

**T.C.**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM  
DALI**

**Prof. Dr. Oktay İMECİK**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**UZMANLIK TEZİ**

**RATLARDA MEKANİK VENTİLASYONA  
BAĞLI AKCİĞER HASARI (VİLİ) NİN  
ÖNLENMESİNDE KAFEİK ASİTİN ETKİSİ**

**Hazırlayan  
Dr. Şerife Torun**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Kürşat UZUN**

**KONYA-2008**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1. İÇİNDEKİLER.....	1
2. KISALTMALAR .....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	4
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Solunum Yetmezliği.....	6
4.1.1. Tanım .....	6
4.1.2. Patogenez .....	8
4.1.3. Klinik.....	10
4.1.4. Tanı.....	12
4.1.5. Tedavi.....	13
4.2. Mekanik Ventilasyon .....	14
4.2.1. Tanımı .....	14
4.2.2. Endikasyonları.....	16
4.2.3. Mekanizması .....	19
4.2.4. Sık kullanılan ventilasyon modları.....	20
4.2.5 MV Komplikasyonları.....	22
4.3. Volüt travma ve VILI .....	24
4.3.1 VILI göstergeleri .....	24
4.3.2 Klinik çalışmalarda VILI anlamlılığı .....	28
4.3.3 Klinik çalışmalarda VILI nin biyolojik markırları.....	28
4.3.4 Ventilatöre bağlı hasarın deneysel çalışmaları.....	29
4.4. Oksidatif stres .....	32
4.4.1. Serbest oksijen radikallerin etkileri ve oluşan hücresel hasar.....	32
4.4.2. Serbest oksijen radikallerin kaynakları ve antioksidanlar.....	33
4.4.3. Mekanik ventilasyonun neden olduğu oksidatif hasar .....	34
4.5. Kafeik asit .....	35
4.6.1. Propolisin içeriği .....	35

4.6.2. Propolisin tıbbi özellikleri .....	35
5. MATERYAL VE METOD .....	37
5.1. Hayvanlar .....	37
5.2. Çalışma Planı.....	37
5.3.Mekanik Ventilasyon protokolü.....	39
5.4.Histopatolojik değerlendirme .....	40
5.5.Biyokimyasal değerlendirme.....	40
5.5.1.Malondialdehit (MDA) analizi.....	40
5.5.2.Ksantin Oksidaz (XO) analizi .....	41
5.5.3.Nitrik Oksit (NO) analizi.....	41
5.5.4.Süperoksid dismutaz (SOD) analizi .....	42
5.5.5.Sitokin analizleri .....	42
5.6. İstatistiksel değerlendirme.....	43
6. SONUÇLAR .....	44
6.1.Histopatolojik analiz .....	44
6.2.Biyokimyasal analiz .....	52
7. TARTIŞMA .....	58
8. ÖZET.....	67
9. SUMMARY .....	69
10.KAYNAKLAR.....	70
11. TEŞEKKÜR .....	81

## 2. KISALTMALAR

**V:** Ventilasyon

**Q:** Perfüzyon

**SY:** Solunum yetmezliği

**MV:** Mekanik Ventilasyon

**İMV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon

**NİMV:** Non invaziv Mekanik Ventilasyon

**KMV:** Kontrollü mekanik ventilasyon

**V<sub>T</sub>:** Tidal volüm

**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

**MAP:** Ortalama hava yolu bancı

**PEEP:** Pozitif ekspiryum sonu basınç

**KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı

**ARDS:** Akut Respiratuar Distres sendromu

**VALI:** Ventilatöre bağlı akciğer hasarı

**VILI:** Ventilatörün indüklediği akciğer hasarı

**FiO<sub>2</sub>:** İnspire edilen havadaki fraksiyone O<sub>2</sub> miktarı

**MDA:** Malondialdehit

**NO:** Nitrik Oksit

**SOD:** Süperoksit Dismutaz

**SOR:** Serbest oksijen radikalleri

**CAPE:** Kafeik asit fenil esteri

**BAL:** Bronkoalveolar lavaj

**KA:** Kafeik asit

### 3.GİRİŞ VE AMAÇ

Mekanik ventilasyon, solunumsal yetmezlikleri tedavi etmek için, son 30, 40 yıldan beri zorunlu bir tedavi şekli olmaya başlamıştır. Bununla birlikte uygulamaya başlar başlamaz mekanik ventilasyon, akciğer hasarının asıl nedeninin ortaya çıkmasını veya şiddetlenmesini içeren bir dizi ciddi komplikasyonlara kendiliğinden yol açmaktadır. Son iki dekatta yapılan araştırmalar, mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarı oluşturmada ilk olarak mekanik zorlanmaya (basınçlar ve volumler) odaklanmışlardır(1,2). Çok sayıda hayvan çalışması gösterdi ki, mekanik ventilasyon akciğer hasarını başlatmakta veya var olanı daha da kötüleştirmektedir (3,4,5,6).

Mekanik ventilasyon böyle zorunlu ve önemli iken, mekanik ventilasyonun akciğer üzerindeki komplikasyonlarının hasar oluşturucu etkilerinin nedenleri ve bunları önlemeye yönelik çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Ventilasyona bağlı akciğer hasarı (VALI), ventilasyon öncesinde de normal olmayan akciğerdeki ventilasyon hasarını tanımlarken, VILI ventilasyon öncesi normal olan akciğerde, mekanik ventilasyonun oluşturduğu hasarı özellikle hayvan modellerinde tanımlamakta kullanılıyor ve aslında mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarına yönelik çalışmaların da odak noktasını oluşturuyor (7).

Hayvan çalışmalarında mekanik ventilasyonun oluşturduğu akciğer hasarının fizyopatolojisi anlaşılmaya çalışılmış ve fizyopatoloji aydınlatıldıkça da bu patolojik süreci oluşmadan önlemeye veya oluşan hasarı geri çevirmeye yönelik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. VILI da oluşan akciğer hasarının doku inflamasyon yönünün bir göstergesi olarak inflamatuvar sitokinler tespit edilmiş (8). Diğer yandan VILI da serbest oksijen radikallerinin de hasar yapıcı etkileri tespit edilmiştir.

Serbest radikal aracılı hastalıklarda doku hasarından sorumlu olan hidroksil radikallerinin, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri üzerinden oluşabilmesi için gerekli ön koşul, oksijenin serbest elektronla karşılaşması ve süperoksid ile hidrojen peroksid oluşumudur. Oksijen ise, serbest elektron ile, iskemi/hipoksi sonrası reperfüzyon/reoksijenizasyon fazında hipoksantin-ksantin oksidaz-ksantin sistemi üzerinden hızla karşılaşır. ROS ve RNS aracılı

moleküler hasar VILI/ VALI sürecinde extrem oluşumlara sebep olur. Bununla birlikte, son veriler bu reaktif maddelerin subtoksik seviyelerde üretimi, ikincil mesenger ve redoks-sinyalizasyon molekülleri rolleri nedeniyle biyolojik şartlarda da görülür. Burada vücudun bir antioksidan defans ağını kullanarak bu maddelere karşı oluşturduğu karşıt etki ALI/ ARDS nin oluşum, ilerleme ve çözülme dönemlerinde büyük öneme sahiptir (9).

Kafeik asit (KA) arıların ürettiği propolis maddesinden elde edilen bir moleküldür. immunomodülatör, antiproliferatif, antiviral, **antiinflamatuvar**, **antioksidant**, sitostatik, antibakteriyel ve antifungal özellikte olan ve son yıllarda üzerinde çalışmalar yapılan bir moleküldür. Yapılan çalışmalarda KA nin son yıllarda bilinen en güçlü antioksidanlardan olup, serbest radikallerin oluşumunu engellemektedir (10). Bu çalışmada mekanik ventilasyonla ortaya çıkan ve akciğer hasarının gelişmesinde önemli rol oynayan inflamatuvar sitokinler ve serbest radikallerin, güçlü bir antiinflamatuvar ve antioksidan olan kafeik asit verilerek, mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının önlenmesinde de yararlı olabileceğini görmeyi hedefledik. Bu amaçla ratlarda over ventilasyon uygulayarak akciğer hasarı oluşturmak yoluyla deneysel olarak serbest oksijen radikallerinin ve inflamatuvar sitokinlerin oluşmasını sağlayıp KA verildikten sonra inflamasyonun ve serbest oksijen radikallerinin düzeyinin gerilemesini görmeyi hedefledik.

KA in mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının önlenmesinde olumlu etkilerinin tespit edilmesi ile, bundan sonraki mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının önlenmesinde, kafeik asitle yapılan tedavilerde belki de yüz güldürücü gelişmeler alınarak mekanik ventilasyonun olumsuz etkilerinin tersine çevrilebileceğini düşünüyoruz.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1 SOLUNUM YETMEZLİĞİ

#### 4.1.1. Tanım

Solunum, birçok sistemin ortak çalışması ile gerçekleşen karmaşık bir fonksiyondur. Solunum sistemini oluşturan bölümler, santral sinir sistemi, medulla spinalis, periferik sinirler, göğüs duvarı, solunum kasları, trakea, bronşlar ve akciğer parenkimi olmak üzere akciğerler ve akciğer dışı bölümler olarak ikiye ayrılır. Bu sınıflama içinde en önemli görevi akciğerler üstlenir (11). Solunum işlevinin tam olabilmesi için solunum merkezi, ventilasyon, difüzyon ve perfüzyonun normal olması gerekir. Bu fonksiyonlardan herhangi birinde bozukluk solunum yetmezliği (SY) olarak karşımıza çıkar. Solunum yetmezliği tanısı laboratuvar olarak konur. Bir diğer anlamda akut solunum yetmezliği, arteriyel kanda parsiyel oksijen ( $PaO_2$ ) ve karbondioksit ( $PaCO_2$ ) basıncı değerlerinin fizyolojik değerlerde tutulamamasıdır. Bu durum basitçe;

- 1.Hipoksi: Arteriyel kanda  $PaO_2 < 70$  mmHg, ( $FiO_2 < 0,21$  iken)
- 2.Hiperkapni: Arteriyel kanda  $PaCO_2 > 45$  mmHg ve yükselmeye devam etmesi
- 3.Respiratuvar asidoz: Arteriyel kanda Ph değerinin 7.25 veya daha düşük değerlere ulaşması (12,13).

Solunum yetmezlikleri 4 alt grupta incelenebilir (Tablo 1) (14).

- 1) Hipoksemik (tip I ) solunum yetmezliği
- 2) Hiperkapnik (tip II) solunum yetmezliği
- 3) Cerrahi sonrası solunum yetmezliği
- 4) Şoka bağlı solunum yetmezliği

#### 1-)Hipoksemik (Tip I) solunum yetmezliği

Arteriyel oksijen basıncı yaş, vücut pozisyonu, vücut kitle indeksi (VKİ), sıcaklık ve hemoglobin miktarından etkilenir. Arteriyel oksijen kısmi basıncının 55 mmHg' nın altına inmesine hipoksemik solunum yetmezliği denir. Terminolojik olarak, arteriyel kan gazı sonucu kastediliyorsa 'hipoksemi', dokudaki fizyopatolojik durum anlatılmak isteniyorsa 'hipoksi' teriminin kullanılması daha doğru bir ifadedir. Akciğerlerde gaz değişimi sağlanan parenkim alanlarındaki lezyonlar (Akciğer ödemi, ARDS (akut respiratuvar distress

sendromu), pnömoni, atelektazi vb.) esas olarak hipoksemik SY yapar. Hipokseminin en önemli mekanizmaları şantlar, ventilasyon/ perfüzyon dengesizliği ve difüzyon bozukluğudur (15).

## 2-)Hiperkapnik (Tip II) solunum yetmezliği

Arteriyel kanda CO<sub>2</sub> parsiyel basıncı 45 mmHg'nın üstündedir. Eğer PH<7,35 ise akut (dekompanse), PH=7,35-7,45 ise kronik (kompanse) hiperkapnik SY denir. Hiperkapnik SY solunumun pompa fonksiyonunun etkilendiği hastalıklarda karşımıza çıkar. En önemli nedenleri solunum merkezi depresyonu, solunum kaslarını etkileyen nöromusküler hastalıklar ve akciğerin genişlemesini engelleyen göğüs duvarı hastalıklarıdır .

**Tablo.1. Akut solunum yetersizliği tipleri.**

Tip	I Hipoksemik	II Hiperkapnik	III Perioperatif	IV Şok
Mekanizma	Şant ↑	Ventilasyon ↓	Atelektazi	Hipoperfüzyon
Etyoloji	Hava yollarında sıvı	Solunum merkezi ↓ Nöromusküler ileti ↓ Ölü boşluk solunum ↑	FRK ↓ Kapanma volümü ↑	Kardiyojenik Hipovolemik Septik
Klinik örnekler	Pnömoni Pulmoner ödem *Kardiyojenik *ARDS Pulmoner hemoraji Göğüs travması	İlaç / hasar Myastenia gravis, poliradikülit, ALS, botulizm, kürar Astm, KOAH, kifoskolyoz, pulmoner fibrozis	Obezite, peritonit, asit, üst abdomen cerrahisi, anestezi İleri yaş, sigara, bronkospazm, sekresyon, sıvı yüklenmesi	İnfarktüs Kanama Dehidratasyon Tamponad Endotoksemi

ARDS:Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu, ALS:Amiyotrofik lateral skleroz, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, FRK:Fonksiyonel rezidüel kapasite

Hipoksemik ve hiperkapnik solunum yetmezlikleri en sık görülenlerdir. Cerrahi sonrası ve şoka bağlı gelişen solunum yetmezlikleri ise daha nadir görülen ve özel mekanizmaları olan solunum yetmezliği tipleridir(16).

Solunum yetersizliği akut ya da kronik olarak ikiye ayrılabilir. Akut solunum yetersizliği dakikalar ya da saatler içinde gelişirken, kronik solunum yetersizliği genellikle günler içinde gelişmektedir. Hiperkapniye asidozun eşlik etmesi, hiperkapnik solunum yetersizliğinin akut olabileceğini gösterir. Kronik hiperkapnik durumlarda ise, renal yetersizlik yoksa böbreklerden HCO<sub>3</sub> tutulması ile asidoz kompanse edilir. Kronik hipoksemik solunum yetersizliğinde ise pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, polisitemi gibi kronik hipoksemi sonuçlarını aramak gerekli olabilir. Ani mental değişiklik ise genellikle akut bir olayın belirtisidir (17).

#### **4.1.2.Patogenez:**

Tüm solunum yetmezliklerinin altı önemli fizyopatolojik mekanizması vardır.

- 1) Sağdan sola şantlar:
- 2) Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu
- 3) Alveoler hipoventilasyon
- 4) Düşük FiO<sub>2</sub> ( inspire edilen havadaki oksijen yüzdesi) ile solunum yapmak
- 5) Yüksek CO<sub>2</sub> içeren hava solunmak
- 6) Difüzyon bozukluğu (18, 19).

#### **1)Sağdan sola şant:**

Normalde sağ ventrikülden çıkan venöz kan, akciğerde oksijenlenir, CO<sub>2</sub> atılır ve arteriyel kan haline gelerek sol atriyuma dökülür. Şant durumunda ise sağ kalpten çıkan kan, oksijenlenmeden sol kalbe geri döner. Bundan dolayı da sağ- sol şantlar hipokseminin en önemli mekanizmalarından birini oluşturur. Normal akciğer bölümleri tarafından CO<sub>2</sub> atılımı devam ettirildiği için hiperkapni gelişmez. Üç seviyede sağdan sola şant gelişebilir. Biri kalp içi şantlar (ASD, VSD vb), diğeri akciğer damarları arasındaki şantlar (pulmoner vasküler) ve sonuncusu ise akciğer parankim şantlarıdır. Akciğerdeki damarsal şantlar arteriyovenöz malformasyonlar şeklinde olur ve kardiyak outputun % 3' ünden azını oluşturur. Akciğer grafilerinde görülmeleri genelde zordur. Asıl önemli şant, akciğer parankim şantlarıdır. Bunlar pulmoner ödem, pnömoni, atelektazi ve ARDS' de olduğu gibi gazın alveollere girişinin engellendiği, ancak kan dolaşımının devam ettiği durumlarda olur. ARDS' de olduğu

gibi gazın alveollere girişinin engellendiği, ancak kan dolaşımının devam ettiği durumlarda olur. ARDS gibi yaygın alveoler hasar ve ödemin olduğu hastalıklarda pulmoner şant miktarı bazen %30-50 gibi yüksek oranlara çıkabilir.

## **2) Ventilasyon / perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu**

Akciğerlerde gaz alış verişinin yeterli olabilmesi için ventilasyonun ve kan dolaşımının (perfüzyon) da tam olması gerekir. Normalde alveoler ventilasyonun 4 lt/ dk ve kardiyak output'un 5 lt / dk olduğu düşünülürse  $V/Q = 0,8$ ' dir. Eğer ventilasyon azaldıysa bu oran da azalır (şant), perfüzyon azaldıysa V/Q oranı artar (ölü boşluk ventilasyonu). Pulmoner emboli, akut pulmoner hipertansiyon ve kardiyak output azalması, akciğer perfüzyonunu azaltarak, ölü boşluk ventilasyonuna neden olur. V/Q oranınının düşmesi, gaz değişimini bozan ve solunum yetmezliği yapan en önemli mekanizmadır. Bunun en güzel örneği KOAH'dır. Hafif ve orta düzeydeki V/Q azalmalarında hipoksemi belirgindir. Karbondioksit diffüzyonunun oksijene göre daha hızlı olması, sağlam alveollerdeki CO<sub>2</sub> atılımı için gelişen kompanzasyon ve dakika ventilasyonun artırılması gibi mekanizmalarla başlangıçta hiperkapni olmaz. V/Q uyumsuzluğu ileri seviyede ise dakika ventilasyonu daha fazla arttırılmadığı ve solunum kas yorgunluğu geliştiği için hiperkapni kaçınılmaz olur. Ancak hiçbir zaman V/Q uyumsuzluğu hipoksemisi olmayan bir hastada tek başına hiperkapnik solunum yetmezliği nedeni olamaz.

