0.105
96.saat	25.00	29.00	32.12	0.508

#### **8. 4. 3. SO<sub>2</sub> değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması**

Sonuçlar tablo 14’de görülmektedir.

**SO<sub>2</sub> nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05) .

**SO<sub>2</sub> nin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p<0.05).

**SO<sub>2</sub> nin 96. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p<0.05).

**Tablo. 14. Grupların arteriyel kan SO<sub>2</sub> (%) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	93.37	91.62	91.87	0.314
3.saat	91.75	97.50	85.37	<b>&lt;0.001</b>
96.saat	95.50	80.50	93.83	<b>&lt;0.001</b>



#### 8. 4. 4. pH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:

Sonuçlar tablo 15’de görülmektedir.

**PH nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**PH nin 3. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**PH nin 96. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu( $p>0.05$ ). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

**Tablo. 15. Grupların arteriyel kan pH ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	7.42	7.41	7.43	0.594
3.saat	7.43	7.34	7.24	<b>&lt;0.05</b>
96.saat	7.40	7.25	7.40	<b>0.001</b>

#### 8. 4. 5. BE değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:

Sonuçlar tablo 16’da görülmektedir.

**BE’ nin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ).

**BE’ nin 3. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

**BE’ nin 96. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu( $p>0.05$ ). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

**Tablo. 16. Grupların arteriyel kan BE (mmol/L) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	-4.16	-1.94	-5.70	0.153
3.saat	-5.45	-9.34	-10.62	<b>0.002</b>
96.saat	-5.30	-14.50	-5.55	<b>0.007</b>

#### **8. 4. 6. HCO<sub>3</sub> değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 17’de görülmektedir.

**HCO<sub>3</sub>’n 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05) .

**HCO<sub>3</sub>’n 3. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

**HCO<sub>3</sub>’n 96. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu(p>0.05). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı (p<0.05).

**Tablo. 17. Grupların arteriyel kan HCO<sub>3</sub> (mmol/L) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	22.37	23.75	20.00	0.083
3.saat	20.12	18.37	13.50	<b>0.001</b>
96.saat	18.62	13.75	19.83	<b>0.002</b>

#### **8. 5. KAN BİYOKİMYA SONUÇLARI**

##### **8. 5. 1. Üre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 18’de görülmektedir.

**Ürenin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05) .

**Ürenin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05) .

**Ürenin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**Tablo. 18. Grupların plazma üre (mg/dl) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	p
0.saat	40.50	47.00	42.25	0.338
3.saat	38.50	42.12	39.00	0.095
96.saat	36.87	33.25	39.66	0.302

### **8. 5. 2. Kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 19’da görülmektedir.

**Kreatinin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**Kreatinin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**Kreatinin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0.05$ ) .

**Tablo. 19. Grupların plazma kreatinin (mg/dl) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	0.92	1.06	0.95	0.091
3.saat	1.10	1.06	1.02	0.093
96.saat	1.00	0.87	0.96	0.303

### **8. 5. 3. LDH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 20’de görülmektedir.

**LDH in 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) .

**LDH in 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) .

**LDH in 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) .

**Tablo. 20. Grupların plazma LDH (mg/dl) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	199.62	244.87	198.00	0.104
3.saat	380.25	438.25	353.37	0.134
96.saat	139.87	115.62	155.33	0.253

#### **8. 5. 4. CPK değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 21’de görülmektedir.

**CPK nın 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) .

**CPK nın 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) .

**CPK nın** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) .

**Tablo. 21. Grupların plazma CPK (mg/dl) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	1054.62	1092.62	1049.12	0.677
3.saat	1167.62	1821.75	1751.75	0.566
96.saat	1043.37	1154.25	2910.00	0.050

#### **8. 5. 5. SGOT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 22’de görülmektedir.

**SGOT 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) .

**SGOT 3. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Kontrol grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

**SGOT 96. saat** değerlerinde sham grubu ile L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubu ile L-Name grubu

arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Sham grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo. 22. Grupların plazma SGOT (U/L) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	60.62	66.12	58.00	0.263
3.saat	59.37	70.00	58.50	<b>0.020</b>
96.saat	54.75	65.62	88.33b	<b>0.045</b>

### **8. 5. 6. SGPT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 23’de görülmektedir.

**SGPT 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**SGPT 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**SGPT değerlerinde** kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Tablo. 23. Grupların plazma SGPT (U/L) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	30.75	31.75	24.75	0.120
3.saat	46.87	48.62	42.75	0.304
96.saat	20.00	22.50	31.66	0.506

### **8. 5. 7. Troponin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 24’de görülmektedir.

**Troponin 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Troponin 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Troponin 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Tablo. 24. Grupların plazma troponin(ng/ml) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	0.02	0.00	0.00	0.368
3.saat	0.00	0.04	0.00	0.124
96.saat	0.00	0.08	0.04	0.103

#### **8. 5. 8. CK-MB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Sonuçlar tablo 25’de görülmektedir.

**CK-MB 0. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**CK-MB 3. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**CK-MB 96. saat** değerlerinde kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Tablo. 25. Grupların plazma CK-MB (ng/ml) ortalama değerleri**

	Sham	Kontrol	L-Name	<b>p</b>
0.saat	16.62	18.00	15.37	0.133
3.saat	14.25	16.50	16.50	0.354
96.saat	16.87	18.50	19.83	0.112

#### **8. 6. AKCİĞER YAŞ-KURU AĞIRLIKLARI**

Sonuçlar tablo 26’da görülmektedir.