## **3) Alveoler hipoventilasyon**

Hipoventilasyon, dakika ventilasyonun azalması sonucu PaCO<sub>2</sub>'de artma ve PaO<sub>2</sub>'de azalmaya neden olur. Gerçek ve rölatif hipoventilasyon olmak üzere ikiye ayrılır. Gerçek hipoventilasyon, herhangi bir akciğer hastalığı olmaksızın, akciğerlere giren hava miktarının azalmasıdır. Genellikle göğüs duvarı hastalıkları, solunum merkezi baskılanması ve nöromusküler hastalıklarda karşımıza çıkar. Rölatif hipoventilasyon ise solunum kas yorgunluğu ve metabolik bozukluklar gibi nedenlerle dakika ventilasyonunun olması gereken seviyeye çıkarılamamasıdır. Bazı yazarlar sadece hiperkapni varlığını hipoventilasyonun kanıtı kabul etmiş ve hiperkapni geliştiğinde hipoventilasyon vardır demişlerdir.

## **4) Düşük FiO<sub>2</sub> ( inspire edilen havadaki oksijen yüzdesi) ile solunum yapmak**

Hipoksemik solunum yetmezliğinin nadir nedenlerindendir. Çok yükseklerde yaşamak, kapalı (hava almayan) bir ortamda uzun süre kalmak (göçük altında veya bir maden ocağında vb)

gibi özel durumlarda gelişebilir. Bazen de mekanik ventilatöre bağlı hastalarda, oksijenin gelmemesi veya oksijen vanasının açılmaması gibi basit teknik problemlerle de gelişebilir.

### **5) Yüksek CO<sub>2</sub> içeren hava solumak**

Atmosfer havasındaki CO<sub>2</sub> çok düşüktür ve hiperkapnik solunum yetmezliği ayırıcı tanısında dikkate alınmamalıdır. Ancak, entübe ve ventilatöre bağlı bir hastada hiperkapnik solunum yetmezliği varlığında, bu nedenin de ayırıcı tanıda düşünülmesi ve hastanın kendi ekspiryum havasını tekrar soluyup, solumadığının gözden geçirilmesi gerekir. Özellikle invazif olmayan ventilasyon uygulanırken gelişen hiperkapnik solunum yetmezliğinde veya hiperkapnikin düzelmemesi durumlarında ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır. Maskenin çok büyük, setlerin uzun olması ve ekspiryum valflerinin kapalı kalması gibi nedenlerle hastanın kendi ekspiryum havasını tekrar soluyup, solumadığı kontrol edilmelidir.

### **6) Difüzyon bozukluğu**

Solunum yetmezliklerinde genellikle bir mekanizma daha ağırlıklı olsa da birden fazla mekanizmanın sorumlu olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Örneğin, bir KOAH'lıda solunum yetmezliğinin en önemli nedeni V/Q uyumsuzluğu (düşüklüğü) olduğu halde, solunum kas yorgunluğu, kullanılan ilaçlar ve beslenme bozukluğu gibi nedenlerle hipoventilasyon gelişebilir. Parankim fibrozisi ve pnömoni gibi nedenlerle şantlar artmış ve difüzyon bozukluğu da olaya katkıda bulunarak solunum yetmezliği ağırlaşmış olabilir. Örneğin kardiyak pompa yetmezliği olan bir hastada sağdan sola şantın yanında V/Q anormalliği de varsa, derin bir hipoksemi ve hiperkapni gelişebilir. Hiperkapnik solunum yetmezliği varlığında, CO<sub>2</sub> üretiminin artmış olup olmadığı da araştırılmalıdır. Örneğin ateşli hastalarda, vücut sıcaklığındaki her 1° C'lık artma ile, CO<sub>2</sub> üretimi de yaklaşık % 13 artar (5).

Alveol ve kapiller membran kalınlaşması sonucu gaz alış verişinin bozulması ile hipoksemik solunum yetmezliği gelişebilir. Normalde CO<sub>2</sub> 'nin difüzyonu O<sub>2</sub> 'ye göre 20 kat daha hızlıdır. Gaz difüzyonu için eritrositlerin kapillerlerde 0,3-0,4 saniye kalmaları yeterlidir. Akciğerin vasküler hastalıkları ve pulmoner fibrozis difüzyonu etkiler. Solunum yetmezliklerinin nadir nedenlerindedir. Genellikle tek başına solunum yetmezliği nedeni değildir ve diğer durumlarla birlikte görülür (20).

### **4.1.3.Klinik:**

Solunum yetersizliği gelişmeden solunum işini arttıran durumların saptanarak tedavisine başlanması önemlidir. Mekanik ventilasyon endikasyonlarının en sık nedeni solunum işinin artmasıdır. Akut solunum yetersizliğinde solunum içi 4-6 kat artabilir (21).

Solunum işinin artması zamanla inspirasyon kaslarında yorgunluğa neden olabileceği gibi, kaslardaki aşırı zorlanma yapısal zararlara da yol açabilir. Normal şartlarda toplam tüketlenen O<sub>2</sub>'nin % 3'ü solunum kasları tarafından kullanılırken, solunum yetersizliğinde bu oran % 50'ye kadar ykselebilir (22,23). Mekanik ventilasyon desteği ile solunum işinin azaltılması, solunum kaslarındaki O<sub>2</sub> tüketimini azaltarak diğer dokulara daha fazla O<sub>2</sub> sağlanmasına yardımcı olur.

Hava yolu direncinin artması hem rezistif yükü artırarak hem de dinamik hiperinflasyon nedeniyle oluşan elastik yükü arttırarak solunum işini arttırır (24). FEV<sub>1</sub>'in % 50'nin altına düşmesinin inspirasyon kas yükünü yaklaşık 10 kat arttırdığı bildirilmektedir (25). Astım atağının YBÜ' de tedavisinde düzeltilmeye çalışılan temel patoloji dinamik hiperinflasyondur (24). Hava yollarındaki daralmanın derecesiyle orantılı olarak ekspirasyonun sonunda bir miktar hava dışarı çıkmaz. Dışarı çıkmayan havanın miktarı ile orantılı olarak darlığın distalinde pozitif bir basınç oluşur (16). Buna ekspirasyon sonu pozitif basınç (oto – PEEP ya da intrinsek PEEP) denir. Normalde ekspirasyon sonunda hava yollarındaki basınç sıfırdır. Hasta inspirasyona başladığında, dışardan alınan havanın bu bölümlere girebilmesi için önce oradaki pozitif basının yenilmesi gereklidir. Bu da inspirasyon kaslarının iş yükünü arttırır (26). Solunum içi artar. KOAH akut atağında artan solunum işinin yaklaşık % 65'i oto- PEEP'e bağlıdır. Hava yollarında daralma olmasa da solunum sayısının artması ölü boşluk solunumuna neden olacağı için, daha distaldeki dışarı çıkmayan hava yine oto- PEEP oluşmasına neden olacaktır. Bu durumda oto- PEEP' i yenmek için dışarıdan oto-PEEP'in 2/3'ü oranında PEEP uygulamak gereklidir.

Solunum iş yükündeki artmayı doğru ve objektif bir şekilde saptamak zor olabilir. Klinik olarak takipne, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, interkostal, supraklavikuler çekilmeler ve paradoks solunum, solunum iş yükünün arttığının önemli ipuçlarıdır. Ayrıca hasta sıkıntılı, terli, taşikardik ve siyanozludur. Solunum içindeki artma solunum yetersizliği aşamasına gelmeden hastaya mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. Mekanik ventilasyon desteğine karar verirken, hastanın arter kan gazları ile klinik durumunu birlikte değerlendirmek gereklidir. Yani hastanın var olan kan gazı değerlerinin nasıl bir solunum çabasıyla sağlandığını dikkate almak gereklidir. Örneğin; yardımcı solunum kaslarını kullanan, interkostal çekilmeleri, paradoks solunumu olan bir hastada PaO<sub>2</sub> hala 60 mmHg'nin üstünde olabilir. Bu hastaya zamanında verilecek olan mekanik ventilatör desteği solunum

yetersizliğinin gelişmesini engelleyecek ve prognozu düzeltecektir. Yine solunum sayısı yüksek olan bir hastaya O<sub>2</sub> vermekle ya da O<sub>2</sub> alıyorsa konsantrasyonunu arttırmakla solunum sayısının, dolayısıyla solunum iş yükünün azaltılması hem hastanın klinik olarak rahatlamasına hem de solunum kaslarının iş yükünün azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Daha önceden akciğer problemleri olmamasına rağmen şokta oldukları için hipoperfüzyona bağlı olarak solunum yetersizlikleri bulunan hastalarda amaç, azalmış kalp debisinin solunum kaslarının iş yükünün artması nedeniyle solunum kaslarına yönelmesini engelleyip beyin ve kalp gibi daha hayati organların perfüzyonunu sağlayabilmektir. Şok hali düzelince bu hastaların mekanik ventilatörden ayrılmaları diğer tip solunum yetersizliklerine göre daha kolay olmaktadır. Bu arada doku oksijenasyonunu, sonuçta solunum kaslarının normal fonksiyonunu bozan asidoz, anemi, elektrolit bozukluğu, ateş, hipoksi, hipotansiyon, sepsis, beslenme yetersizliği gibi düzeltilecek faktörlerin de düzeltilmesi gereklidir.

Solunum işinin artmasına neden olan faktörlerin uygun tedavi ile giderilmesine çalışılırken, O<sub>2</sub> tedavisine ek olarak uygulanacak olan basınç destekli ventilasyon ile solunum kaslarının iş yükünün bir kısmının mekanik ventilatör ile yapılması, uygun PEEP ile ekspirasyonun sonunda pozitif basınç uygulayarak alveolleri açık tutup gaz değişiminin sürmesini sağlayarak solunum yetersizliğine giriş önlenir.

Takipne, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, paradoks solunum gibi nedenlerle, klinik olarak kuşkulanan solunum yetersizliğinin tanısı, arter kan gazlarının analiziyle doğrulanır ve şiddeti ile ilgili de bilgi sahibi olunabilir. Klinik belirtiler altta yatan hastalığa bağlı olabileceği gibi, hipoksemi ve/ya da hiperkapniye de bağlı olabilir. Bilinç bozukluğu hipoksemi ya da hiperkapniye ya da altta yatan hastalığa bağlı olabilir. Flapping tremor hiperkapni bulgusudur. Pnömoni, atelectazi, astma, KOAH gibi akciğer kaynaklı solunum yetersizliği nedenleri ile şok, özellikle de sepsis bulguları aranmalıdır. Takipne ve dispne dışında belirgin yakınması olmayan, akciğer grafisi ve arter kan gazları ile kliniği açıklanamayan bir hastada da pulmoner emboli düşünülmelidir.

#### **4.1.4.Tanı**

Hipoksemik ve hiperkapnik solunum yetmezliklerinin ayırıcı tanısı üç basamakta yapılabilir.

1) İlk başta alveolar – arteriyel oksijen gradiyentine bakılarak solunum yetmezliğinin nedeninin akciğerler veya akciğer dışı sistemler olduğuna karar verilir. Gradyent (P<sub>A-a</sub>O<sub>2</sub>) normal ise akciğerler normaldir, problem solunum kasları, göğüs duvarı, dolaşım ve santral sinir sistemi gibi akciğer dışı sistemlerdedir. Gradyent artmış ise problem akciğerlerdedir.

Tanı laboratuvar olarak konur: % 60 konsantrasyonda O<sub>2</sub> solurken, PaO<sub>2</sub> < 55mmHg ise hipoksemik solunum yetersizliğinden, PaCO<sub>2</sub>> 45 mmHg ise hiperkapnik solunum yetmezliğinden bahsedilir (27).

#### 4.1.5.Tedavi

Solunum yetmezliğinin tedavisinde ilk olarak hava yolunun açıklığı sağlanmalı, daha sonra da yeterli bir ventilasyona hemen başlanmalıdır. Solunum yetersizliğine neden olan primer hastalığın tedavisine başlanırken, tedavinin etkisi ortaya çıkıncaya kadar yeterli doku oksijenasyonunu sağlamak için PaO<sub>2</sub> 60 mmHg dolayında tutulmalıdır. Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisine göre PaO<sub>2</sub> yi 60 mmHg' nin altına indiğinde hemoglobine bağlanmış olan O<sub>2</sub> miktarı hızla azalırken, bu değer üstünde oksihemoglobin % 90 ın üzerinde kalmaktadır.

Dakikada 5 L' ye kadar olan O<sub>2</sub> gereksinmesi nazal kanül ile, dakikada 5-8 L O<sub>2</sub> gereksinmesi ise yüz maskesi ile karşılanabilir. 8L/ dakikadan fazla O<sub>2</sub> gereksinmesi varsa, maske altına takılan değişik hacimdeki torbalarla yaklaşık % 90 konsantrasyonda O<sub>2</sub> vermek mümkündür. PaO<sub>2</sub> 60 mmHg 'ya ulaşamamışsa başlangıçta tercihan yüz maskesi ile noninvaziv, eğer hasta hemodinamik olarak stabil değilse, bilinç kapalıysa, maske uygulanamıyorsa, aspirasyon eğilimi varsa entübe edilerek, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulanır. Solunum durması, solunum işinin artması ve solunum yetersizliği mekanik ventilasyon endikasyonlarıdır. Mekanik ventilasyon endikasyonu koyduktan sonra, hastaya verilecek olan mekanik ventilasyon desteğinin şekline karar vermek gereklidir. Destek invaziv ya da noninvaziv olarak verilebilir. Mekanik ventilasyon gereksinmesi olan bir hastada, İMV ile ilgili olası komplikasyonlar nedeniyle, entübasyondan önce hastanın noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) için uygun bir hasta olup olmadığı araştırılmalı ve uygunsa mekanik ventilasyon noninvaziv olarak uygulanmalıdır. NIMV için uygun hasta hava yollarını koruyabilen, klinik tablosu stabil olan ve maskenin uygulanabileceği hastalardır. Bilinci kapalı olan, öksürük ve /ya da yutma fonksiyonları bozulmuş olan hastalar aspirasyona eğimli olduklarından alt hava yollarını koruyamazlar. Hiperkapni nedeni ile oluşmuş olan bilinç bozukluğu, NIMV için kontrendikasyon değildir. Çünkü başarılı NIMV ile hiperkapninin azaltılması bilincin açılmasını sağlayacaktır. NIMV'nin kalp ve/ya da solunum durması, kararsız anjina pectoris, akut miyokard infüzyonu, şok, ciddi üst gastrointestinal kanama gibi stabil olmayan durumlarda uygulanması kontrendikedir. Entübasyon tüpü mekanik ventilatör ile hasta arasında güvenli bir yol sağlarken, NIMV

sırasında uygulanan maskenin hava kaçaklarına yol açabilmesi ve bu nedenle oksijenasyon, ventilasyon ile basınç gereksinmelerinde yetersizliklere yol açabilmesi hastada geriye dönüşümsüz zararlara neden olabilir. Stabil olmayan kliniği olan bir hastada IMV güvenlidir. Hastaya yüz deformitesi, travması, cerrahisi, yanık, uygun maske olmaması gibi nedenlerle maske uygulanamıyorsa da NIMV kontrendikedir.

IMV için yoğun bakım koşulları gereklidir. Hastanın sıklıkla sedasyonu gereklidir. Sekresyonları aspire edilmelidir. Oral beslenemeyeceği için parenteral ya da enteral beslenmesi sağlanmalıdır. Hasta konuşamadığı için çevre ile iletişimi bozulabilir ve anksiyetesi artabilir. NIMV ise yoğun bakım dışında da uygulanabilir. Sedasyona sıklıkla gerek duyulmaz. Hasta sekresyonlarını kendi çıkarabilir. Kendi kendine beslenebilir. Konuşabildiği için çevre ile iletişimi daha iyidir ve anksiyetesi daha azdır.

IMV uygulamasında, entübasyon işleminden ve hava yolu savunma mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanan bazı komplikasyonlarla karşılaşılabilir. IMV sırasında ventilatöre bağlı pnömoni insidansı ilk üç gün %30, daha sonra ise her gün %1 artmaktadır(28). NIMV da ise pnömoni komplikasyonu %5'in altında olarak bilinmektedir(29). Ventilatöre bağlı pnömonide mortalite %50 dolayında olmakla birlikte, toplam mortalitenin %30'undan sorumlu tutulmaktadır (30). NIMV ile IMV'a göre hasta morbiditesi ve mortalitesindeki anlamlı azalma, daha çok bu infeksiyöz komplikasyonların belirgin azalması ile açıklanmaktadır. Ayrıca, ventilatöre bağlı pnömoninin önlenmesiyle yoğun bakım ve hastanede kalış süresinde de azalma sağlanarak hasta maliyeti düşürülür.

Uygun hastalara NIMV uygulaması ile invaziv mekanik ventilasyon sırasında özellikle entübasyondan kaynaklanan bazı komplikasyonlardan kaçınmak ve mortaliteyi azaltmak mümkün olmaktadır.