**Akciğer yaş ağırlığı** açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulundu. ( $p<0.05$ ).

**Akciğer kuru ağırlığı** açısından kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Tablo. 26. Grupların yaş-kuru akciğer ağırlıkları ortalama değerleri**

	Ortalama ağırlıkları (gr)			<b>p</b>
	Kontrol	Sham	L-Name	
Yaş ağırlık	9.16	6.87	4.71	<0.001
Kuru ağırlık	1.62	1.39	1.42	0.413

## 8. 7. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

**Atelektazi** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Anfizem** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Kanama** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Ödem** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Bronş hasarı** açısından kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Septal kanama** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Septal hiperemi** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Lenfosit infiltrasyonu** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Makrofaj** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Nötrofil yaygınlığı** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Nötrofil infiltrasyonu** derecesi açısından kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Alveoler nötrofil** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Bronşial nötrofil** derecesi açısından kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

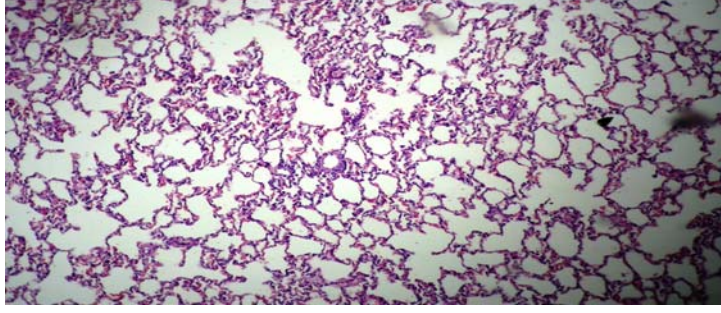
**Mukus** derecesi açısından kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

**Apoptoz** derecesi açısından kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

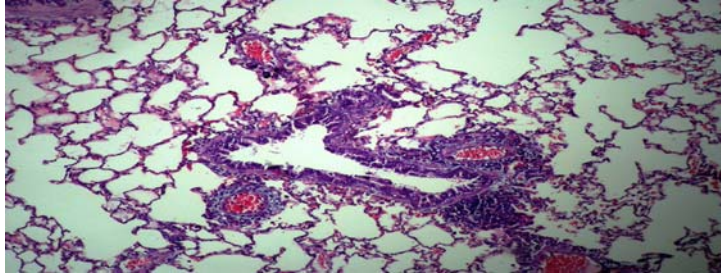
**Eozinofili** derecesi açısından sham grubu, kontrol grubu ve L-Name grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulundu.( $p<0.05$ ).

**Bronşial makrofaj** derecesi açısından kontrol grubu, L-Name grubu ve sham grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ )

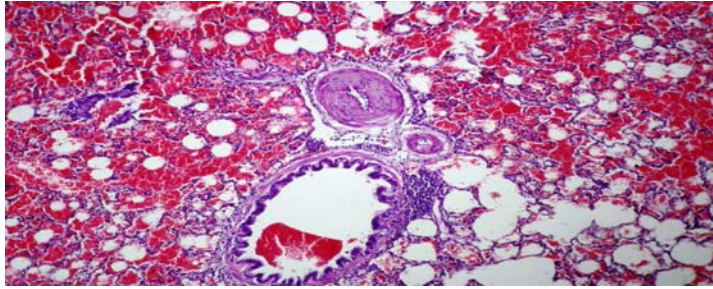




**Resim. 29. Sham grubu mikroskopik görünüm**



**Resim. 30. L-Name grubu mikroskopik görünüm**



**Resim. 31. Kontrol grubu mikroskopik görünüm**



**Resim. 32. Bilateral künt toraks travması uygulanan bir tavşanda akciğerin makroskopik görünümü**

## **9. TARTIŞMA**

Travmalar, genel olarak bütün yaş gruplarında ateroskleroz ve kanserden sonra üçüncü sıklıktaki ölüm sebebidir, diğer taraftan 40 yaş altındaki insanlarda en sık ölüm sebebidir. Bu ölümlerin de %25'i toraks travmalarına bağlıdır. Künt toraks travmalarına bağlı gelişen ALI vakalarının, belirgin şekilde artmasına rağmen, tedavi için uygun bir yöntem henüz geliştirilememiştir (4).

Günümüzde, künt toraks travmasına bağlı gelişen ALI tedavisinde, genel olarak sıvı kısıtlaması, steroidler, antibiyotikler, diüretikler, oksijen ve mukolitikler kullanılmaktadır. Bunların yanında, ALI ve ARDS gelişiminde, oksidanların rolünün her geçen gün biraz daha anlaşılması, tedavinin antioksidanlar üzerinden yürütülmesi ile ilgili çalışmaları artırmaktadır. Biz de çalışmamızda, tavşanlarda deneysel olarak künt toraks travması oluşturup, antioksidan ilaç olarak L-Name kullandık ve etkinliğini araştırdık.

MV desteğindeki yoğun bakım hastalarına antioksidan ajan verilmesiyle, lipid peroksidasyon ürünleri ve solunum yolundaki mukus azalmış, böylece olumlu yönde iyi klinik sonuçlar alınması sağlanmıştır (88).

Riise ve arkadaşları, akciğer nakli yapılmış olgularda, antioksidan durum ve oksitadif stresi incelediklerinde, plazma ve bronşiyal sıvıda yağ peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın yükseldiğini ve ameliyat sonrası bir yıl kadar yüksek kaldığını göstermişlerdir (89).

Başka bir çalışmada, parenteral beslenen ARDS'li sekiz hasta ile normal beslenen 17 sağlıklı birey plazma antioksidan sistemleri açısından karşılaştırılmıştır. Başlangıçta, 3. ve 6. günlerde MDA, alfa-tokoferol, askorbat, beta-karoten ve selenyumun plazma düzeyleri ölçülmüştür. ARDS grubunda alfa-tokoferol, askorbat, beta-karoten ve selenyumun plazma düzeyleri kontrol grubuna göre azalmış, MDA düzeyleri ise belirgin olarak artmış bulunmuştur. Oksidan seviyelerinin azalmasıyla beraber, nötrofil adezyonunda ve akciğer inflamasyonunda azalma görülmüştür (90).