Pozitif basınçlı solunum ile kapalı alveollerin açılması, açık alveollerin distansiyonu ve interstisyum ödeminin mekanik etkiyle yer değiştirmesine bağlı olarak alveolo-kapiller aralığın kısılması hipokseminin giderilmesinde ek fayda sağlar.

Hiperkapni asidoza neden olmuşsa akut olarak düzeltilmesi gereklidir. Yaklaşık bir-iki saat sonra klinik ve kan gazları ile etkinliği değerlendirilmelidir. Bu arada gerekirse bronkodilatatör tedavi başlanır ve doku hipoksemisini arttıran faktörlerin (asidoz, elektrolit bozukluğu, anemi (Hb 10 g/dL dolayında tutulmalıdır), ateş düzeltilmesine çalışılır ve solunum depresyonu yapabilecek ya da kas ve sinir fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçların kesilmesi gereklidir.

## **4.2.MEKANİK VENTİLASYON**

### 4.2.1. Tanım

Kayıtlara geçen ilk mekanik ventilasyon tanımlaması Andreas Vesalius (1555) tarafından yapılmıştır. "Trakea'nın gövdesine bir pencere açılmalı, buraya baston veya kamış bir tüp yerleştirilmeli ve sonra da buradan üflenerek akciğerler tekrar yükseltilmeli ve kalp güçlü hale getirilmelidir" der Vesalius. Fakat bu konsepti hasta bakımına uygulamak 400 yılı aldı.

Solunum yetmezliklerinin tedavisinde mekanik ventilasyon uygulaması ilk kez, 1955 yılındaki polio epidemisi sırasında olmuştur. Bu salgın, negatif basınç uygulayan tank ventilatörleri ile (iron lungs) hastaların gövdesi etrafında negatif basınç oluşturmak suretiyle akciğerlere gaz giriş çıkışını sağlayarak, hastaların solunumlarına yardımcı olunabileceği fikrini oluşturdu. Bu salgın sırasında İsveç'te tüm tıp okulları kapatıldı ve öğrenciler 8 saatlik vardiyalar halinde etkilenen hastaları elle ventile ettiler. Boston'da Emerson şirketi akciğerlere pozitif basınç uygulayabilecek bir cihazın proto tipini üretti ve bunu Massachusetts hastanesinde kullanıma sundu. Böylece, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, dolayısıyla da Yoğun Bakım devri başlamış oldu (31, 32, 33).

Bugün "intermittant pozitif basınçlı mekanik ventilasyon" birçok nedenlerle ortaya çıkan solunum yetmezliklerinin tedavisinde kullanılan kaçınılmaz bir yöntem haline geldi. Akut ya da kronik olarak gelişen bazı durumlarda, solunum sistemi fonksiyonlarında yaşamı tehdit edecek dereceye ulaşabilen bozukluklar gelişebilir, böyle bir klinik tabloda medikal ve/ya da cerrahi tedavi ile iyileşme elde edilinceye kadar, solunum sisteminin kısmen ya da tamamen mekanik ventilatör adını verdiğimiz cihazlar yardımıyla alveoler ventilasyonun sürdürülmesine MV denir (34, 35, 36).

### Tablo 2. İnvazif MV da önemli faktörler

Klinik tablolar:

- Normal akciğerleri olan hastalarda postoperatif veya diğer rutin mekanik ventilasyon
- Obstrüktif akciğer hastalıkları ( KOAH, astım)
- ALI, ARDS
- Asimetrik veya tek taraflı pulmoner hastalıklar
- Nöromusküler hastalıklar
- Akut beyin hasarı
- Yelken göğüs

Altta yatan pulmoner bozukluklara göre

- Bilinen bir pulmoner hastalık olmaması
- Obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH, astım)
- Restriktif akciğer hastalıkları
- Kronik solunum yetmezliği (CO<sub>2</sub> retansiyonu)

Volüm hedef ve basınç hedefli ventilasyonlar

- Volüm hedef tedavi: Tidal volüm sabit peak havayolu basıncı değişkendir.
- Basınç hedef tedavi: Peak hava yolu basıncı sabit VT değişkendir.

Tam ya da kısmi ventilatör desteği

- Tam ventilatör desteği: Ventilatör tüm solunum iş yükünü alır.
- Parsiyel ventilatör desteği: Hasta solunum iş yükünün hiç olmazsa bir kısmını kendisi sağlamalıdır.

Mekanik ventilasyon yoğun bakımın anahtar bir komponenti olmasına rağmen, alışılmadık teknik detayları ile birçok klinisten için karmaşık ve zor olma özelliğini korumaktadır. Son yıllarda solunum sistemi alanındaki ilerlemelerin hızı ve karmaşıklığı da eklenince problem daha da karmaşık hale gelmiştir.

Yukarıdaki (Tablo. 2) de akut hastalıklarda mekanik ventilatöre rasyonel bir yaklaşım ile bir dizi faktör özetlenmiştir. Hem genel anlamda, hem de hastaya özel biçimde mekanik ventilasyonun temel özellikleri ve hedeflerinin (Tablo. 4) anlaşılması önemlidir (37).

## 4.2.2. Endikasyonları

### Akut hipoksemik solunum yetmezliği

Ciddi hipoksemi tek başına bir invazif MV endikasyonudur. Örneğin diffüz pnömoni ve ya pulmoner ödemli hastalardaki izole hipoksemi CPAP ile veya CPAP olmaksızın yüksek akımlı O<sub>2</sub> ile genellikle tedavi edilebilir. Tipik olarak şiddetli akut hastalıklar solunum iş yükünün artması veya solunum tetiklenmesinin azalması gibi durumlar ventilatör desteği için diğer endikasyonlardır. Entübasyon ve MV için bağımsız bir endikasyon olarak kullanılabilen bir P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> eşik değeri olduğuna dair bir kanıt yoktur.

NIMV'nin değişik tipdeki akut hipoksemik solunum yetmezliklerinde kullanımıyla ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Ancak temel veriler immün yetmezlikli hastalarda entübasyonu önleyebileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda CPAP ile başta elde edilen gaz değişimi düzelmelerinin daha iyi sonuçlarla veya entübasyona ihtiyacın azalmasıyla ilişkili olmadığını göstermiştir. Kardiyovasküler instabilite mental durum bozukluğu ve sekresyonları atamama akut hipoksemik solunum yetmezliğinde net endikasyonlardır. Bu bulguların yokluğunda özellikle hastanın durumunun hızlı düzeleceği düşünüldüğünde NIMV veya en azından CPAP denenebilir.

### Nöromusküler hastalıklar

Guillain Barre sendromu ve myasthenia gravis gibi akut akut solunum yetmezliğinin ortaya çıktığı nöromusküler hastalıklarda deneyimli klinisyenler invazif MV'nun respiratuar asidoz gelişmeden önce başlatılması gerektiği konusunda hemfikirdirler. Bu hastalarda vital kapasite

ve maksimum inspiratuar basınç entübasyon ihtiyacının belirlenmesinde kullanılsa da prospektif çalışmalardan elde edilen eşik değerler (Tablo. 3) te gösterilmiştir.

### **Kalp yetmezliği ve Kardiyojenik şok**

Eldeki deliller CPAP veya NIMV' nin kardiyak pulmoner ödemin tedavisinde gaz değişimini düzeltebileceğini ve entübasyon ihtiyacını azaltacağını ancak klinik düzelme ve diğer sonuçlar açısından fark oluşturmadıklarını göstermiştir. Bununla birlikte, kardiyojenik şok,

---

### ***Tablo. 3. İnvazif mekanik ventilasyonun endikasyonları***

---

Apne veya solunum arresti olanlar

KOAH akut alevlenmesi, dispne, takipne ve akut respiratuar asidoz (hiperkapni ve azalmış arteryel PH), en azından bir veya daha fazlasının olması:

- Akut kardiyovasküler instabilite
- Mental durum değişikliği veya sürekli kooperasyon kurulamaması
- Üst hava yollarının korunamaması
- Yüz anormallikleri veya üst hava yollarına efektif NIMV yapılamaması

İlerleyici respiratuar asidoz veya NIMV unuda kapsayan diğer yöntemlere rağmen kötüleşen durum

Nöromusküler hastalıklara bağlı akut ventilatuar bozuklukları takip eden herhangi birisinin görülmesi durumunda: Mental durum değişikliği veya sürekli kooperasyon kurulamaması

- Akut respiratuar asidoz (hiperkapni ve azalmış arteryel PH)
- 10-15 ml/kg dan daha aşağıya progressif olarak azalan vital kapasite Mental durum değişikliği veya sürekli kooperasyon kurulamaması
- 20-30 cmH<sub>2</sub>O dan, daha aşağıya progressif olarak azalan maksimum inspiratuar kapasite

Yüksek akım sistemi yoluyla yüksek FiO<sub>2</sub> nin uygulanmasına rağmen devam eden hipoksemi ve solunum yetmezliği, takipne ile akut hipoksemik solunum yetmezliği veya aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması:

- Akut kardiyovasküler bozukluk
- Mental durum değişikliği veya sürekli kooperasyon kurulamaması

Üst hava yollarının korunamaması

---

---

Endotrakeal entübasyonun sürdürülmesinin gerekli görüldüğü, sekresyon kontrolü veya havayolunun korunmasının gerekli olduğu durumlar:

- Endotrakeal tüp internal çapı 7.0 mm veya daha az olması ile dakika ventilasyonun>10L/dk
- Endotrakeal tüp internal çapı 8.0 mm veya daha az olması ile dakika ventilasyonun>15L/dk

Diğer durumlar:

- Dispne:akut solunum yetmezliği
  - KOAH akut alevlenmesi
  - Akut şiddetli astım
  - İmmun yetmezlikli hastalarda akut hipoksemik solunum yetmezliği
  - Hipoksemi gibi izole bulgular
  - Travmatik beyin hasarı
  - Yelken göğüs
- 

ileri derecede bozulmuş kardiyak fonksiyon olduğunda solunum için kullanılan O<sub>2</sub> miktarını azaltmak ve artmış intratorasik ve jukstakardiyak basınçlarla sol ventrikül afterload' ını azaltmak için tek başına bir MV endikasyonu olabilir. Bu durum prospektif bir klinik çalışma ile gösterilmemesine rağmen, retrospektif çalışmalar intraaortik balon pompası uygulanan hastalarda entübe ve ventile edilenlerin pompadan ayrılmasının daha kolay olduğunu göstermiştir.

#### **Tablo.4. Mekanik Ventilasyonun amaç ve hedefleri**

##### **Amaçları**

- Akciğerlerin ve ventilatuar pompanın fonksiyonların geçici veya kalıcı olarak bozulduğu hastalarda bu fonksiyonları kısmen ya da tamamıyla yerine koymaktır
- Bu fonksiyonları mümkün olduğunca az komplikasyonla ve hemostazı çok bozmadan sağlamalıdır.

##### **Fizyolojik hedefler**

- Arteriyel PaCO<sub>2</sub> ve Ph' yı alveoler ventilasyonu sağlayarak düzeltmek
- PaO<sub>2</sub>, satürasyon ve / veya O<sub>2</sub> kontenti ile gösterilen arteriyel oksijenasyonu düzeltmek
- End- inspiratuar akciğer inflasyonunu artırmak, end ekspiratuar akciğer volümünü artırmak (fonksiyonel rezidüel kapasite)
- Solunum iş yükünü azaltmak (örneğin, solunum kaslarının yükünü azaltmak)

##### **Klinik hedefler**

- Akut respiratuar asidozu hayatı tehdit eden asidemiği geri döndürmek
- Hipoksemiği düzeltmek (PaO<sub>2</sub> yi arttırarak klinik olarak önemli doku hipoksisini düzeltmek veya önlemek)
- Solunum sıkıntısını ortadan kaldırmak (Primer hastalık tedavi edildiği sırada hastanın kan gazını artırmak)
- Atelektaziği önlemek veya düzeltmek (yetersiz havalanan akciğer alanlarında ventilasyonu sağlamak)
- Solunum kas güçsüzlüğünü düzeltmek (solunum kaslarının iş yükünü alıp,

- dinlenmelerine izin vermek)
- Sedasyon ve/veya nöromusküler bloğa izin vermek (cerrahi sırasında veya bazı yoğun bakım prosedürlerinde spontan soluyamayan hastalarda)
- Bazı durumlarda spontan solunum veya diğer kas aktiviteleri sistemik veya kardiyak oksijenasyonu bozduğunda sistemik veya miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmak (ARDS, kardiyojenik şok gibi)
- İntrakraniyal basıncı azaltmak (akut intrakraniyal hipertansiyonda kontrollü hiperventilasyon ile intrakraniyal kan volümünü azaltmak)
- Göğüs duvarı rezeksiyonu veya massif yelken göğüs gibi durumlarda göğüs duvarını stabilizasyonunu sağlamak

### **Akut beyin hasarı**

Kısa dönem hiperventilasyon serebral damarlarda konstriksiyon oluşturup serebral kan akımı ve serebral kan volümünü azaltarak travmatik beyin hasarında intrakraniyal basıncı hızla düşürür. Bununla birlikte, mevcut deliller bu hastalarda rutin hiperventilasyonun surveyi veya nörolojik sonuçları düzeltmediğini, aksine kötüleştirdiğini göstermektedir. Daha etkin yöntemler uygulanmaya başlarken ani intrakraniyal basınç artışlarında kısa süreli hiperventilasyon uygulanmasına rağmen, akut beyin hasarı kendisi hiperventilasyon için bir endikasyon değildir.

### **Yelken göğüs**

Birçok kosta iki veya daha fazla yerinden kırıldığında, göğüs duvarı instabil hale gelir ve spontan solunum sırasında paradoksal göğüs hareketleri olur. Bu klinik bulgular entübasyon ve kırıklar iyileşene kadar internal, klinik stabilizasyon için bir endikasyon olarak değerlendirilirdi. Bununla birlikte, klinik serilerden ve deneysel hayvan modellerinden elde edilen veriler, fizyolojik ve klinik sonuçların f

Yelken göğüsden çok altta yatan akciğer hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle potansiyel komplikasyonlar açısından, yelken göğüs hasarı, (Tablo. 3) da gösterilen diğer herhangi bir endikasyon yoksa İMV için bir endikasyon değildir (38, 39).

### **4.2.3. Mekanizması**

Uygulanan pozitif basınçlı ventilasyon ile kollabe alveollerin açılması, açık alveollerin distansiyonu ve alveol genişlemesinin yaptığı mekanik etkiyle ödem sıvısının yanlara doğru itilmesi hipokseminin düzeltilmesinde etkili olan başlıca mekanizmalardır.

MV ile ekspirasyon sonu pozitif basınç (oto-PEEP, intrensek PEEP) engellenir, solunum kaslarının iş yükü kısmen yada tamamen ventilatöre yüklenir, solunum kaslarının dinlenmesi sağlanır, ventilasyonu artırarak hiperkapni önlenir (14,22).

Spontan solunumda, intraplevral basıncın negatifleşmesi sonucu atmosferden alveollere gaz akışı sağlanırken, bu negatif basınç sayesinde sistemik venöz kanın kalbe dönmesi de kolaylaştırılmış olur. Ventilasyon için pozitif basınç kullanıldığında, hava yolları ve alveollere uygulanan basınç sırasıyla mediyasten, büyük damarlar ve kalp üzerinde etkisini gösterir. Venöz dönüş azalır, alveoler distansiyonun alveol damarlarını komprese etmesiyle pulmoner vasküler direnç artar, bu durum sağ ventrikül, hava yolları ve alveollere uygulanan basınç sırasıyla mediyasten, büyük damarlar ve kalp üzerinde etkisini gösterir. Venöz dönüş azalır, alveoler distansiyonun alveol damarlarını komprese etmesiyle pulmoner vasküler direnç artar, bu durum sağ ventrikül ön-yükünü artırır ve interventriküler septum sola deviye olur. Venöz dönüşteki azalmaya ilave olarak septumun sola deviasyonu ve akciğer distansiyonunun jukstakardiyak basıncı artırması sonucu sol ventrikül kompliyansındaki azalma, kardiyak outputun azalmasına neden olur (40). Ancak sol ventrikül yetmezliğinde bunun tam tersi mümkündür; azalmış venöz dönüşün sol ventrikül art-yükünü azaltması ve pozitif plevral basıncın kalbe ve aortaya mekanik kompresyonu sonucu bu hastalarda kardiyak output artabilir (41). Ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanan hastalarda ortalama hava yolu basıncı (MAP) da arttığından hemodinamik etki daha belirgindir.

Pozitif basınçlı ventilatörler ile kardiyak outputun azalması, ortalama sistemik kan basıncını düşürür. Tüm organ ve sistemlerde hipoperfüzyona neden olur. Pulmoner kan akımındaki azalma ventilasyon/ perfüzyon uygunsuzluğuna neden olarak sonuçta kanın oksijen içeriğini ve dokulara oksijen sunumunu azaltır (42). Hipoperfüzyona ek olarak oksijen sunumunun da azalması doku ve organlarda fonksiyon kaybına yol açarak komplikasyon gelişmesine zemin hazırlar.

Kardiyovasküler sistem, normal şartlarda MV nun bu etkilerini kalp hızını artışı ve arteriyel vazokonstriksiyonla kompanse edebilir. Zeminde bulunan kardiyovasküler hastalık veya kritik hastalık nedeniyle zaten hipovolemik ve hipotansif olan hastalarda hemodinamik etki daha belirgindir. Bu hastalarda entübasyon ve MV uygulaması ile birlikte hızla sıvı desteği ve gerekire vazopressör tedaviye başlanarak sistemik kan basıncı yükseltilmelidir.

Sonuç olarak pozitif basınçlı ventilasyon atelektazileri düzelterek, solunum kaslarının iş yükünü azaltıp onları dinlendirerek, solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'e duyarlılığını normale döndürüp hipoventilasyonu engeller.

#### **4.2.4. Sık kullanılan ventilasyon modları**

Mekanik ventilasyon, akciğer hacimlerdeki değişiklikleri etkilemek amacı ile hava yollarına akım ve basınç gönderilmesi işlemidir. Optimum solunum desteği için, hacim, basınç ve akış parametrelerinin hastanın solunumu ile uyumlu olacak şekilde seçilmesi gerekir.

Temel MV modları:

- 1) Kontrollü MV (KMV)
- 2) Yardımlı kontrollü MV ( A/K, Assist KMV)
- 3) Eş zamanlı-aralıklı zorunlu MV (SIMV)
- 4) Aralıklı zorunlu MV (IMV)
- 5) Basınç destekli MV (PSV)
- 6) Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP)

### **1) Kontrollü MV:**

Sadece zorunlu solukların dağıtımını sağlar. Her soluk için;  $V_T$ , akım hızı, basınç düzeyi, frekans önceden belirlenir, inspiyum ekspiryum oranı sabit kalır. Akım veya basınç sınırlı ve volüm veya zaman siklusu (volüm kontrollü MV-VCV ve basınç kontrollü MV-PCV) olabilir. Spontan solunumu olmayan hastalarda, başlangıç modu olarak kullanılmaktadır.

### **2)Yardımlı-kontrollü MV:**

KMV'da olduğu gibi, her soluk için  $V_T$  ve akım hızı sabittir. Ayrıca inspiyum ekspiryum oranı ve minimum mekanik soluk sayısı da önceden belirlenir. Hem zorunlu, hemde yardımcı soluklar vardır. Zorunlu soluklar, akım veya basınç sınırlı, volüm veya zaman sikluslu iken; yardımcı soluklar, hasta tetikli-akım veya basınç sınırlı, volüm veya zaman siklusludur (sırasıyla yardımcı-volüm kontrollü MV-VA/C ve yardımcı-basınç kontrollü MV-PA/C). Mekanik solunum sayısının artırılması ile,  $V_T$  artırılabilir. Böylece, hasta tarafından yapılan solunum işini azaltır. Hasta-ventilatör uyumsuzluğu, solunumsal alkaloz, inspiyasyon kas güçsüzlüğü ve dinamik hiperinflasyon, yani hava hapsine yol açabilir. Günümüzde çoğu MV endikasyonlarında başlangıç modu olarak tercih edilmektedir.

### **3) Eş zamanlı-aralıklı zorunlu MV (SIMV):**

Zorunlu, yardımcı ve spontan solukların bir arada bulunduğu bir MV şeklidir. A/K modundan farkı; ek olarak zorunlu soluklar ile senkron spontan solukların varlığıdır. Mekanik

solukların frekansı kullanıcı tarafından önceden belirlenir. Spontan solukların sayısı ise hasta tarafından belirlenir, zaman içinde farklılık gösterebilir ve basınçla desteklenebilir. Ventilatör belli bir zaman aralığı içinde hastanın ilk solunum eforunu bekler ve bu efor, zorunlu soluğun gönderilmesini sağlar. Senkronizasyon periyodu, sonraki kontrol sinyaline kadar devam eder. Bu süre içinde hasta, spontan solunumunu sürdürür. Bu mod venöz dönüşü iyileştirdiği için daha fizyolojiktir. Daha iyi gaz dağılımı sağlar. Gerekğinde  $V_T$ 'i değiştirme yeteneği daha azdır. Solunum işini artırabilir. Oksijen tüketimi artmıştır. MV'den ayırmayı güçleştirebilir. Spontan solunum varlığında, primer ventiletör desteği olarak kullanılabilir.

#### **4) Aralıklı zorunlu MV:**

Eş zamanlı-aralıklı zorunlu MV'a benzer. Ancak farklı olarak, mekanik soluklar, hastanın spontan aktivitesini dikkate almaksızın, frekansına göre gelirler.

Mekanik ve spontan soluklar vardır ama yardımcı soluklar yoktur.

#### **5) Basınç destekli MV:**

Hastanın her solunum eforunda, başlangıçta kullanıcı tarafından belirlenen inspirasyon basınç düzeyine kadar MV desteği verilmesi ile sağlanır. Spontan solunum modudur. İspirasyon hasta tarafından başlatılır. Solunum inspirasyon işini azaltabilir. Hasta konforu artar ve sedasyon ihtiyacı azalır. Solunum kas yorgunluğunun giderilmesi ve daha hızlı "weaning" mümkün olabilir.

#### **6) Sürekli pozitif hava yolu basıncı:**

Spontan solunum modu olarak bilinmektedir. Ayarlanan sabit hava yolu basıncı, tüm spontan solunum döngüsü boyunca korunur. Solunum kasları üzerinde ilave bir yük oluşturmadan basınçları yükseltir. Basınç artışı, alveolar denge ve optimal oksijenasyonu sağlar (43).

### **4.2.5. MV Komplikasyonları**

Mekanik ventilasyon 10 yıllardır temel yaşam desteğinin bir parçasıdır. Mekanik ventilasyon yaşam kurtarıcı bir girişim olmakla birlikte, bazen akciğerler başta olmak üzere tüm organ ve sistemlere olumsuz etkileri olabilir (Tablo.5).

Önceleri negatif basınçlı ventilatörlerle uygulanan MV, yaklaşık 50 yıldır pozitif basınçlı ventilatörlerle uygulanmaktadır. Bu nedenle daha çok pozitif basınçlı mekanik ventilatörlerin komplikasyonları göz önündedir (44).

Komplikasyonlar doğrudan MV uygulamasına bağlı olabileceği gibi bazılarında MV önemli bir risk faktörü olarak rol alır. Bazılarında ise ortaya çıkan durumun MV den mi kaynaklandığı, kritik hastalığın bir komponenti mi olduğu ayırt edilemez. MV uygulanan hastaların bakımında komplikasyon riskini en aza indirecek ventilasyon stratejilerini uygulamak gerekir. Dikkatli bir takip ile komplikasyonları erken fark ederek gerekli önlemleri almak, MV uygulamasının ayrılmaz parçalarından birisidir (45).

MV kullanımıyla ilgili birçok potansiyel geri dönüş ve komplikasyonlar erken dönemde bildirilmiştir.

MV nun pulmoner komplikasyonları larinks travmasından akciğer parenkiminin ciddi şekilde hasarlanmasına kadar değişen geniş bir spektrumdadır (Tablo.5). Pulmoner komplikasyonların bir kısmı özellikle havayolu ile ilgili sorunlar, ventilatör alarmları doğru sayesinde erkenden fark edilebilir (46).

<b>Tablo.5. MV' nun pulmoner komplikasyonları</b>
Havayolu komplikasyonları
Travmatik komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Uzamış entübasyon girişimi</li><li>• Endobronşiyal entübasyon</li><li>• Tüp migrasyonu, sekresyonla oklüzyonu</li><li>• Trakea stenozu, trakeomalazi</li><li>• Trakeostomi komplikasyonları</li></ul>
Volütravma
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pulmoner interstisiyel amfizem</li><li>• Pnömotoraks, Pnömomediastinum, Pnömooperikardium</li><li>• Ventilatörle ilişkili akciğer hasarı</li><li>• Venöz hava embolisi</li><li>• VILI</li><li>• Barotravma</li></ul>
Oksijen toksisitesi

Ventilatörle ilişkili pnömoni
Pulmoner emboli
Hipoksi
Hasta- ventilatör uyumsuzluğu

Pnömoni, kardiyovasküler yan etkiler ve volütravma en önemli komplikasyonlarından. 1970'lerin sonunda ventilatöre bağlı akciğer hasarı (VALI) MV'nun ciddi bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (46).

### 4.3.VOLÜTRAVMA VE VILI

MV sırasında ortaya çıkan pulmoner komplikasyonlar uzun yıllar, uygulanan yüksek basınca bağlanarak *barotravma* olarak adlandırılmışsa da son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar esas fizyopatolojik faktörün yüksek tidal volüm olduğunu ve volütravma teriminin daha uygun bir adlandırma olduğunu göstermiştir (47).

#### *Ventilatörle ilişkili akciğer hasarı*

Toronto'da 1998 yılında yapılan uluslararası uzlaşma konferansında ventilatörle ilişkili akciğer hasarı (VALI: Ventilator-associated lung injury) ve ventilatörle oluşan akciğer hasarı (VILI: Ventilator-induced lung injury) terimlerine açıklık getirilmiştir (7). Uzlaşma raporunda VILI, deneysel hayvan modellerinde direkt olarak mekanik ventilasyon tarafından oluşturulan akut akciğer hasarı (ALI) olarak tanımlanmıştır. Morfolojik, fizyolojik ve radyolojik olarak ALI'ndaki difüz alveoler hasardan ayırt edilemediği ve sadece hayvan modellerinde kesin olarak tanımlanabildiği belirtilmiştir. VALI ise mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda oluşan ve ARDS'ye benzer bulgularla kendini gösteren akciğer hasarı olarak tanımlanmıştır. Burada, oluşan hasarın sadece MV uygulamasına bağlı olmadığı ve hastada önceden var olan akciğer patolojisinin önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (7).

VILI son zamanlarda deneysel (48) ve klinik alanlarda (49-53) ilgi odağı haline gelmiştir. Burada hayvan deneylerine dayanarak VILI nin fizyolojik göstergelerini gözden geçirelim.

#### 4.3.1 VILI Göstergeleri

## **A-İntakt akciğerin ventilasyonu:**

### ***1-Yüksek akciğer volümlü VILI:***

Webb ve Tierney mekanik ventilasyonun intakt hayvanlarda pulmoner ödeme neden olduğunu ilk kez göstermişlerdir (54). Pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan ratlarda, pulmoner ödemin 45 cm/ HO<sub>2</sub> pik hava yolu basıncı ile ventile edilenlerde, 30 cm/ HO<sub>2</sub> ya göre daha hızlı ve ciddi olarak geliştiğini göstermişler. Bir saat süreyle 14 cm/ HO<sub>2</sub>, pik hava yolu basıncı ile ventile edilen hayvanlarda ödem gelişmedi. Bu sonuçlar yüksek hava yolu basınçlarının ARDS deki gibi kapiller permeabiliteyi bozduğunu, non hidrostatik pulmoner ödem ve doku hasarına sebep olduğu şeklinde değerlendirildi (55). Daha sonraki çalışmalar VILI' nın esas olarak akciğer volümü ve özellikle de end inspiratuar volüme bağlı olduğunu gösterdi (56). Buna eşlik eden basınç plato basıncı olarak isimlendirilip, mekanik ventilasyon konsensus konferansında klinik önemi kabul edildi. Artmış hava yolu basıncı ve artmış akciğer volümünün VILI gelişimindeki rolü intakt ratların yüksek ve düşük V<sub>T</sub> ile, aynı pik hava yolu basıncı ile (45 cm/su) ventile edildiklerinde aynı akciğer değişikliklerinin olmamasının gösterilmesi ile netleşti. Pulmoner ödem ve hücrel ultrasitruktürel anormallikler yüksek V<sub>T</sub> uygulanan ratlarda görülürken, torakoabdominal bası ile akciğer distansiyonu sınırlanan ratlarda görülmedi. Dahası yüksek V<sub>T</sub>, negatif hava yolu basıncı ile ventile edilen (iron lung) hayvanlarda da pulmoner ödem gelişmiş olması, hava yolu basıncının pulmoner ödem için bir belirleyici olmadığını göstermiştir (57).

Sonuç olarak bu durum için barotravmadan daha çok volütravma terimi tercih edilmelidir (58, 59). Hernandez ve arkadaşları 15-30 ve 1.5 cm/su pik hava yolu basınçları ile ventile edilen tavşan akciğerlerinin kapiller filtrasyon katsayısını (kapiller permeabilitenin bir ölçütü) aynı hava yolu basınçları ile ventile edilen tavşan akciğerlerinin kapiller filtrasyon katsayısını (kapiller permeabilitenin bir ölçütü) aynı hava yolu basınçları ile ventile edilen fakat göğüs ve karın çevresine sarılan flasterlerle torakoabdominal basınç yapılan hayvanların kapiller filtrasyon katsayıları karşılaştırmışlardır (60). Kapiller filtrasyon katsayısı ventilasyona son verildikten sonra 15 cm/ HO<sub>2</sub> pik basınçla ventile edilen hayvanlarda normal 30 cm/ HO<sub>2</sub> da %31 artmış ve 45 cm/ HO<sub>2</sub> da % 430 artmış bulundu. Basınç sınırlaması yapılan akciğerlerde sınırlı akciğer havalanması kapiller filtrasyon katsayısındaki artışı önledi (60). Carlton ve arkadaşları bu gözlemi koyunlarda çalışarak desteklediler (61). Mekanik Ventilasyon sırasında oluşan akciğer distansiyonunun yanı sıra akciğer volümündeki değişiklik hızı da mikrovasküler permeabiliteyi etkileyebilir. Peevy ve arkadaşları (62) değişik V<sub>T</sub> ve inspiratuar akım hızları ile ventile edilen akciğerlerin kapiller filtrasyon katsayısını belirlemek için izole perfüze tavşan akciğerleri kullandılar. Düşük akım hızı ile aynı pik

basınçlarda ventile edilen akciğerlerde olduğu gibi filtrasyon katsayısını artırdığını (yaklaşık bazalin 6 katı) bulmuşlardır (62).

Özetleyecek olursak bu deneysel çalışmalar yüksek intratorasik basınçtan ziyade yüksek volümün intakt hayvanlarda ventilatöre bağlı akciğer ödemi ile sonuçlandığını göstermiştir.

## **2-Düşük akciğer hacimli VILI:**

Yüksek volümlü akciğer hasarının aksine düşük akciğer volüm hasarı fizyolojik  $V_T$  ve düşük PEEP ile uzun süre mekanik ventilasyonu belirgin bir hasar olmaksızın tolere edebilen sağlıklı akciğerlerde görülmez. Toskar ve arkadaşları (63) sağlıklı akciğerlerde tekrarlayan kollaps ve açılmaların bir saat süreyle terminal üniteleri hasarlamadığını göstermişlerdir. (Bu gaz değişimini bozmakta ve kompliyansı azaltmaktadır).

## **B-Hasarlı akciğerin ventilasyonu:**

### **1)Yüksek volüm akciğer hasarı:**

Birçok araştırmacı over distansiyon ile mekanik ventilasyonun hasarlı akciğerlere etkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmaların sonuçları hastalıklı akciğerlerin artmış duyarlılığını mekanik ventilasyonun hasarlayıcı etkilerine bağlamıştır.

İlk çalışmalar izole akciğerlerde yapılmıştır. Bowton ve Kong (64) oleik asit ile hasarlanan izole perfüze edilen tavşan akciğerlerinin 18mlt/kg bw ile ventile edildiklerinde 6 ml/kg bw  $V_T$  ile ventile edildiklerinden daha fazla ağırlaştıklarını göstermişlerdir. Hernandez ve arkadaşları (65) tek başına oleik asit, tek başına mekanik ventilasyon ve her ikisinin kombinasyonunun kapiller filtrasyon katsayısına etkilerini ve yaş-kuru ağırlık oranını izole perfüze genç tavşan akciğerlerinde araştırmışlardır. Bu ölçümler 25 cm/  $HO_2$  pik inspiratuar basınç ile 15 dakika mekanik ventilasyonla ve düşük oleik asitle belirgin olarak etkilenmemiştir. Bununla birlikte filtrasyon katsayısı oleik asit hasarını mekanik ventilasyon takip ettiğinde belirgin olarak artmıştır. Yaş-kuru ağırlık oranı yalnızca oleik asit hasarı veya mekanik ventilasyon uygulanan akciğerlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı araştırmacılar 30-45 cm/  $HO_2$  pik basınç ile ventile edilen izole perfüze tavşan akciğerlerinde artmış filtrasyon katsayısının diactyl- succinate ile surfaktan inaktive edildiğinde daha büyük

olduğunu da göstermişlerdir (66). Işık mikroskobu ile tek başına ventilasyon veya tek başına surfaktan inaktivasyonu olan akciğerlerde sadece minör anomaliler (minimal hemoraji ve vasküler konjesyon ) görülürken, ikisinin kombinasyonu ciddi hasara sebep olmuştur.(ödem, hyalen membran oluşumu ve aşırı alveoler hemoraji)

Bu sonuçlar VILI nin anormal akciğerlerde düşük hava yolu basınçlarında da oluşabileceklerini göstermektedir.