Fukuto JM ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda, oksidanlar aracılığıyla meydana gelen doku hasarının, ARDS oluşumunda önemli bir yere sahip olduğunu göstermişlerdir (91).

Berisha HI ve arkadaşları; NOS inhibitörü olan L-Name kullanılmasının alveoldeki epitel hasarını ve NO üretimini azalttığını tesbit etmişlerdir (92).

**Ratlarda oluşturulan ALI'de verilen L-Name'nin önemli ölçüde düzelmeye sağladığı saptanmıştır ve ALI'de gelişen akciğer ödeminde NO'nun anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (93).**

Yüksek yoğunluklarda NO, süperoksit ile etkileşerek proinflamatuvar ve toksik olan peroksinitrit bileşenini oluşturur. Peroksinitrit, diğer molekülleri okside edebilir ya da hidroksil radikali gibi başka zararlı ürünler oluşturabilir. Peroksinitrit alveoler kapiller membranlara zarar vererek akciğer ödemi artırabilir (94).

eNOS kaynaklı NO'nun, sepsisli koyunlarda tespit edilen ALI oluşumunda muhtemel sebep olabileceği bildirilmiştir. Tespit edilen ALI'de, **7-nitroindazol** isimli spesifik nNOS inhibitörü kullanılmış ve lipid peroksidasyonu, Nİ, serbest radikallerin son ürünü olan malonildialdehid (MDA) düzeylerinin azaldığı yani, ALI ve/veya pnömoni olan koyunlarda olumsuz değişikliklerin düzeldiği gösterilmiştir (28). L-Name de NO seviyesini, hem nNOS, hem de iNOS'u inhibe ederek azaltmaktadır.

Ischiropoulos H ve arkadaşları hipoksemi ve reperfüzyonun sağlanmasına bağlı akciğer hasarında NO üretiminin arttığını göstermişlerdir (95).

Çalışmamızda NO düzeyleri bakımından, sham, L-Name ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamasına rağmen, sayısal değerler açısından belirgin bir düzelme görülmüştür ( $p>0.05$ ). Bu nedenle sonuçlarımız NO seviyesini azaltma yönünden, NOS inhibitörleri ile yapılan diğer çalışmalarla **yeterince** uyumlu değildir. Bunun nedeni olarak deneklerde henüz ARDS gelişmediği, olayların sadece ALI seviyesinde kaldığını düşünmekteyiz.

Sittipunt C ve arkadaşları, NO'nun sabit yan ürünleri olan nitrat ve nitrit (Nİ) yoğunluklarının, ARDS'li ve ARDS riski taşıyan hastalarda belirgin olarak yüksek olduğunu ve ARDS'nin seyri süresince de yüksek seyrettiğini tespit etmişlerdir (96). Bu yükseklik hali, ARDS riski olan hastalar için, risk faktörlerinin başlangıcından (multitravma, sepsis veya çoklu kan transfüzyonu vb.) sonraki 1-3. günlerde daha belirgin olmaktadır. **ARDS gelişme riski olan ALI'li hastalarda Nİ yoğunlukları arasında belirgin istatistiksel farklılık yokken, ARDS'den ölenlerde Nİ düzeylerinin 3 ve 7. günlerde belirgin olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir.**

Soejima ve arkadaşları sepsis ve multitravma gibi olaylara eşlik eden ARDS'nin oluşumunda NO'nun önemli rolü olduğunu ve NO'nun sabit ürünü olan plazma Nİ'nin 2-2.5 kat arttığını tespit etmişlerdir (97).

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, plazma NO seviyeleri yaralanmadan sonraki 3 ve 96. saatlerde ölçülmüş ve L-Name, kontrol ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu da çalışmamızda ARDS tablosu değil, henüz sadece ALI geliştiği fikrini desteklemektedir. Bu nedenle çalışmamız yukarıdaki literatürle uyumludur.

Oksidatif stres ve NO türevleri, doğrudan veya dolaylı etkileriyle inflamasyonda önemli rol oynar ve hassas yapısından dolayı akciğerin kolayca hasar görmesine sebep olurlar. Reaktif oksijen türevleri (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri) ve reaktif nitrojen türevlerinin üretimi (nitrik oksit, peroksinitrit, nitrojen dioksit) karşısında antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalırsa ALI oluşur (98).

Sitokinlerden olan interlökinler (IL) ile yapılan çalışmalarda IL-1'in, NO'u artırarak pulmoner şant ve akciğer ödemeine neden olduğu ve gaz değişimini bozduğu tespit edilmiştir (99). Bir diğer sitokin olan TNF-alfa'nın ise, akciğerde nötrofil kemotaksisini, adezyonunu ve süperoksit başta olmak üzere reaktif oksijen türevlerinin salınımını önemli derecede arttırarak, ARDS gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. TNF-alfa'nın sınırlanamadığı durumlarda akciğer hasarının ciddi oranda arttığı, akciğer ödemi geliştiği ve gaz değişiminin ciddi olarak bozulduğu tespit edilmiştir (100). IL-1 ve TNF-alfa salınımının endotoksin veya egzotoksinlerce uyarılması sonucunda, NOS-I ve NOS-III (ikisi birlikte yapısal NOS ve yNOS olarak adlandırılmaktadır) 1000 kat daha fazla NO üretebilmektedir. L-Name ise ALI gelişen hastalarda inhalasyon yoluyla verildiğinde, akciğerde NO son ürünlerinden olan, peroksinitrit ve diğer antiinflamatuvar komponentlerin yapımını azaltmaktadır (101).

Çalışmamızda NOS inhibitörü olan L-Name'nin kan IL-6 seviyesi üzerine olumlu yada olumsuz bir etkisi saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

ALI'yi takiben klinik olarak kesin ARDS tanısı konan hastalarda antitrombin III, fibrinojen, plazminojen, antiplazmin ve platelet sayısı düşer (52).

Çalışmamızda sham, kontrol, L-Name grupları 3. ve 96. saat wbc, plt, hct değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik. Sonuç olarak L-Name'nin hemogram üzerine olumlu yada olumsuz bir etkisi görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Bu sonuç da deneklerde ARDS'nin gelişmediğini gösterebilir.

Çalışmamızda travma uygulanan L-Name ve kontrol grubunda 3. ve 96. saat  $PCO_2$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak L-Name grubu içinde 3.saatten sonra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin bir düzelme görülmüştür.

Domenighetti G ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonucunda ARDS gelişen hastalarda antioksidan ajan verilmesinin  $PO_2$ 'yi düzelttiği ve mekanik ventilasyon desteği süresini kısalttığı gösterilmiştir (102-103).

Yapılan bir başka çalışmada künt toraks travmasından 180 dk sonra arteriyel kan gazında hipoksi görüldü (104).

ARDS sonucu oluşan septik şokta, antioksidan ajan verilmesinin peroksidatif stresi azalttığı, ayrıca arteriyel PO<sub>2</sub>'i düzelttiği ve bunun sonucunda hastanın ventilator desteği süresini kısalttığı gösterilmiştir (105).

Yapılan bir çalışmada künt toraks travmasına bağlı yaralanma sonrası PO<sub>2</sub>'de keskin düşme olmuş ve bu çalışma süresince devam etmiştir (95).

Avontuur JA ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, L-Name infüzyonu esnasında, arteriyel oksijenasyonun arttığı saptanmıştır. Buna paralel olarak da V/P oranının düzeldiği ve şantların azaldığı görülmüştür (106)

Çalışmamızda kontrol ve L-Name grupları arasında 3. ve 96. saatler PO<sub>2</sub> ile SO<sub>2</sub> değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). 3. Saatte L-Name PO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> değerleri üzerine etki etmezken, L-Name grubu 96. saat değerleri kontrol grubunun değerleri ile kıyaslandığında L-Name'nin etkili olduğu bulduk. Bu sonuç, L-Name'nin PO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlarımız diğer çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Yapılan son çalışmalara göre başlangıçta metabolik asidoz olması, travmalı hastalarda ALI gelişebileceğini önceden haber verir (45).

Çalışmamızda tavşanların akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için bakılan kan gazı incelemelerinde kontrol, sham ve L-Name grubu arasında 3. ve 96. saat kan ph, baz açığı (BE), HCO<sub>3</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). 3. Saatte kontrol grubunda ph hafif asidotik iken, L-Name grubunda belirgin asidoz mevcuttu. 96. Saatte asidoz L-Name grubunda düzelerken, kontrol grubunda ise derinleşmişti. 3. Saatte L-Name grubunda, kontrol grubuna göre BE yüksek, HCO<sub>3</sub> düşüktü. 96. Saatte ise L-Name grubunda BE ve HCO<sub>3</sub> normal sınırlarına gelmiş, kontrol grubunda ise kötüye gidiş olmuştu. Sonuç olarak L-Name özellikle 3. saatten sonra BE ve HCO<sub>3</sub>, dolayısıyla kan ph'ı üzerine olumlu etkide bulunmuştur.

Akut solunum yetmezliğinin başlangıcında genellikle takipne ve hipokapni görülür, hiperkapni solunum durmasının habercisidir. Kan gazı incelemesi, solunumun kalitesini gösterir. Serum pH ve baz açığı; şokun ve resüsitasyonun derecesini gösterir. Derin ve kalıcı asidoz (pH<7.2 veya baz açığı>12mEq/L), düzelmeyen şok ve ölüm demektir (55).

Biyokimyasal sonuçlar karşılaştırıldığında, L-Name, kontrol ve sham grubu grubunda 3. ve 96. saat plazma üre ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Grupların kan SGPT değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında 3.ve 96.saat değerleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05). Ancak kan SGOT değerleri açısından L-Name grubunda erken

dönemde kontrol grubuna göre değerin düşük olduğu, geç dönemde ise kontrol grubuyla aynı seviyelerde olduğu, sham grubuna göre ise yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Bu durum L-Name'nin geç dönemde hepatotoksik olabileceği şeklinde açıklanabilir. Ancak kesin kanıya varabilmek için, daha çok denek sayısı ve daha uzun süren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kontrol, sham ve L-Name grupları arasında kan LDH, CPK, CK-MB ve Troponin değerleri karşılaştırıldığında 3.ve 96.saat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). Yapılan bir çalışmada, farelere uygulanan bilateral künt toraks travması sonrasında, akciğer dokusunun, histolojik ve makroskobik olarak kalpten daha fazla yaralandığı tespit edilmiş ve bu durum, akciğerin, yapıca kalpten daha nazik olduğunu düşündürmüştür (104). Akciğer yapısı itibarı ile inflamasyon sırasında kalpten daha kolay hasar görür. Eğer künt kalp yaralanmasından şüphelenilirse, serum CK-MB ve troponin seviyelerini belirlemek önemlidir. CK-MB ( $> 50U/L$  veya CK'nın %5'inden büyük bölüm) ve troponin ( $T > 0.20mg/L$ )'nin seviyelerinin yükselmiş olması kalbe spesifik değildir, ancak elektrokardiyografi anormallikleri ile birlikte olması kalp travması tanısını doğrular (56).

Çalışmamızda sham, L-Name 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. Bu açıdan travma modelimizin direk akciğere yönelik olduğunu söylemek mümkündür.