Canlı hayvanlarda önceden hasarlanmış akciğerlerin farklı derecelerdeki akciğer distansiyonu ile olan etkilenmelerini araştırmak için ratların akciğerleri  $\alpha$  – naptylthiourea (ANTU) ile hasarlanmıştır (64). Tek başına ANTU infüzyonu orta derecede permeabilite tipinde interstisiyel pulmoner ödeme sebep olur. İntakt ratların 2 dakika süreyle mekanik ventilasyonu şiddeti  $V_T$  amplitüdüne bağlı olmak üzere bir permeabilite ödemi ile sonuçlanır. ANTU ile ventilasyonun oluşan akciğer hasarının tek başına mekanik ventilasyon veya tek başına ANTU nun ödem şiddeti üzerine etkileri toplanarak mekanik ventilasyonun ANTU ile hasarlanmış akciğere etkisi teorik olarak hesaplanabilir. Sonuçlar ANTU ile hasarlanmış ve 45 ml/kg ile ventile edilen hayvan akciğerlerinde tahmin edilenden daha fazla ödem oluşmuştur. Bu da etkileşimin adisyondan ziyade sinerjizm şeklinde olduğunu gösterir. Minör değişiklikler olsa bile, uzamış anestezi sırasında spontan ventilasyonla olduğu gibi (surfaktan aktivitesi azalır ve fokal atelektaziler oluşur)(68,69). Bunlar yüksek volüm ventilasyonunun hasarlayıcı etkilerine duyarlıdır (67). Akciğer mekanikleri göz önüne alındığında bu sinerjinin anahtar bir rol oynadığı söylenebilir. ANTU verilen hayvan akciğerleri veya uzamış anestezi altında yüksek volümlü mekanik ventilasyonun oluşturduğu pulmoner ödem ventilasyonun en başında ölçülen respiratuar sistem kompliyansı ile ters orantılıdır. Bu nedenle ventilasyondan önce var olan akciğer anormallikleri ne kadar şiddetli ise VILI de o kadar şiddetlidir. Bu sinerjinin sebepleri açıklığa kavuşturulmalıdır. En zararlı ventilasyon protokolü uygulanan hayvanlardaki lokal alveoler ödemin varlığı düşük ve daha az zararlı  $V_T$  ler ile ventilasyondan en belirgin farkı oluşturur (67). Ödem tidal volümü olan alveol sayısını azaltır. Bunların aşırı şişmesine ve daha duyarlı hale gelmesine sebep olur. Bunun sonucunda havalanan akciğer volümünü azaltır ve pozitif feedback ile sonuçlanır. Uzamış anestezide olduğu gibi havalanan akciğer volümü atelektazilerle de azalmış olabilir (67). Hem ödem, hem de atelektazi kompliyansı azaltır. Dolayısı ile ventilasyondan önce akciğer ne kadar az genişleyebiliyorsa yüksek volüm ventilasyonuna bağlı değişiklikler o derece şiddetli olur (67). Yani ALI sırasında ortaya çıkan bozukluklar akciğeri bölgesel over inflasyon ve hasara yatkın hale getiriyor olabilir (61). Bunu araştırmak için trakeayı 2 ml izotonik verilerle alveoler ödem oluşturulmuş ratlar bunu hemen takiben 33ml/kg a kadar çıkan  $V_T$  ler de 10 dakika ventile

edilmişlerdir.  $V_T$  düşük olduğunda izotoniğe bağlı ödem mikrovasküler permeabiliteyi belirgin olarak etkilememiştir.  $V_T$  arttıkça kapiller permeabilite intakt hayvanlardakinden çok daha fazla bozulmuştur. End inspiratuar havayolu basıncı ile kapiller permeabilite değişiklikleri arasında yüksek  $V_T$  ile ventile edilen ödemli hayvanlarda bir korelasyon bulunmuştur (71). Bu nedenle izotonik ile daha az kompliyans hale gelen akciğerlerde akciğer distansiyonuna bağlı daha şiddetli permeabilite değişiklikleri görülür.

## **2)Düşük volüm akciğer hasarı:**

Pulmoner ödem ve ALI'de özellikle terminal ünitelerin kapanmasıyla surfaktan özellikleri bozulduğunda artmış hava hapsi görülebilir (72). Bu durumlarda solunum sisteminin inspiratuar PV eğrisinin eğimi düşük akciğer volümlerinde ani bir artışa neden olur. Bu değişiklikler daha önceden kapanan ünitelerin yoğun olarak açılmasını yansıtır ve alt infleksiyon noktası olarak isimlendirilir. Çoğu klinisyen PEEP değerlerinin bu infleksiyon noktasının üzerinde olması gerektiğinden arteriyel oksijenasyonu sağlama açısından bu fenomenin önemi bilirler (73-76).

## **4.3.2 Klinik çalışmalarda VILI anlamlılığı**

Klinisyenler ve araştırmacılar en azından 30 yıldır VILI ile ilgili çalışmalar yapıyor olsalar da, düşük  $V_T$  ventilasyonu ile ALI ve ARDS' ye bağlı mortaliteyi azaltması dikkatleri VILI nin mekanizmaları üzerine çekti. Klinik çalışmalardaki zorluklardan biri altta yatan sebebi ayırmadaki güçlükken, deneysel çalışmalarda ventilatöre bağlı AC hasarının biyolojik markırları araştırılmıştır. VILI terimi, direk hasar oluşturucu bir hasar- ventilasyon stratejisi ile oluşturulan deneysel AC hasarını ifade etmektedir. VALI ise daha önceden hasarlanmış AC'e ilave olarak mekanik ventilasyonun da etkisinin olduğu durumu tanımlar. Bu anlatımda "Ventilatöre bağlı hasar" tüm bu hasar tiplerini kapsamaktadır. Araştırmacılar mekanik ventilasyonu ve mekanik gerilimin injuri ve inflamasyonun biyolojik markırlarına olan yansımalarını belirlemek için VILI ve VALI nin hayvan modellerini, perfüzyonlu veya perfüzyonsuz ex vivo AC preparatlarını ve izole alveoler epitelyum hücrelerini içeren çeşitli deneysel modeller kullanmaktadırlar.

## **4.3.3 Klinik çalışmalarda VILI nin biyolojik belirteçleri**

VILI patogenezinde doğal immün cevabın ve inflamasyonun rolü son yıllarda geniş bir

çalışma alanı oluşturmuştur. Bazı çalışmalar VILI başlangıcında inflamasyonun bir etken olmadığını ileri sürse de, bu alandaki verilerin büyük kısmı inflamasyon ve AC nötrofil artışının majör bir patojenik rolü olduğunu desteklemektedir. Deneysel çalışmalarda belirlenen biyolojik markırların çoğu sitokinler ve kimokinlerdir. Bu mediyatörlerin hiçbiri ventilatör ilişkili hasarı başka etyolojilerden ayırmasa da, bu proteinlerin seviyeleri ile  $V_T$  veya PEEP arasındaki bağlantı nedensel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Önemli bir nokta olarak, ventilatöre bağlanan AC hasarı ile her mediyatörün fonksiyonel rolü arasındaki ilişki tam olarak anlaşılmamıştır (Tablo.6) da VALİ'nin daha geniş çalışılmış biyolojik markırlarının potansiyel rolleri özetlenmiştir. Bununla birlikte, ALI varlığında bu mediyatörlerin etkileşiminin nasıl olduğu konusu netleşmemiştir. Örneğin, potansiyel antiinflamatuvar mediyatörlerin yükselen seviyeleri ile klinik kötüleşmektedir (Tablo.7). Bu bulgu eş zamanlı indükledikleri düşünüldüğünde sürpriz değildir. Bu nedenle, klinik çalışmalarda, biyolojik markır seviyelerinde ki değişiklikler ventilatöre bağlı hasarın belirlenmesinde, deneysel çalışmalardan daha fazla kullanılmıştır. Bununla birlikte, bazı biyolojik markırların ventilatör ilişkili değişiklikleri, mekanik ventilasyonun süresi ve mortaliteyi içeren klinik sonuçlarla koreledir.

**Tablo.6. VILI' nın biyolojik belirteçlerinin genel potansiyel rolleri**

Potansiyel Proinflamatuvar	Potansiyel Antiinflamatuvar	Diğerleri
TNF- $\alpha$	IL-10	Fas- ligand (apoptozisi indükler)
IL-1 $\beta$	IL-1 (reseptör Antagonist)	PBEF ( fonksiyonu belli değil)
IL-8	TNFR1	SP-A (kollektin)
IL-6	TNFR2	SP-D (kollektin)
NO	IL-6 NO	

*TNFR1:Tümör nekroz faktör reseptör1, TNFR 2:Tümör nekroz faktör reseptör 2. SP-A, SP-D:Protein ailesinin bir parçasıdır. İmmun sistemin bir parçası olarak görev alır.*

#### 4.3.4 Ventilatöre bağlı hasarın deneysel çalışmaları

Ventilatöre bağılı hasarın anlaşılmasında birçok araştırmacı experimental modeller kullanmışlardır. VILI nın en yaygın modeli normal AC leri aşırı veya yetersiz ventile etmektir. Bazıları önceden hasar oluşturulmuş AC'lere daha fizyolojik ventilatör ayarları uygulamışlardır. Bu model, VALI olarak adlandırılır ve kliniğe daha doğrudan benzer, ancak klinik çalışmalarda olduğu gibi, bu modellerde altta yatan hasara göre değişken ve tahmin edilemeyecek şekilde karışıktır. Ex vivo akciğer preparatları gibi diğer modellerde oldukça fazla çalışmıştır. Bu model sisteminde akciğerler bir hayvandan alınıp hasarlayıcı bir ventilasyonla oluşturulur. Bazıları izole ve perfüze akciğerler kullanırken, bazıları perfüzyonsuz ventilasyon uygularlar. Ayrıca, izole alveol epitelyum hücreleri veya alveoler epitel benzeri hücre dizileri de mekanik gerilimin inflamasyon veya hasarın markırlar üzerine etkisini araştırmada kullanılmıştır.

Yaygın kullanılan experimental modellerle klinik VILI arasında birçok fark vardır. En net fark zaman ve AC boyutudur, çoğu çalışma 1-8 saat süreyle fare, rat veya tavşanlarda yapılmıştır. Klinik çalışmalarda verilen günlük ve uzun zaman periyodlarında toplanır. Mekanik ventilasyonun başlangıcındaki ilk birkaç saatde oluşan akut olaylar klinik olarak alışılamazlar ve bu nedenle çok daha kısa süreli experimental çalışmaları genelleştirmemiz kesinlik oluşturmaz. Akciğer ve toraksın yapısal farklılıkları ödemli akciğerde yer çekiminin etkileri VILI patogenezinde potansiyel öneme sahiptir ve insanlarla küçük hayvanlar arasında değişkenlik gösterir. Experimental çalışmalarda kullanılan çeşitli modeller literatürün yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çünkü klinik VILI nın ideal bir modeli yoktur

Oldukça fazla klinik veri, hasar oluşturucu ventilasyon sonra inflamasyon ve sellüler hasarın birçok biyolojik markırını ortaya çıkarmıştır. Yukarıda da tartışıldığı gibi, bu markırların çoğu klinik VILI çalışmalarında da bildirilmiştir (Tablo 7). VILI' de ençok çalışılan biyolojik markırlar proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerdir (8).

### ***Klinik yorumlar***

Deneysel ve klinik çalışmalarda biyolojik markırların ölçümü VILI patogenezinin ışık tutmuştur. Hem klinik hem de deneysel veriler VILI' yi AC overdistansiyonuna ve aşırı düşük  $V_T$  lere bağılı akciğer inflamasyonu olarak tanımlamışlardır. Deneysel alışmalar klinik çalışmalarla tamamen uyum içinde olmasalar da, dikkat çekici birçok benzerlik vardır. IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  plazma seviyelerinde ventilatör ayarlarındaki değişikliklere bağılı olarak geçici değişiklikler olduğu hem klinik deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  nın plazma seviyelerindeki azalma akciğer koruyucu stratejiye bağlanmış ve daha iyi klinik

sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle IL-6 nın plazma seviyesindeki azalma koruyucu ventilasyonun klinik faydasının markırı olarak bildirilmiştir (78).

**Tablo.7. VILI'nin klinik çalışmalarının sonuçları ile korele olan ve koruyucu ventilasyon stratejilerinin deneysel ve klinik çalışmaları ile azalması tespit edilen biyolojik belirteçleri**

Biyolojik belirteçler	İnsan dışı deneysel örnekler	rnekler	Klinik alışmaların Sonuçları *	Klinik referanslar	Deneysel referanslar
TNF-α	fare, rat, tavşan, koyun	BAL, plazma	mortalite VFD NOF	77	81
IL-1β	rat, tavşan, koyun	plazma, BAL, EF	mortalite NOF	77	81
IL-6	rat, tavşan, domuz, koyun	plazma	mortalite VFD NOF	77	81
Nitratı	rat, tavşan	BAL, EF, EBC	lung injury § NOF	80	82

*\*Tüm vakalarda daha iyi klinik sonuçlarla bağlantılı olarak bu mediatörlerin düzeyi düşüktür. EF:Pulmoner ödem sıvısı EBC:Ekshale edilen soluk nemi VFD: Ventilatrsz günler NOF:Organ yetmezliklerinin sayısı OFFD:Organ yetmezliği olmayan günlerin sayısı §:Fizyolojik ve radyolojik anormallikler ]:Endotelial veya indüklenebilir NO sentaz aktivitesinin bir markırı olarak*

Her bir mediyatörün patogenezdaki rolü tam olarak anlaşılmış olmasa da, bunların lm VILI olması muhtemel hastaları belirlemeye yardımcı olabilir ve koruyucu stratejiler bu hstalarda daha faydalı olabilir. Bu biyolojik markırların VILI riskini belirlemede sensitivite veya spesifitesini değerlendiren prospektif bir çalışma yoktur. Alveol epiteli hücre hasarının spesifik markırları, deneysel VILI nın fizyolojik, histolojik ve ultrastrüktürel göstergeleri ile korele bulunmuştur ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Klinik veriler V<sub>T</sub> nin azaltılmasının ALI ve ARDS de mortaliteyi azalttığını göstermektedir, ancak, tamamen güvenli bir ventilasyon stratejisi olup, olmadığı konusu net değildir. Bugün VILI hastalarında kullanabilme ihtimalimiz sınırlı olsa da deneysel çalışmalar, bu markırların ölçümünün risk altındaki hastaları belirlemede, prognozu belirlemede ve patogenezi anlamada değerli bir yöntem olabileceğini göstermiştir.

## **4.4 OKSİDATİF STRES**

### **4.4.1. Serbest radikallerin etkileri ve oluşan hücresel hasar**

Bir serbest radikal, dış yörüngede bir veya daha çok eşlenmemiş elektronlarıyla bir atom veya moleküldür (83). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller ise oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyonları ile sonuncusu meydana gelir.

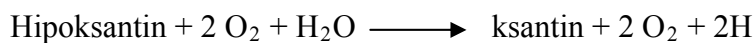
Serbest radikaller oldukça reaktif moleküllerdir. Biyomoleküllerle reaksiyona girerek oluşturdukları bileşikler çoğu kez toksik özellik taşımaktadır. Serbest radikallerin lipitler, proteinler, nükleik asit ve DNA üzerine etkileri vardır. Lipit peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve membranda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Süperoksit radikali, hidroksil radikali, peroksil radikali ve alkoksil radikali, lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerdir. Demir iyonlarının lipit peroksidasyonunda önemli bir rolü vardır. En iyi tanımlanmış serbest radikal etkisi lipitler üzerine olan etkidir. Lipit peroksidasyonu,  $O_2$ ,  $H_2O_2$  veya OH tarafından bir PUFA (polidoymamış yağ asidi)'dan allilikhidrojen ayrılmasıyla olur. Organik serbest bir radikal

(lipid karbon radikali) böylece oluşturulur ve bir konjuge dien oluşumuna yönlendirilebilir. O zaman konjuge diene, bir hidroperoksil radikali oluşturması için moleküler oksijenle reaksiyona girer. Hidroperoksil radikali, PUFA'nın bitişik bir CH<sub>2</sub> grubunun bir metilen karbonundan bir hidrojen atomunu diğer bir lipid hidroperoksit ve lipit radikal oluşturmak için çıkarabilir. Lipit radikal daha sonra zincirleme reaksiyonu tamamlamak için moleküler oksijenle tepkimeye girer (84, 85, 86). Geçiş metal iyonları ile temas daha çok radikal üretir ki bu radikaller takiben diğer zincir reaksiyonlarının başlaması ve çoğalmasına yol açar. Lipit içeren hücre membranları ve organel membranları, hücre yapısı ve fonksiyonu için kritik bileşenlerdir. Çünkü bu membran yapılar lipit peroksidasyon hasarına fazlasıyla hassastırlar (87). Lipit peroksidasyon son ürünü (MDA) ve kısa zincirli akenler gibi aldehitlerdir. Lipit peroksidasyonu membran lipit çift tabakasının yapısal bütünlüğünü bozarak membran permeabilite artışına neden olur. Membran geçişi artışına bağlı olarak iyon transportu bozulur. Ayrıca lizozomal permeabilite artışı nedeniyle oluşan hidrolitik enzim salınımı hücre hasarını artırır. Membran lipit peroksidasyon sonucunda membran transport sistemleri ve hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur ayrıca hücre içi organellerde oluşan lipid peroksidasyon litik enzimlerin salgılanmasına bağlı hasarlar gelişir.

#### 4.4.2. Serbest radikallerin kaynakları ve antioksidanlar

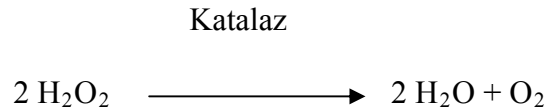
Serbest radikallerin endojen ve eksojen bir kaynağı vardır. Endojen hücre kaynakları; mitokondriyal elektron transport zinciri, mikrozomal elektron transport zinciri, oksidan enzimler (ksantin oksidaz, siklooksijenaz), fagositler, epinefrinin ve Fe<sup>+2</sup>'nin hücresel oto-oksidasyonunu kapsar. Eksojen kaynaklar; oksitleyici ilaçlar (CC4-karbontetraklorür, asetaminofen), sigara içmeyi, radyasyonu ve glutatyon oksitleyici maddeleri içerir (88). Normal hücre metabolizma, serbest radikallerin üretimine öncülük edebilir. Enzimatik kataliz, mitokondriyal elektron transport zinciri ve otooksidasyon; serbest radikal ara ürünlerini artırabilir (89).