Künt toraks travmasına bağlı ALI'de sıvı tedavisine yaklaşım, 2.Dünya Savaşı'nda, toraks travması geçirmiş askerlerde, yaş akciğerin tanımlamasından beri tartışmalıdır. Aşırı sıvı verilmesi tedavi yaklaşımı, hayvan modellerinden çıkarılmıştır, ancak bu uygulamayı destekleyen az sayıda da olsa klinik bilgi mevcuttur (107).

Collins ve arkadaşları, Vietnam Savaşı'nda yaralanan askerler üzerinde yapmış oldukları araştırmada, kan transfüzyonu ile hipoksemi arasında ilişki bulmuşlar ve kan transfüzyonu yapılan toraks travması geçirmiş askerlerin güçlendiğini rapor etmişler ve bu sonucu hemogloblin artışına bağlamışlardır (108).

Tranbaugh ve arkadaşları şokta olan 16 travma hastasında akciğer sıvısını ölçtüler. ALI'li hastaların 4 tanesinde resüsitasyon ile akciğer sıvısının arttığını saptadılar (109).

Çalışmamızda L-Name, kontrol ve sham grupları arasında akciğer yaş ağırlıkları açısından anlamlı fark tespit edildi. L-Name grubunda diğer gruplara göre düşük değerler

saptandı ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar L-Name'nin ALI'de akciğer ödemi azaltmada etkin olduğunu düşündürmektedir ve sonuçlarımız benzer çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

Hooper ve arkadaşları 6 saat aralıklarla 125-150 mg IV adrenokortikal steroid uyguladıkları 26 ARDS olgusunda, ölüm oranının azalıp klinik iyileşmenin arttığını göstermişlerdir (110).

ALI oluşturulan koyunların akciğer dokusunun histolojik incelemesinde nötrofil artışı gösterilmiştir ve akciğer lenfatikleri ve havayollarında fazla miktarda nötrofile rastlanmıştır (111). Aktive nötrofillerden salgılanan oksijen radikalleri ve elastaz doku hasarına yol açmaktadır (112). Çalışmamızda da travma uygulanan gruplarda akciğer dokusunda nötrofil artışı tespit ettik. Bu açıdan çalışmamız, yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. L-Name grubunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında alveolar nötrofil düzeyi ve nötrofil yığılması düzeyi üzerine olumlu etkisinin olduğunu tespit ettik ( $p<0.05$ ).

Mekanik ventilatör desteğindeki yoğun bakım hastalarında, sistemik yolla antioksidan ajan verilmesi; plazma lipid peroksidasyon ürünlerini ve solunum yollarındaki mukusu azaltarak daha iyi klinik sonuçlar alınmasını sağlamıştır (110).

Çalışmamızda mukus düzeyi bakımından sham, L-Name ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir farkın olmaması, bir antioksidan ajan olan L-Name'nin mukus düzeyi üzerine olumlu veya olumsuz etkisinin olmadığını göstermektedir ( $p>0.05$ ). Bu sonuç antioksidanlarla yapılan diğer çalışmalarla uyumlu değildir. Bu da travma uyguladığımız tavşanlarda, ARDS değil de ALI gelişmiş olmasına, tavşanların genel durumlarının daha iyi olması sebebiyle entübasyon ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulmaması, böylece entübasyonun akciğerde oluşturacağı inflamasyonun engellenmiş olmasına bağlanabilir.

Ratlarda endotoksin verilmesiyle oluşturulan sepsis modelinde, alveoler ve interstisyel, hemoraji ve ödemin yüksek doz antioksidan (NAC) verilen gruplarda gerilediği gözlenmiştir (112)

Nagata K ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel çalışmada oluşturulan ALI'de, inhaler formda verilen L-Name'in, iNOS salınımını önemli ölçüde inhibe ettiği ve bunun sonucunda ALI'nin histopatolojik göstergelerini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (104).

Çalışmamızda, sham ve kontrol grubuyla, L-Name grubu değerleri arasında septal hiperemi, septal kanama, atelektazi, amfizem, kanama, ödem, lenfosit yığılması,

makrofaj, eozinofil seviyesi derecesi açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak, toraks travması sonrasında tedavi amacıyla verilen L-Name'nin;

septal kanama, atelektazi, amfizem, kanama, ödem, lenfosit yığılması, makrofaj, eozinofil açısından iyileşmeye olumlu yönde etki ettiğini tespit ettik ( $p<0.05$ ). Bu düzelme her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da, tam şifa seviyesinde değildir. Bu sonuçlar da Nagata K ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla uyumludur (104) .

Sham, kontrol ve L-Name grupları arasında bronş hasarı, apopitoz, bronşiyal makrofaj seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. ( $p>0.05$ ) L-Name apopitoz, bronşiyal makrofaj seviyesi üzerine olumlu yada olumsuz bir etki göstermemiştir. L-Name tedavisi bronş hasarı üzerine olumlu etkide bulunmuş, ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

## 10. SONUÇ

Bilateral künt toraks travması modeliyle oluşturulan akut akciğer hasarı (ALI) 'nda **L-Name** uygulanması şu değerler üzerine istatistiksel olarak anlamlı ve olumlu etkide bulunmuştur:



1. Kan HCO<sub>3</sub>, baz açığı değeri ve dolayısıyla kan ph'ı,
2. Kan PO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> değerleri,
3. Akciğer yaş ağırlığı,
4. Akciğer dokusu histopatolojik bulgularından septal hiperemi, septal kanama, atelektazi, amfizem, kanama, ödem, lenfosit yığılması, makrofaj, eozinofil seviyesi.