Mitokondriyal solunum önemli ölçüde artırıldığında serbest radikal üretimi artar. Hipokside olduğu gibi terminal sitokromlar oldukça azaldığında, mitokondriyal elektron transport zinciri tarafından süperoksit radikal üretimi artırılır. Sitoplazmik bir enzim olan ksantin oksidaz, pürin metabolizması esnasında O<sub>2</sub> indirgenmesi yoluyla süperoksit radikal üretimine neden olabilir.



Ksantin oksidaz normal dokularda bulunan ksantin dehidrogenaz (tip D) gibi sentezlenir. Ksantin dehidrogenaz hipoksantin, ksantin ve ürik aside dönüşümü esnasında NAD'yi indirger (91). İskemi esnasında oksijen kullanılabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle ATP üretimi azalır (91). Membran iyon gradiyentinin bozulması sonucu  $Ca^{+2}$  iyon akımı meydana gelir. Bu iyon akımı sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun artmasına yol açar ki, bu konsantrasyon artışı ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza dönüştürme yeteneği olan proteazları aktive eder (92). Serbest radikallere karşı vücutta "antioksidanlar" olarak isimlendirilen savunma sistemleri bulunmaktadır. Bir antioksidan, "oksitleyici substrata kıyasla daha düşük konsantrasyonda bulunarak substratın oksidasyonunu önleyen veya geciktiren herhangi bir madde" olarak tanımlanabilir (93). Yapısal proteinler, hücre zarları, enzimler, lipitler ve DNA bütünüyle, oksitlenebilir substratlar olarak sınıflandırılır. Bu nedenle antioksidanlar, reaktif oksijen ara ürünlerinin sebep olduğu hasarı hafifletmede önemli bir rol oynar.

İyi bilinen biyolojik antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz, alfa tokoferol (vitamin E), glutatyon, askorbik asit (vitamin C), seruloplazmin ve triptofandır. Bu antioksidanların çeşitli etki mekanizmaları vardır. Antioksidanlar; metal iyonlarını bağlayarak, peroksitleri nonradikal bileşiklere parçalayarak, başlatıcı radikalleri ortadan kaldırarak zincir reaksiyonu başlamasını önleyerek ve/veya zincir reaksiyonlarını kırarak görev yaparlar. Katalaz  $O_2$  ve  $H_2O$  sağlamak için  $H_2O_2$ 'in parçalanmasını katalizler (94).



Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikalini dismutasyona uğratarak detoksifiye eder. Organizmada substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzim SOD'dir. SOD'nin Cu-Zn ve Mn kapsayan iki ayrı izoenzimi bulunmaktadır. Cu ve Zn içeren tipi sitozolde, Mn içeren tipi ise mitokondride yerleşim gösterir. Oksijenin suya indirgenmesi sırasında radikal oluşumunu önler. Hücre içinde mitokondride doğal olarak bulunan bir enzim olup bu enzimin aktivitesi; yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır ve doku  $PO_2$  artışı ile artar. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijen kullanan hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Bu etkisini süperoksit radikallerini daha az reaktif olan hidroksi peroksid formuna çevirerek gerçekleştirir. Böylece hücresel bölmelerdeki süperoksit düzeylerini kontrol ederek önemli bir savunma sağlar Normal metabolizma esnasında hücreler tarafından yüksek

miktarda süperoksid üretimi olmasına rağmen SOD sayesinde intraselüler süperoksid düzeyleri düşük tutulur (94).

#### **4.4.3. Mekanik ventilasyonun neden olduğu oksidatif hasar**

Kritik hastalıklar genellikle ALI ve daha şiddetli formu ARDS ile komplikedir (95). Bu hastalarda, diğer organ yetmezliklerine bağlı ölüm primer solunum patolojisine bağlı ölümlerden daha sık değildir (96). Moleküler hasar ve disfonksiyona sebep olan ve reaktif oksijen (ROS) ve reaktif nitrojen (RNS) spesies olarak bilinen maddelerin konsantrasyonları kritik hastalarda yükselir ve ALI/ ARDS patogenezinde katkıda bulunur. Bu durumlarda ROS ve RNS nin bir rolü olduğunu destekleyen deliller deneysel hayvan modellerinden ve oksidatif hasarın karakteristik markırlarının ölçüldüğü gözlemsel insan çalışmalarından elde edilmiştir (97, 9). ROS ve RNS aracılı moleküler hasar hastalık sürecinde ekstrem oluşumlara sebep olur. Bununla birlikte, son veriler bu reaktif maddelerin subtoksik seviyelerde üretimi, ikincil mesenger ve redoks- sinyalizasyon molekülleri rolleri nedeniyle biyolojik şartlarda da görülür. Burada vücudun bir antioksidan defans ağını kullanarak bu maddelere karşı oluşturduğu karşıt etki ALI/ ARDS nin oluşum, ilerleme ve çözülme dönemlerinde büyük öneme sahiptir.

#### **4.5. KAFEİK ASİT**

Propolis işçi bal arıları tarafından kovanda üretilen doğal bir üründür, çeşitli bitkilerin yaprak, gövde ve tomurcuklarından işçi arılar tarafından toplanıp, kovanda biriktirilen propolis keskin ve güzel kokulu, suda erimeyen, acımsı tatta balmumu ve bitki öz suyundan oluşan bir maddedir.

Arılar propolisi kovanların çatlak ve hasarlanmış yerlerinin tamirinde, dış ortamdan izole edilmesinde, giriş deliklerinin daraltılmasında, dezenfeksiyonunda ve kovanın içine giren zararlı maddeler, mikroorganizmalar ve böceklerin mumyalanarak etkisiz hale getirilmesi işleminde kullanırlar.

##### **4.5.1. Propolisin içeriği**

Propolis içerdiği maddelerin çeşidi ve miktarı toplandığı bitkinin türüne göre değişir. Pek çok farklı bitkilerden toplanan ve birçok bileşimin bitki öz suyundan hiçbir değişikliğe uğramadan yapısına katıldığı propolis için en önemli kaynağın Populus Nigra (kara kavak) bitkisi olduğu düşünülmektedir. Propolisin kimyasal bileşimi çok kompleks bir yapıya

sahiptir. Propolisin yüksek rezolüsyonlu gaz kromatografik incelemesi sonucu toplam 100 den fazla bileşen tespit edilmiştir. Propolisin en ok kullanılan formu olan etanolik ekstraktının (EEP) kuru ağırlığının % 50 sinden fazlasını fenolik (flavonoidler, flavonlar, flavanonlar, ve flavanoller) ve ilgili bileşikler (fenolik asitler ve esterleri, kumarinler, ketonlar ve diğerleri) ile en az dört çeşit kafeik asit esterleri (kafeik asit benzil ester, salisilik asit benzil ester, sinnamik asit benzil ester ve kafeik asit fenetil ester-CAPE-) oluşturur .

% 25-30 ile flavanoidler EEP' de en fazla miktarda bulunan biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Biyolojik olarak flavonoller flavon ve flavononlardan çok daha aktiftir. Galangin, kamferol, kuersetin, ve krisin major flavonoidlerdir. İsoalpinin, kamferid, ramnositin, ramnetin, pinosembrin, ve pinobanksin ise minör flavanoidlerdir. Bu bileşiklerin ayrı ayrı kullanımlarına göre flavonol ve flavonların birlikte kullanılması sinerjik etki elde edilmesini sağlar (99).

#### **4.5.2.Propolisin tıbbi özellikleri**

Kafeik asit (3.4 dihidroksinamik asit) fenetil ester (CAPE) propolis ekstraktının aktif bir komponentidir. İmmunomodülatör, antiproliferatif, antiviral, antiinflamatuvar, antioksidant, sitostatik, antibakteriyel ve antifungal özelliktedir. CAPE, uzun yıllardır halk hekimliğinde kullanılmıştır. Görülmüş ki CAPE nin 10µmol konsantrasyonda lipid peroksidasyonunu suprese edici, tümör promosyonu ve lipooksijenaz aktivitesini inhibe edici etkisi bulunmaktadır (10).

Propolisin güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu etkisinin aynen diklofenakta olduğu gibi doza bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Propolisin antiinflamatuvar etkisini, trombosit agregasyonunu önleyerek, prostaglandinler ve lökotrienler gibi ekazonoidlerin sentezini inhibe ederek ve histamin gibi inflamasyonda rol oynayan mediatörlerin salınımını engelleyerek oluşturduğu öne sürülmüştür. Propolisin aköz ekstraktının

dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğu ve bu enzim üzerindeki etkisinin kısmen kafeik asit esterlerine bağlı olduğu gösterilmiştir. Propolis ekstraktı formaldehit ile eklemlerde oluşturulan artrite karşı lokal olarak kullanıldığında belirgin derecede antiinflamatuvar etki göstermiştir. Elde edilen bu antiinflamatuvar etki prednisolonun antiinflamatuvar etkisine çok yakın bulunmuştur. Antiinflamatuvar etkiler PGE<sub>2</sub> ile oluşan akut ödem ve formaldehit ile oluşturulmuş kronik inflamasyona karşı da gözlenmiştir. Propolisin artrit oluşturulmuş ratlarda AST ve ALT enzimlerinin seviyelerini

kısmen düşürdüğü gösterilmiş olup bu etkinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

Propolisin yeni olarak üzerinde durulan ve tartışılan özelliklerinden biride antioksidan etkisidir. Propolisteki temel bileşikler olan flavanoidler ve bunlarla ilgili bileşiklerin serbest radikal temizleme etkisi en fazla olan bileşikler oldukları gösterilmiştir. Bazı flavanoidler doymamış yağ asitlerinin peroksi radikalleriyle reaksiyona girip temizleyici görevi görerek lipid ile oluşan peroksidasyonunun başlangıç aşamasına etki edebilirler. Flavanoidlerin antioksidan etkileri peroksit iyonları, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), singlet oksijen ve lipid peroksit radikallerini ortamdan uzaklaştırabilme yeteneklerine bağlanmıştır. Serbest radikallerin temizlenmesi ve ortamdan uzaklaştırılmasının yanında flavanoidlerin lipo-oksijenaz ve siklo-oksijenaz enzimlerini inhibe ederek antioksidan etki gösterebilecekleri üzerinde de önemle durulmaktadır (100).

## **5. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi şartlarında, Deney Hayvanları Etik Kurulunun 22/12/2006 tarih ve 35 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapıldı.

### **5.1. Hayvanlar**

Deney hayvanı olarak, biyomedikal araştırmalarda kullanılan başlıca tür olması, boyutlarının küçüklüğü ve bakımının kolaylığı nedeniyle rat tercih edildi. Bu amaçla, Selçuk üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkez (SÜDAM)'inde, 40 adet, ortalama ağırlıkları 315- 375 gr olan sağlıklı 4 aylık erkek Sprague-Dawley ratlar (Resim 1) rastgele olarak seçildi. Tüm ratlar çalışma boyunca iklim kontrollü odalarda, bir kafeste 5 rat olacak şekilde tutuldu. Kafesler polikarbonat malzemeden yapılmış Tip IV standartlarında idi

(teciplast marka). Odalar  $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$  ısıda, % 50 nemde idi. Oda havası saatde 15 kez taze hava ile değişmekteydi. 12/ 12 fotoperiyotta tutulan ratların yemleri, purina tarafından üretilmekteydi. Yem ve su ad-libitum verilmiştir.



Resim 1: Sprague-Dawley rat

### 5.2.1 Çalışma planı

Bu hayvanlar çalışmadan önce mekanik olarak ventile edilmedi ya da uzun süre anesteziye maruz kalmadılar.

Ratlar 4 gruba ayrılarak çalışıldı, her bir grupta 10 rat mevcuttu (n:10).

Ratlara steril şartlarda, intramusküler ketamin hidroklorid (30 mg/ kg) ve ksilazin hidroklorid 5mg/ kg uygulanarak cerrahi düzeyde anestezi uygulandıktan sonra, trakeostomi açıldı (Resim 2), 3-0 prolene kullanılarak trakeostomi dikildi. Volüm kontrollü küçük hayvan ventilatörü (SAR-830) kullanılarak MV uygulandı. Her dört grup da 75 dakika boyunca monitörize edilerek MV'e bağlandı 4 Grup şu şekilde sınıflandırıldı:

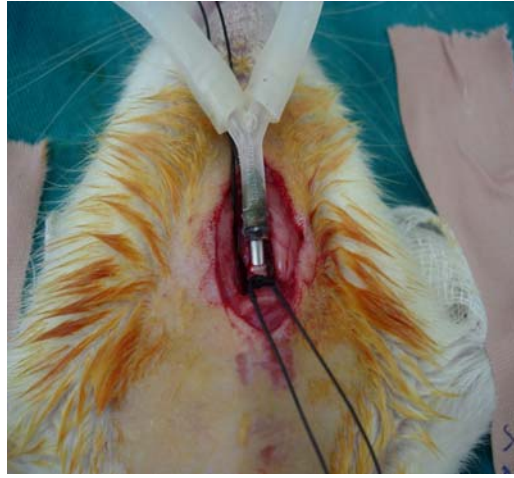
Grup 1 (kontrol grup): Steril şartlarda intraperitoneal genel anestezi uygulandıktan sonra, trakeostomi açılıp, 75 dakika süre ile monitörize edilerek,  $V_T$  9 ml/ kg mekanik ventilasyon (fizyolojik koşullarda) uygulandı. Ratların solunum sayısı 70/ dakika olarak ayarlandı (kontrol grup). (n:10)

Grup 2 (over ventile grup): Steril şartlarda intraperitoneal anestezi uygulandıktan sonra trakeostomi açılıp 75 dakika boyunca monitörize edilerek, MV'e bağlandı. %0,9 'luk serum fizyolojik infüzyonu (2 ml/kg/saat) verilerek,  $V_T$  35 ml/ kg olarak uygulandı. Ratların solunum sayısı 70/ dakika olarak ayarlandı (n: 10).

Grup 3 (overventile + kafeik asit grup): Ratlara genel anestezi uygulanmadan 30 dakika önce, steril şartlarda bir kez intraperitoneal 10  $\mu\text{mol/kg}$  kafeik asit verilip, steril şartlarda

intraperitoneal genel anestezi uygulandıktan sonra, trakeostomi açılıp, 75 dakika süre ile,  $V_T$  35 ml/ kg mekanik ventilasyon uygulandı. Ratların solunum sayısı 70/ dakika olarak ayarlandı (n:10)

Grup 4 (overventile + overkafeik asit grup): Ratlara genel anestezi uygulanmadan 30 dakika önce, steril şartlarda bir kez intraperitoneal 30  $\mu$ mol/kg kafeik asit verilip, steril şartlarda intraperitoneal genel anestezi uygulandıktan sonra, trakeostomi açılıp, 75 dakika süre ile,  $V_T$  35 ml/ kg mekanik ventilasyon uygulandı. Ratların solunum sayısı 70/ dakika olarak ayarlandı (n:10)



Resim 2: Ratlara trakeostomi uygulanması

### 5.3.Mekanik ventilasyon protokolu

Sepsis akciğer fonksiyonlarını etkilediği için dikkatli bir şekilde aseptik teknikler tüm cerrahi işlemler süresince takip edildi. MV için rastgele seçilen hayvanlar intraperitoneal ratlara steril şartlarda, intramusküler ketamin hidroklorid (30 mg/ kg) ve ksilazin hidroklorid 5mg/ kg uygulanarak cerrahi düzeyde anestezi sağlandıktan sonra hayvanlara trakeostomi açıldı ve bir volüm kontrollü küçük hayvan ventilatörü (SAR-830) kullanılarak mekanik ventilasyon uygulandı (Resim 3).



Resim 3: Grup 1, 2, 3 ve 4 MV uygulanması

Tidal volüm 9 ml/ kg vucüt ağırlığı, solunum hızı 70/dk'da ayarlandı. Bu solunum hızı istirahattaki erişkin ratların solunum sıklığını taklit etmek için seçilmiştir (Grup 1: kontrol grup). İlave olarak pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) 1 cm H<sub>2</sub>O işlem boyunca kullanıldı. FiO<sub>2</sub>: % 35 olarak ayarlandı. Bir arteryel kateter kan basıncını sürekli ölçmek için karotid artere yerleştirildi. (kalp hızı, kan basıncı, korneal göz kapağı refleksleri) Vücut ısısı bir recirculating heating blanket kullanarak 37 °C'de sürdürüldü. İlave olarak kalp hızı ve kalbin elektriksel aktivitesi iğne elektrotlar subkutan olarak yerleştirilerek EKG aracılığıyla monitorize edildi. Vucüt sıvı homeostazisi 2 ml/kg/saat iv elektrolit solüsyonu uygulanması ile sürdürüldü. MV süresince sürekli rat bakımı, idrar çıkışının takibi, havayolu mukusunun çıkarılması, gözlerin yağlanması, hayvanın döndürülmesi ve bacakların pasif hareketlerini içerir. Bu bakım MV süresince birer kez uygulandı. Ventilasyon periyodu sona erdiğinde hayvanlara, intrakardiyak ponksiyon yapılarak her bir rattan yaklaşık olarak 1500 µL kan alındı. Bu işlemle beraber ratlara yüksek doz anestezi madde verilerek ötenazi gerçekleştirildi. Çalışma sona erdiğinde, cerrahi olarak batın ve toraks açılarak, hayvanın her iki akciğeri çıkarıldı. Önce makroskopik olarak anormallik olup olmadığı (renk değişikliği, kalınlaşma, hemoraji) gözden geçirildikten sonra sol akciğer hızlı bir şekilde -80 C'de inflamatuvar hasarın analizi için saklandı. Sağ akciğer dokusu histopatolojik inceleme için %10'luk formol içinde saklandı.

Doku ve kan örnekleri alınırken ve alındıktan sonraki aşamalarda; Ocakci, Kanter ve ark. (99, 100) deneysel çalışmalarda uygulamakta oldukları deney hayvanı çalışmaları standardizasyonuna özen gösterilerek preanalitik hatalardan kaçınıldı. Bu amaçla; antikoagülanlı kan numuneleri alınır alınmaz ılımlı bir hızla alt-üst edilip, santrifüj ile plazma

eldesini sağlandı. Alınan kanlar EDTA lı tüplere koyuldu. 10 dk /3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serum her bir rat için, üç adet ependorfa konularak -80 C’de saklandı.

#### **5.4. Histopatolojik Değerlendirme**

Sağ akciğerden elde edilebildiği kadar, 1 cm boyunda 0.5 cm eninde olacak şekilde örnekler alındı. Bu örnekler ototeknikon cihazında takip edilerek parafin blok içine gömüldü. Mikrotom aracılığı ile 5 mikronluk kesitler alındı ve bu kesitler rutin hemotoksilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskobunda (Nicon microscope ECLİPS E 200W, Tokyo, Japan) incelendi ve bu mikroskoba uygun digital kamera kullanılarak fotoğrafları çekildi. Yapılan histopatolojik incelemede akciğerler intraparenkimal inflamatuvar infiltrasyon, peribronşiyal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyal lümen içinde makrofajların olup, olmaması, intraparenkimal hemoraji, intraparenkimal vasküler konjesyon ve trombozis, solunumsal epitel proliferasyonu, alveoler destrüksiyon ve amfizematöz değişiklikler açısından aynı skorlama yapılarak değerlendirildi; 0, değişiklik yok, 1+, minimal; 2+, düşük; 3+, orta; 4+, güçlü; ve 6+ oldukça güçlü (101, 102).

#### **5.5. Biyokimyasal Değerlendirme**

Tüm analizler 30 gün içinde değerlendirildi. Serum ve doku örneklerinde malondialdehit (MDA), superoksit dismutaz (SOD), ksantin oksidaz (XO) nitrik oksit (NO) düzeyleri analiz edildi. Ayrıca Interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-10 (IL-10) analizleri sadece serumda yapılırken Interleukin-6 (IL-6), Transforming growth factor-beta1 (TGF- $\beta$ 1) ve Tumor nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) sitokin analizleri ise hem serum hem de akciğer dokusunda gerçekleştirildi.

##### **5.5.1. Malondialdehit (MDA) Analizi**

MDA seviyeleri Hammouda A el-R ve ark. metodu ile tiobarbitürik asit (TBA) reaktivitesi yöntemi kullanılarak ölçüldü (103).Yağ asidi peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek sıcak ve alkali ortamda, 532 nm’de maksimum absorbans veren renkli kompleks oluşturdu ve oluşan kompleksin okunan absorbansından faydalanılarak MDA değerleri elde edildi.

Numune ve deney tüpleri hazırlandı. Tüplere 2,5 ml % 10’ luk (w/v) TCA çözeltisi koyulduktan sonra kör tüpüne 0,5 ml distile su, numune tüpüne ise 0,5 ml numune koyularak vorteksle karıştırıldı. Tüplerin ağzı kapatıldıktan sonra 90<sup>0</sup> C lik su banyosunda 15 dakika

bekletildi. Tüpler soğutulduktan sonra 3000devir /dk da 10 dakika santrifüj edildi. Supernatanlardan 2 ml alınıp üzerine % 0,675' lik (w/v) TBA çözeltisinden 1 ml eklendi. Tekrar 90 °C lik su banyosunda 15 dakika bekletildikten sonra tüpler soğutuldu. Her numunenin 532 nm de köre karşı absorbanları okutuldu.

1,1,3,3-tetramethoxypropane' nın değişik konsantrasyonları ile hazırlanan Standart grafiğinden faydalanılarak serum MDA düzeyleri  $\mu\text{M/L}$  ve akciğer MDA düzeyleri  $\text{nmol / gr}$  yaş doku ağırlığı olarak hesaplandı.

### **5.5.2. Ksantin oksidaz (XO) Analizi**

Ksantin oksidaz aktivitesi Prajda ve ark. (104) yöntemine göre çalışıldı. Bu uygulamada XO aktivitesi; numunede bulunduğu farzedilen XO'ın ortamdaki ksantinden ürik asit oluşturması esasına dayanır. Oluşan ürik asit miktarı, %100'lük TCA solüsyonunun eklenmesi ile sabitlendi. Spektrofotometrede 293 nm dalga boyunda absorban değeri ölçüldü. Böylece 30 dakika içerisinde üretilen ürik asit miktarı belirlenip XO aktivitesinin serum değerleri  $\text{U/mL}$  ve akciğer değerleri  $\text{U/g}$  protein olarak hesaplandı.

### **5.5.3. Nitrik Oksit (NO) Analizi**

Vücutta endojen olarak üretilen nitrik oksitin vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, çalışmalarda nitrit ve nitrat olarak ifade edilmektedir (105). Çünkü nitrik oksit, üretildiği bölgede saniyeler içinde okside olarak önce nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ) daha sonra da nitrata ( $\text{NO}_3^-$ ) dönüşmektedir. Bununla beraber proteinden zengin solüsyonlarda ve vücut sıvılarında spesifik olmayan reaksiyonlar meydana gelebileceğinden dolayı Griess reaksiyonu ile ölçümlerde bazı sıkıntılar yaşanabilmektedir. Bu nedenle nonspesifik reaksiyonların önüne geçebilmek amacıyla numuneler önce deproteinize edilip daha sonra total nitrit (nitrit ve nitrat) seviyeleri ölçüldü. NO analizi Griess reaksiyonu ile belirlenir (106). Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu nitrat/nitrit kolorimetrik kit yöntemine (Cayman Chemical Company, USA) göre çalışılarak reaksiyon sonu oluşan rengin spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda okunması ile sonuçlar serum için  $\mu\text{M/L}$  akciğer dokusu için  $\text{U/g}$  protein olarak hesaplandı

### **5.5.4. Superoksit dismutaz (SOD) Analizi**

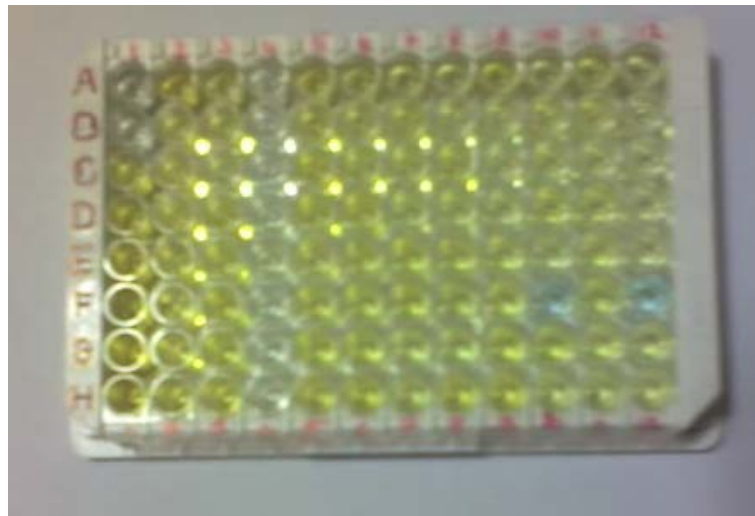
Total (Cu-Zn ve Mn) SOD aktivitesi ölçümleri Sun ve ark. (107) yöntemine uygun olarak Durak ve ark (108) modifikasyonuna göre gerçekleştirildi. Bu yöntemde SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur ve 560 nm dalga boyunda maksimum absorbands verir. Enzim olmadığı ortamda bu indirgenme meydana gelip mavi–mor renk oluşmaktadır. Fakat ortamda SOD olduğunda NBT indirgenemeyip mavi-mor renk oluşmadığı durumda ise, enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır. Enzim bulunmayan kör değeri ile enzim bulunan numune absorbands değerleri hesaba katılarak enzimin % inhibisyonu hesaplandı. NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesi bir SOD ünitesi olarak kabul edildi.

Sonuçlar; serum için U/mL akciğer dokusu için U/mg protein olarak hesaplandı.

#### 5.5.5. Sitokin Analizleri

TNF- $\alpha$  analizi, sandwich ELISA kit yöntemine (BioSource International, Inc., California USA) göre gerçekleştirilerek sonuçlar; serum için pg/mL akciğer dokusu için pg/gr protein olarak hesaplandı (Resim.4).

IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$  ve TGF- $\beta$ 1 analizi, sandwich ELISA kit yöntemine (BioSource International, Inc., California USA) göre gerçekleştirilerek, sonuçlar; serum için pg/mL akciğer dokusu için pg/gr protein olarak hesaplandı.



Resim.4. *TNF- $\alpha$  analizi esnasında Stop solüsyonu eklenmesi sonrası*

*ve okuma öncesi ELISA plate kuyucuklarında reaksiyon görünümü.*

## **5.6.İstatistiksel değerlendirme**

Gruplardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Veriler SPSS 13.0 paket programına girildi. Grupların normal dağılıma uyarlılık analizi için Kolmogorov-Smirnov test kullanıldı ve varyans homojenliğine bakıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı ( $p < 0.05$ ). İkili karşılaştırma için Bonferani düzeltilmeli Mann- W hitney U testi uyarlandı. ( $p < 0.01$ ) seviyesi anlamlı olarak kabul edildi. Hitopatolojik ve biyokimyasal değerler için medyan (minumum, maksimum) değerler kullanıldı.

## **12. SONUÇLAR**

Hiçbir hayvan enfeksiyon yüzünden çalışmadan çıkarılmadı. Postmortem periton kavitesi ve akciğerlerin visuel incelenmesinde hiçbir anormallik tespit edilmemesi ile bu durum desteklendi. MV'deki hayvanlar araştırma süresince ateşsizdi. MV protokolümüzün homeostazisi sürdürmede başarılı olup olmadığını tespit etmek için arteriyel kan basıncını MV'nin uygulanım süresince ölçtük. Verilerimiz yeterli arteriyel kan basıncının MV süresince sürdürüldüğünü göstermiştir. Sistolik kan basıncı 95-115 mmHg aralığında tutulmuştur. Kalp hızı MV protokolu süresince fizyolojik aralık içinde sürdürüldü.

Çalışma esnasında grup 1 den bir rat, grup 2 den üç rat, grup 3 ve 4 den bir adet rat ex oldu.

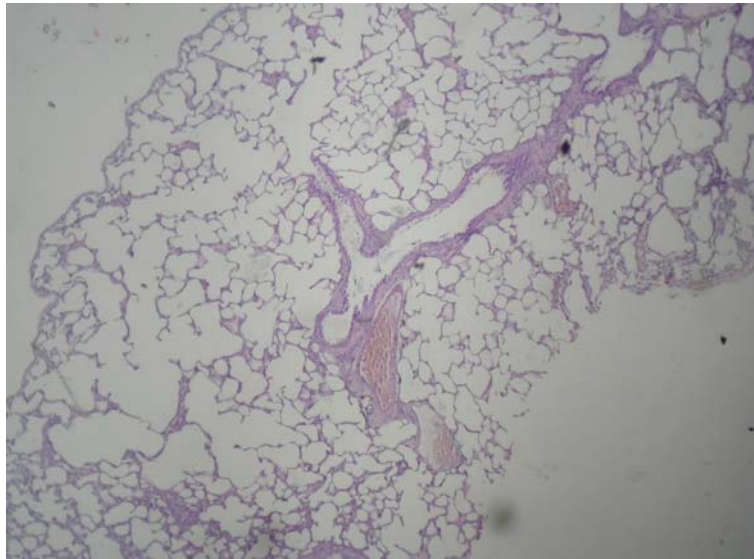
### **12.1.Histopatolojik çalışmanın sonuçları**

Hemotoksilen- Eozin ile boyanıp ışık mikroskobunda değerlendirilen ve akciğer skorlaması yapılan histopatolojik değerler Tablo 9 ve ayrıntılı olarak Tablo 10-17 de gösterilmiştir.

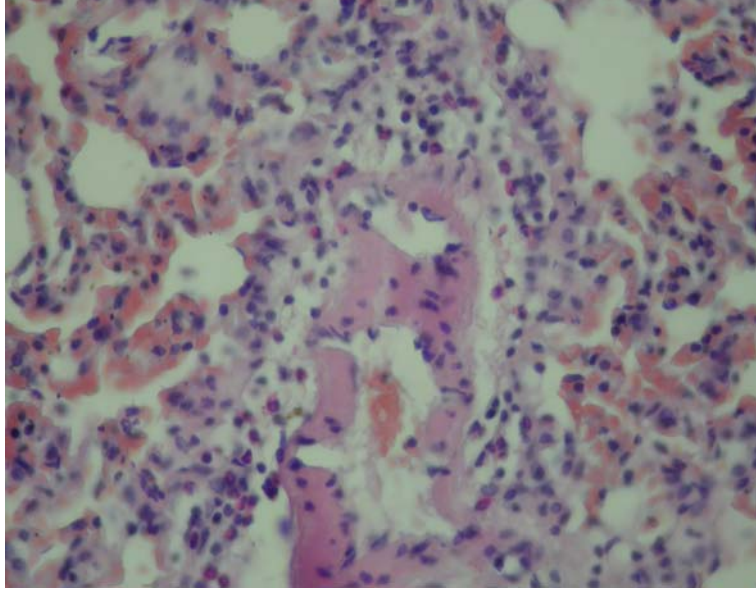
Mann-Whitney U testi kullanılarak, Grup 1 (kontrol grup) ile Grup 2 (over ventile grup) karşılaştırıldığında, her iki grup arasında fizyolojik koşullardan, over ventilasyona

geçildiğinde, çalışılan tüm histopatolojik bulgulardaki bozulmanın anlamlı ( $p<0.01$ ) olduğu gözlemlendi. Grup 2 (over ventile grup) ile Grup 3 (over ventile +  $10\mu$ / mol KA grup) karşılaştırıldığında, over ventile gruba KA verildikten sonra genel olarak histopatolojik bulgularda bir düzelme olduğu, ancak bu düzelmenin; intraparenkimal infiltrasyonda akciğerin alt kesitinde, peribronşiyal inflamasyonda akciğerin alt kesitinde, respiratuar proliferasyonda akciğerin alt kesitinde, alveoler destrüksiyon için akciğerin üst, orta ve alt kesitinde ve amfizematöz değişiklikler için akciğerin üst, orta ve alt kesitlerindeki düzelmenin anlamlı olduğu gözlemlendi ( $p<0,01$ ). Grup 3 (over ventile +  $10\mu$ / mol KA grup) ile 4 (over ventile +  $30\mu$ / mol KA grup) karşılaştırıldığında kafeik asid dozu artırıldığında histopatolojik bulguların düzeldiği, ancak bu düzelmenin anlamlı olmadığı görüldü.

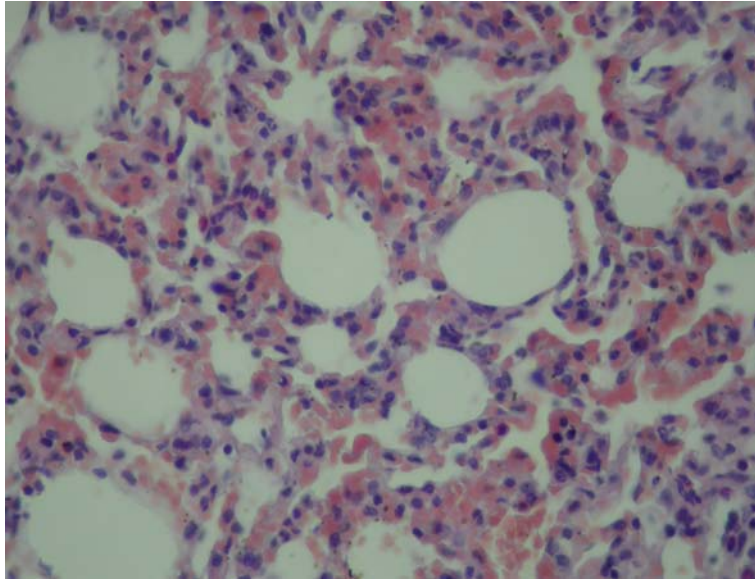
Grup 2 (over ventile grup) ile Grup 4(over ventile +  $30\mu$ / mol KA grup) arasında bir karşılaştırma yapıldığında, over ventile gruba yüksek doz ( $30\mu$ / mol)KA verildikten sonra genel olarak histopatolojik bulgularda bir düzelme olduğu ve bu düzelmenin; intraparenkimal infiltrasyonda akciğerin alt, orta ve alt kesiminde, peribronşiyal inflamasyonda akciğerin orta kesitinde, respiratuar proliferasyonda akciğerin orta kesitinde, alveoler destrüksiyon için akciğerin üst, orta ve alt kesitinde ve amfizematöz değişiklikler için akciğerin üst, orta ve alt kesitlerinde ki düzelmenin anlamlı olduğu ( $p<0.01$ ),