L-Name PCO<sub>2</sub>, NO değerleri ve bronş hasarı üzerine olumlu etkide bulunmuş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

L-name'nin aşağıda sıralanan değerler üzerine olumlu yada olumsuz etkisi bulunmamıştır:

1. Biyokimyasal değerlerden üre, kreatinin, SGPT, LDH, CK, CK-MB, Troponin
2. Hemogram (Wbc, Hct, Plt)
3. IL-6
4. Akciğer dokusu histopatolojik bulgularından apoptoz, mukus, bronşiyal makrofaj, nötrofil yığılması, bronşiyal nötrofil seviyesi

Çalışmamızda L-Name SGOT üzerine olumsuz etkide bulunmuştur.

Sonuçta bilateral künt toraks travması modeliyle oluşturulan akut akciğer hasarı (ALI)'nda L-Name tedavisinin yeri, L-Name'nin değişik dozlarıyla yapılacak daha çok denekli ve daha uzun süreli yeni çalışmalarla daha iyi anlaşılacaktır.

## 11. ÖZET

**Tavşanlarda Bilateral Künt Toraks Travması Modeliyle Oluşturulan Akut Akciğer hasarında L-Name Tedavisinin Etkinliği**

Çalışma, deneysel bilateral künt toraks travması modeliyle oluşturulan akut akciğer hasarında L-Name'nin; arteriyel kan gazları, biyokimya, hemogram ve akciğer dokusu üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmada 24 deney tavşanı kullanıldı. Tavşanlar kontrol, sham ve L-Name (25 mg/kg/gün) grubu olarak üçe ayrıldı. Bilateral künt toraks travması modeliyle akut akciğer hasarı oluşturuldu ve intravenöz L-Name verildi. 0, 3, 96. saatlerde kan örnekleri ve 96.saatte akciğerden doku örnekleri alındı. İstatistiksel incelemelerde Kruskal-Wallis varyans analizi ile Chi-Square testi kullanıldı.

**L-Name** tedavisinin bilateral künt toraks travmasına bağlı akut akciğer hasarında, arteriyel kan pH'ı, PO<sub>2</sub> ve akciğer histopatolojik değerlerinden bir çoğu üzerine olumlu katkılarının olduğu görüldü (p<0.05). SGOT dışında kan biyokimyası, hemogram, kan IL-6 düzeylerine olumlu veya olumsuz bir katkısı saptanmadı. SGOT değerinde yükselme tespit edildi (p>0.05). PCO<sub>2</sub> ve kan NO seviyeleri üzerine istatistiksel anlamı olmasa da olumlu etkide bulunduğu saptandı (p>0.05).

Sonuç olarak künt toraks travmasına bağlı gelişen akut akciğer hasarı tedavisinde kullanılan L-Name, arteriyel kan pH'ı, PO<sub>2</sub> değerleri ile akciğer histopatolojisi ve yaş akciğer ağırlığı üzerine olumlu, kan SGOT seviyesi üzerine olumsuz etkide bulunmuştur.

Künt toraks travmasına bağlı akut akciğer hasarında L-Name tedavisinin etkinliği yapılacak yeni çalışmalarla daha net ortaya koyulacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Künt Toraks Travması, Deneysel Çalışma, L-Name, AKG, akciğer histopatolojisi.

## 12. ABSTRACT

**Efficiency of L-Name Treatment on Acute Lung Injury Occurred with Bilateral Blunt Chest Trauma Model on Rabbits**

This study has been done by the purpose of determining the effects of L-Name which was occurred on acute lung injury with clinical bilateral blunt chest trauma on arterial blood gases, biochemistry, hemogram and lung tissue. 24 test rabbit have been used in this study. The rabbits have been divided into three groups: control, sham and L-Name (25 mg/kg/day). Acute lung injury has been occurred with bilateral blunt chest trauma model and intravenous has been given. Blood samples have been taken at 0, 3, 96th hours and tissue samples from lung have been taken at 96.hour. Kruskal-Wallis variance analysis and Chi-Square test have been used in statistical approaches.

In acute lung injury depending on bilateral blunt chest trauma of **L-Name** treatment, it has been seen that there are many positive contribution on arterial blood pH, PO<sub>2</sub> and lung histopathology values (p<0.05). It has not been stated that except SGOT there are not any positive and negative contribution to blood biochemistry, hemogram, blood IL-6 levels (p>0.05). It has been determined an increase on SGOT value. It has been stated that there are a positive effect on PCO<sub>2</sub> and blood NO levels although it does not have a statistically meaning. (p>0.05).

As a result L-Name used on lung damage depending on blunt chest trauma has positive effect on arterial blood pH, PO<sub>2</sub> values and lung histopathology and wet lung weight, negative effect on blood SGOT level.

Efficiency of L-Name treatment on acute lung injury depending on blunt chest trauma will be introduced with new studies.

**Key Words:** Blunt Chest Trauma, Clinical Study, L-Name, AKG, lung histopathology.

### 13. KAYNAKLAR

- 1- William F. Ganong. Tibbi Fizyoloji. 2002; 625-48.
- 2- Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus.. University of Chicago Pres. Chicago.1930; 1:369-73.
- 3- Kurtoğlu M ve ark. Gögüs yaralanmaları. I.Travma ve Acil Cerrahi Kongre Kitabı.

- İstanbul.1995;84.
- 4- Feghali NT, Prisant LM. Blunt myocardial Injury. *Chest*. 1995;108:1673-7.
  - 5- Soysal Ö, Yüksel M, Kalaycı G. Künt Göğüs 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, Kolb D, Waydhas C, Schweiberer L, eds. Konsequenzen der Früherkennung für die frühe Beatmungstherapie. Posttraumatisches Multiorganversagen. Berlin-Heidelberg. Springer.1996;11-6.
  - 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;210:770-5.
  - 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;119:598-20.
  - 13- Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC et al. Blunt diaphragm trauma. A five year experience. *Am Surg*. 1990;56:112-4.
  - 14- Paillard A. Lecons orales clinique chirurgicale de M. Dupuytren. Paris. Germer Baillere Libraire. 1839;6:308-18.
  - 15- Johnson JA, Cogbill TH, Winga ER. Determinants of outcome after pulmonary contusion. *J Trauma*.1986;26:695-7.
  - 16- Blair E, Topuzlu C, Davis JH. Delayed or missed diagnosis in blunt chest trauma. *J Trauma*. 1971; 11:129-45.
  - 17- Lewis RF. Thoracic Trauma. *Surg Clin North Am*. 1982;69:97-05.
  - 18- Thompson BM, Finger W, Tonsfeldt D. Rib radiographs for trauma. Usefull or wastefull? *Ann Emer Med*. 1986;15:261-5.
  - 19- 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.
  - 20- Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Applied Phys*. 1979;47:718-28.
  - 21- Clemedson C J. Blast Injury. *Physiology*. 1956;36:336.
  - 22- Ayşe Tana Aslan, Deniz Doğru, Uğur Özçelik. Akut respiratuar distres sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:3,209-221
  - 23- Günaydın ve Çelebi. Serbest radikaller ve antioksidanlar. *Anestezi Dergisi* 2003; 11 (2): 87- 98
  - 24- Mycek M, Harvey R. *Lipincotts-Farmakoloji (Nobel Tıp Kitapları)*. 1997;2:401.
  - 25- Lin YS, Ho CY, Tang GJ, Kou YR. Alleviation of wood smoke-induced lung injury by tachykinin receptor antagonist and hydroxyl radical scavenger in guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*. 2001;425 :141-8.
  - 26- Burak Kandilci. Sıçan izole akciğerinde hipoksemi ile oluşturulan ön koşullamada endojen nitrik oksitin rolü. Uzmanlık tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara. 2002;8-12.
  - 27- Murakami K, Bjertnaes Lars J, Frank C, Roy Mc Guire. A novel animal model of sepsis After acute lung injury in sheep. *Crit Care Med*. 2002;30:2083-90.
  - 28- Enkhbaatar P, Murakami K, Shimoda K, Mizutani A, Mc Guire R. 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.
  - 29- Murakami K, Enkhbaatar P, Shimoda K, 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, 126-33.
  - 30- Enkhbaatar P, Murakami K, Cox R, Westphal M, Morita N, Brantley K. Respiratoryzed tissue plasminogen inhibitor improves pulmonary function in sheep with burn and smoke inhalation. *Shock*. 2004;22:1,70-5.

- 31- Murakami K, Mc Guire R, A. Cox R, M. Jodoin J. Recombinant antithrombin attenuates pulmonary inflammation following smoke inhalation and pneumonia in sheep. *Crit Care Med.* 2003;31:577-83.
- 32- Laffon M, Pittet J, Modelska K, Matthay M. A. 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;160:1443-9.
- 33- Demling RH, Pomfret EA. Blunt chest trauma. *New Horizons.* 1993;1:402.
- 34- 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.
- 35- Song JK, et al. Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR.* 1996; 167:1510.
- 36- Pretre R, Chilcott M. Blunt trauma to the heart and great vessels. *N Engl J Med.* 1997;336:626-32.
- 37- 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.
- 38- Richards JD, Franz JL, Grover FL et al. Pulmonary contusion and haemorrhage crystalloid versus colloid replacement. *J Surg Res.* 1974;16:330-6.
- 39- Shackford SR. Blunt chest trauma. The intensivist's perspective. *J Intensive Care Med.* 1986;1:125-36.40- Velanovich V. Crystalloid vs colloid fluid resuscitation. A meta-analysis of mortality. *Surgery.* 1989;105: 65-71.
- 41- 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.
- 42- Miller HB, Taylor GA, Mc Murtry RY, Mc Lellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore. Williams&Wilkins. 1990;191-2.
- 43- Pepe PE, Potkin RT, Reus DH et al. Clinical predictors of the ARDS. *Am J Surg.* 1982;144:124.
- 44- Garber BG, Hevert PC, Yelle JD, et al. ARDS. A systematic overview of incidence and risk factors. *Crit Care Med.* 1996;24: 687-95.
- 45- 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;28:125-31.
- 46- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. ARDS. *Lancet.* 1967;1:319-21.
- 47- Ashbaugh BD, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. ARDS. *Lancet.* 1987;11:319-23.
- 48- Argus DC, Linde Z. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:592.
- 49- Reynolds HN, Me Cunn M, Borg U. *Critical Care.* 1998;2:29-34.
- 50- Herve D, Herve M, Cheval C. *Crit Care Med.* 2000;28:304-8.
- 51- Doğanay A. Klinik Solunum Sistemi Hastalıkları (Antip yayımları) Ankara , 2002; 480-485)
- 52- Işık G, Oral U. Erişkinin Sıkıntılı Solunum Sendromu (Adult Respiratory Distress Syndrome Ards). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı anesteziyoloji ders notları (Ards<http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/anestezi-not/ards.htm>)
- 53- Jeng MJ, Kou YR, Sheu CC, Hwang B. 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, Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL. Management of shock. *Trauma.* 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;14:237-41.
- 57- Frank Işık. Clinical Science Ketorolac may control more than pain, 2003;105,549-550
- 58- American Thoracic Society. Acute Lung Injury. Round table conference. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:675-9.
- 59- Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y. Treatment of ARDS. *Chest* ,2001;120:1347-1367
- 60- Brower RG, Ware LB. Treatment of ARDS. *Chest.* 2001;120:1347-67.

- 61- Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway Obstruction in asthmatic patients. *Chest*. 1991;100:1319-22.
- 62- 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
- 63- 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;31:266,141-7.
- 64- Klebanof SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med*. 1980;93:480-9.
- 65- 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.
- 66- Lunec J, Blake D. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. *Balliere Tindal*,1990;189-212.
- 67- Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A ve ark. Primer akciğer kanserlerinde yağ peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. *Tüberküloz ve Göğüs Dergisi*. 1999; 47:31-5.
- 68- Ünlü M, Akkaya A. Tepkiye bağlı oksijen ürünleri ve akciğer hastalıkları. 1999;10:207-11.
- 69- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems. Cruosity, cause, or consequence. *Lancet* . 1994;344:721-4.
- 70- 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.
- 71- Petruzzelli S, Hietanen E, Barstch H et al. Lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest*. 1990;98: 930-5.
- 72- Adam B, Yiğitoğlu R. Serbest radikaller. *Biokimya ve Klinik Biokimya*: 2004; 559-570.
- 73- Özkan M. ve Yüksekol İ. NO ve akciğerler. *Toraks Dergisi*, 2003;4(1):88-94.
- 74- 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.
- 75- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*. 1994; 343:133-5.
- 76- Nong Z, Hoylaerts M, Van Pelt N, Collen D, Janssens S. NO inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ Res*. 1997;81:865-9.
- 77- 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.
- 78- 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.
- 79- Beckman J, Koppenol W. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite. The good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol*. 1996; 271: 1424-37.
- 80- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190: 255-66.
- 81- Nadeem, A. , Masood, A. , Giliani, A. , Shah, Z.A., İmmobilizasyon stress causes extraceluler oxidant-antioxidant imbalance in rats: Restoration by L-Name and vitamin E. *Eur. Neurophysiopharmacol*. 16(4): 260-267 (2005)
- 82- Tümer C. Fokal serebral iskemide nitrik oksitin rolü. *Dicle tıp dergisi*. C:29 S:3 2002
- 83- L-Name ile hipertansif yapılan sıçanlarda kalpte iskemi- reperfüzyon sonrası kalp dokusu ksantin oksidaz aktivitesi ve malondialdehit düzeyleri. *Ege tıp dergisi*. 40(2). 75-81, 2001
- 84- Connors W, Whitebeck C, Chicester P et al; L-name, A Nitric Oxide Synthase İnhibitor, Diminishes Oxidative Damage İn Urinary Bladder Partial Outlet Obstruction; *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Feb;290(2):F357-63. Epub 2005 Sep 20
- 85- Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, Buijk SL, Kanhai KJ, Bruining HA; Effect of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on cardiopulmonary function in human Septic shock; *Chest*. 1998 Jun;113(6):1640-6. )
- 86- Enkhbaatar P and L. Traber D. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation. *Trauma Clinical Science*. Great Britain. 2004;205:107,137-43.
- 87- 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;26:437-50.
- 88- 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;44:9,651-8.
  - 89- Riise GC, Anderson BA. Compromised antioxidant status and persistent oxidative in Lung transplant recipients. *Free Radic Res.* 1999;30:383-92.
  - 90- Metnitz PG, Bartens C, Fischer M et al. Antioxidant status in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 1999; 25:180-5.
  - 91- 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.
  - 92- 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; 91:7445-9.
  - 93- Lin HI, Chu SJ, Wang D, Chen HI, Hsu K. Effects of an endogenous nitric oxide Synthase inhibitor on phorbol myristate acetate-induced acute lung injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003 May-Jun;30(5-6):393-8.
  - 94- 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;151:1250-4.
  - 95- Ischiropoulos H, al-Mehdi AB, Fisher AB. Reactive species in ischemic rat lung injury contribution of peroxynitrite. *Am J Physiol.* 1995; 269:158-64.
  - 96- Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT et al. NO and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 503- 10.
  - 97- Soejima K. et al. Role of nitric oxide in myocardial dysfunction after combined burn And smoke inhalation.injury,*Burns.*2001;27:809-15.
  - 98- Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multipl tissue dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29:99-06.
  - 99- Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury. *Clinical Science.* Great Britain. 2004;204:107,137-43.
  - 100- 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;285:240-9.
  - 101- Nagata K, Iwasaki Y, Takemura Y, Harada H at al. Effect of Inhaled N<sup>G</sup>-Nitro-L- Arginine Methyl Ester on Candida-Induced Acute Lung Injury. *Chest* 2003;124:2293-2301
  - 102- Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during ARDS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Crit Care.*1997;12:4,177-82.
  - 103- Wang Nai-dong, Mark H, Donald B, Elizabeth H. Blunt Chest Trauma. An Experimental model for heart and lung contusion. 2003;54:4,744-9.).
  - 104- 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.
  - 105- Nagata K, Iwasaki Y, Takemura Y, Harada H, Yokomura I, Fushiki S, Nakagawa M. Effect of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester on Candida-induced acute lung injury.*Chest.* 2003 Dec;124(6):2293-301.
  - 106- Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, Buijk SL, Kanhai KJ, Bruining HA; Effect of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on cardiopulmonary function in human septic shock; *Chest.* 1998 Jun;113(6):1640-6. )
  - 107- Richardson JD, Woods D, Johanson WG et al. Lung bacterial clearance following pulmonary contusion. *Surgery.* 1979;86:730.
  - 108- Collins JA, James PM, Bredenberg CE et al. The relationship between transfusion and hypoxemia in combat casualties. *Ann Surg.* 1978;188:513.
  - 109- Tranbaugh RF, Elings VB, Christensen J et al. Determinants of pulmonary interstitial fluid accumulation after trauma. *J Trauma.* 1982;22:820.
  - 110- Hooper RG, Kearl RA. ARDS treated with corticosteroids. *South Med J.* 1996; 89: 449-51.

- 111- 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.
- 112- Ali O, Ismail C, Oguz K, Leyla C, Dincer A, Ali U, Hulya O, Murat D, Ugur O. The protective effects of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock* 2003; 19: 366-372.