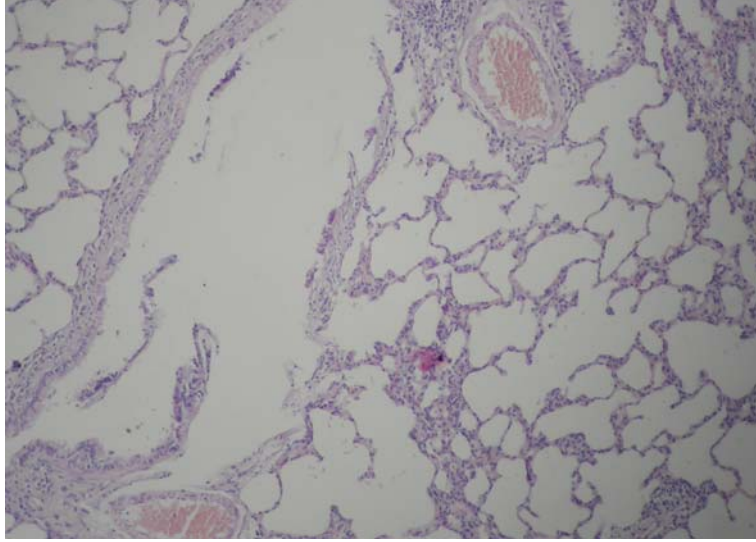
*Resim.5. Hemotoksilen- Eozin ile boyanan Grup.1.normal fizyolojik  $V_T$  uygulanan grupun ışık mikroskopisinde görünümü*



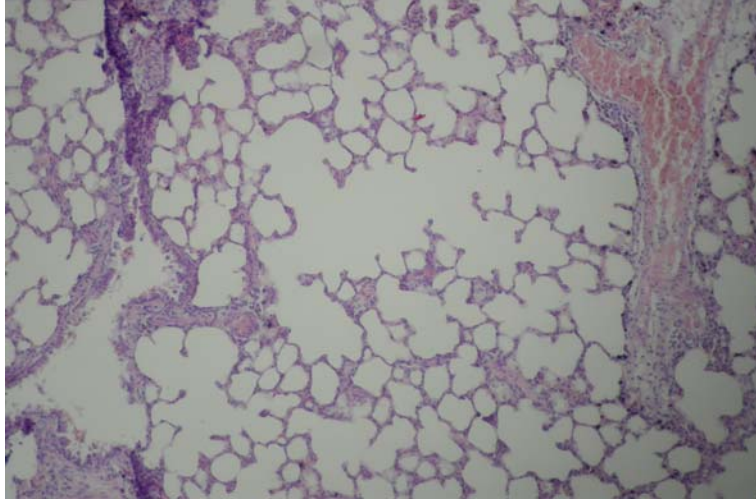
*Resim.6. Hemotoksilen-Eozin ile boyanan Grup.2.(over ventile) de intraparenkimal inflamasyonun ışık mikroskopisinde görünümü*



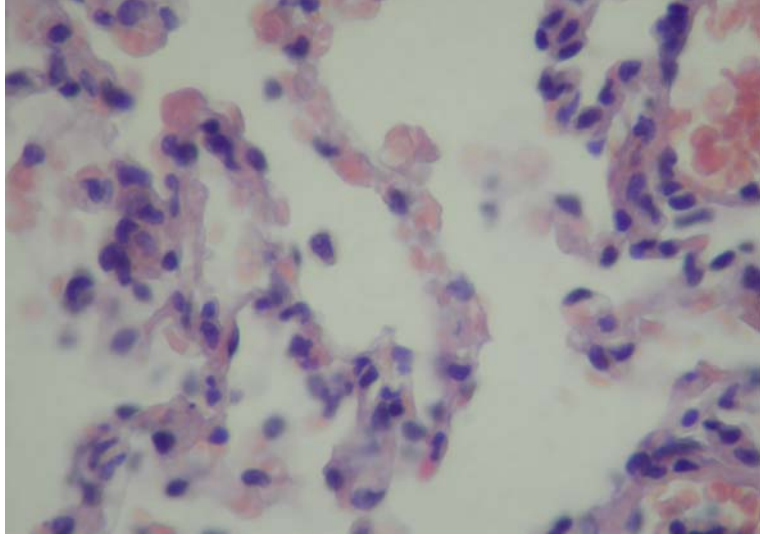
*Resim.7. Hemotoksilen-Eozin ile boyanan Hemotoksilen-Eozin ile boyanan Grup.2 (over ventile)de intraparenkimal kanamaun ışık mikroskopisinde görünümü*



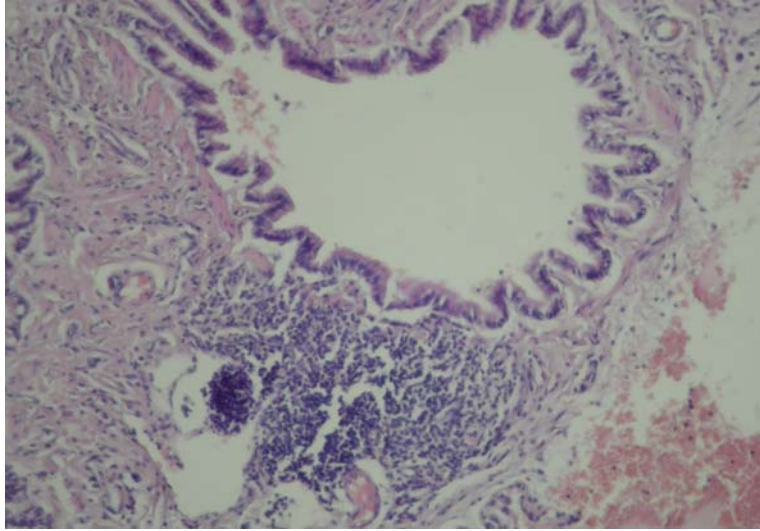
*Resim.8. Hemotoksilen-Eozin ile boyanan Grup.2.(over ventile) de vasküler konjesyon ve trombozisin ışık mikroskopisinde görünümü*



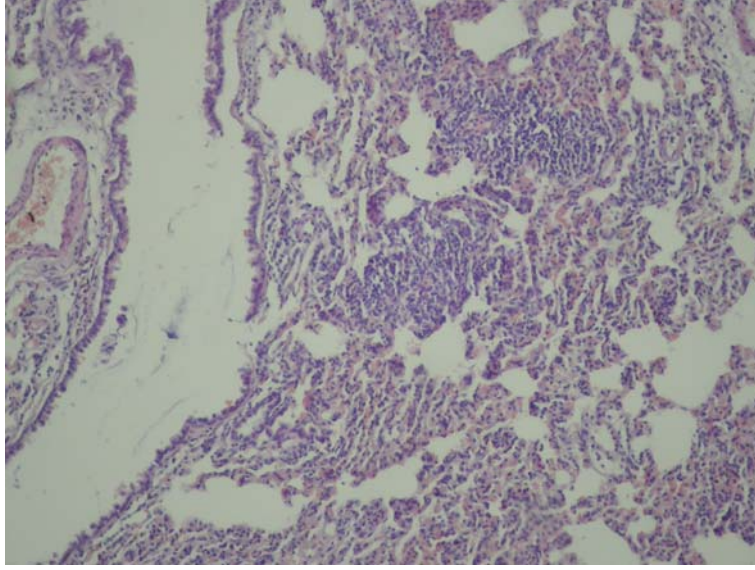
*Resim.9 . Hemotoksilen-Eozin ile boyanan Grup.2.(over ventile) de amfizematöz değişikliklerin ışık mikroskopisinde görünümü*



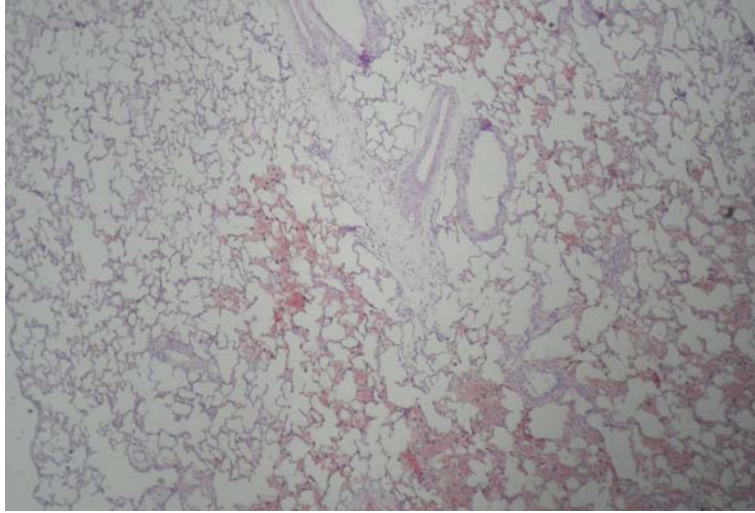
*Resim.10 . Hemotoksilen-Eozin ile boyanan Grup.2.(over ventile)de alveoler ve bronşiyal lümen içinde makrofaj sayısının ışık mikroskopisinde görünümü*



*Resim.11 . Hemotoksilen-Eozin ile boyanan Grup.2.(over ventile) de peribronşiyal inflamasyonun ışık mikroskopisinde görünümü*



**Resim.12. Grup.2 Hemotoksilen-Eozin ile boyanan.(over ventile) de atelektazik görünümün ışık mikroskopisinde görünümü**



**Resim.13 Hemotoksilen-Eozin ile boyanan.Grup.3 (over ventile + KA) de histolojik parametrelerde ki düzelmenin ışık mikroskopisinde görünümü**

**Tablo.9.Hemotoksilen ve Eozin boyası ile boyanan akciğerlerin histopatolojik bulguları**

	Kontrol (Grup-1)	Over doz MV (Grup-2)	Over doz MV KA (Grup-3)	Over doz MV + Over doz (KA) (Grup-4)
İntraparankimal inflamatuvar İnfiltrasyon	0,33 ± 0,50	4,11± 1,26	2,33 ± 1,0	1,75 ± 0,74
Peribronşiyal inflamatuvar İnfiltrasyon	0,55 ± 0,52	4,50 ± 1,26	2,88 ± 1,69	2,87 ± 0,99
Alveoler ve bronşiyal lümen içindeki makrofaj sayısı	0,33 ± 0,50	2,50 ± 0,53	2,11± 0,50	2,00 ± 0
İntraparankimal hemoraji	0,0 ± 0,0	3,0 ± 1,34	0,66 ± 1,50	2,00 ± 0,92
İntraparankimal vasküler konjesyon Ve trombozis	0,33 ± 0,52	3,57± 0,78	3,20 ± 0,80	2,87 ± 0,64
Respiratuvar epitelyal Proliferasyon	0,22 ± 0,44	3,37± 0,74	2,55 ± 1,11	2,62 ± 0,91
Alveolar destrüksiyon	0,22 ± 0,44	3,12 ± 0,83	1,37 ± 0,50	1,37 ± 0,51
Amfizematöz değişiklikler	0,22 ± 0,44	3,0 ± 0,92	1,33 ± 0,50	1,37 ± 0,51

ancak bu düzelmenin KA in dozunu arttırmakla elde edilen olumlu etkiyi göstermede, yani Grup 3 ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı çok belirgin değildi ( $p > 0.01$ ). Yani KA in dozunu arttırmakla, elde edilen histopatolojik bulgulardaki düzelme ile normal KA dozu ile elde edilen düzelme arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo. 9).

Aşağıdaki tablolarda ise histopatolojik bulguların, gruplara göre ve akciğerde yerleşim bölgelerine göre dağılımlarının tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir.

**Tablo. 10. İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyonun gruplara göre dağılımı**

	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz KA (ort± std sapma)
Akciğer üst	,40 ±,51640	4,11±1,26930	2,22±,97183	1,75±,88641
Akciğer orta	,20±,42164	4,57±1,13389	2,62±1,06066	1,62±,74402
Akciğer alt	,20±,42164	4,37 ±,51755	2,33±1,00000	2,25±,70711,

**Tablo. 11. Peribronşiyal inflamatuvar infiltrasyonun gruplara göre dağılımı**

	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz KA (ort± std sapma)
--	-----------------------------	------------------------------------	---	--

Akciğer üst	,50±,52705	3,88±1,26930	2,88±1,69148	3,00±1,19523
Akciğer orta	,50±,52705	4,57±1,51186	3,00±1,77281	2,87±,99103
Akciğer alt	,60±,84327	4,50±1,06904	2,44±,88192	2,62±,91613

**Tablo. 12. Alveoler ve bronşiyal lümen içindeki makrofaj sayısının gruplara göre dağılımı**

	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz KA (ort± std sapma)
Akciğer üst	,40±,51640	2,22±,83333	2,11± ,78174	1,87±,35355
Akciğer orta	,30±,67495	2,57±,53452	2,12±1,50594	2,00±,00000
Akciğer alt	,40±,51640	2,50±,5342	3,66±,50000	2,00±,00000

**Tablo. 13. İntraparenkimal hemorajinin gruplara göre gruplara göre dağılımı**

	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz KA (ort± std sapma)
Akciğer üst	,00±,00000	3,00±1,58114	2,11 ±,78174	1,87 ±,64087
Akciğer orta	,00±,00000	3,14±1,34519	2,12 ±,35355	2,00 ± ,92582
Akciğer alt	,10±,31623	2,37±1,18773	2,00 ±,50000	2,87 ± ,99103

**Tablo. 14. İntraparenkimal vasküler konjesyon ve trombozisin gruplara göre dağılımı**

	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz (KA) (ort± std sapma)
Akciğer üst	,50 ±,52705	3,66± ,86603	3,22±,83333	2,87 ± ,64087
Akciğer orta	,30 ±,48305	3,57 ±,78680	3,00 ± ,92582	2,87 ± ,64087
Akciğer alt	,60 ± ,69921	3,50 ± ,53452	3,22 ± ,83333	3,00 ± ,53452

<b>Tablo. 15. Respiratuar epitelyumyal proliferasyonun gruplara göre dağılımı</b>				
	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz KA (ort± std sapma)
Akciğer üst	,50 ± ,52705	3,33 ± ,70711	2,85 ± 1,67616	2,62 ± ,91613
Akciğer orta	,20 ± ,42164	4,00 ± ,57735	2,85 ± ,72648	2,12 ± ,91613
Akciğer alt	,10 ± ,32623	3,37 ± ,74402	2,55 ± ,72648	6,37 ± 10,37769

<b>Tablo. 16. Alveoler dekstrüksiyonun gruplara göre dağılımı</b>				
	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz KA (ort± std sapma)
Akciğer üst	,40 ± ,51640	2,88 ± ,92796	1,33 ± ,50000	1,50 ± ,53452
Akciğer orta	,20 ± ,42164	3,14 ± ,69007	1,37 ± ,51755	1,25 ± ,46291
Akciğer alt	,40 ± ,51640	3, 12 ± ,83452	1,55 ± ,52705	1,37 ± ,51755

<b>Tablo. 17. Amfizematöz değişikliklerin gruplara göre dağılımı</b>				
	Kontrol (ort± std sapma)	Over doz MV (ort± std sapma)	Over doz MV + KA (ort± std sapma)	Over doz MV + Over doz KA (ort± std sapma)
Akciğer üst	,30 ± ,48305	2,88 ± ,92796	1,33 ± ,50000	1,50 ± ,53452
Akciğer orta	,20 ± ,42164	3,14 ± ,69007	1,25 ± ,46291	1,25 ± ,46291
Akciğer alt	,60 ± ,51640	3,00 ± ,92582	1,55 ± ,52705	1,37 ± ,51755

## 12.2. Biyokimyasal Analiz

Biyokimyasal analizlerin sonuçları Tablo.18 ve Tablo. 19. da verilmiştir. Yapılan analizlerin sonucunda, dokuda çalışılan sitokinlerin ve serbest oksijen radikal aktivitesinin göstergelerinde gözle görülür bir azalma mevcuttu. Doku değerlerindeki bu azalma IL-6, MDA, XO ve SOD için istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p<0,01$ ).

Ancak serum değerlerinde ki düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,01$ ).

IL-6 nın doku düzeylerindeki azalmanın gruplar arasındaki karşılaştırılmasında, özellikle over ventile grup (Grup 2) a, over doz KA (Grup 4) verildiğinde gözlenen düşmenin anlamlı olduğu görüldü. Bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p<0,01$ ).

MDA'nın tespit edilen doku değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup 1 den, over ventile grub (Grup 2) a geçildiğinde doku düzeylerinde belirgin bir artış olduğu, KA verildiğinde (Grup 3) bu değerlerin azaldığı, over doz KA (Grup 4) verildiğinde ise MDA'nın doku düzeylerindeki azalmanın daha belirgin olduğunu ve bu değerlendirmelerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik ( $p < 0,01$ ).

XO'nun doku değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında en belirgin doku düzeylerindeki azalma XO da tespit edildi. Grup 1 den, over ventile grub (Grup 2) a geçildiğinde doku düzeylerinde artışın çok belirgin olduğu, KA verildiğinde (Grup 3) bu değerlerin azaldığı, over doz KA (Grup 4) verildiğinde ise XO'nun doku düzeylerindeki azalmanın daha belirgin olduğunu ve bu değerlendirmelerin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik ( $p < 0,01$ ).

Akciğer	Kontrol (Grup-1)	Over doz MV (Grup-2)	Over doz MV + KA (Grup-3)	Over doz MV + Over doz (KA) (Grup-4)
IL-6	82017,6±2948,64	11736, 4±2983,46	9098± 255,33	8356,41±1668,81
TNF- $\alpha$	384,47± 274,79	442.82±268,64	370,71±221,15	357,68±289,73
TGF- $\beta$	690,65±1050,26	8972,39±1986,97	8191,92±2803,67	7108,00±590,0
NO	0,45±0,83	0,56±0,22	0,47 ±0,063	0,49±0,096
MDA	15,48±0,61	18,15±1,27	17,64±1,19	16,64±0,73
XO	0,34±0,20	1,27±0,65	0,67±0,31	0,01±0,00
SOD	0,024± 0,00	0,017± 0,00	0,01±0,00	0,01±0,00

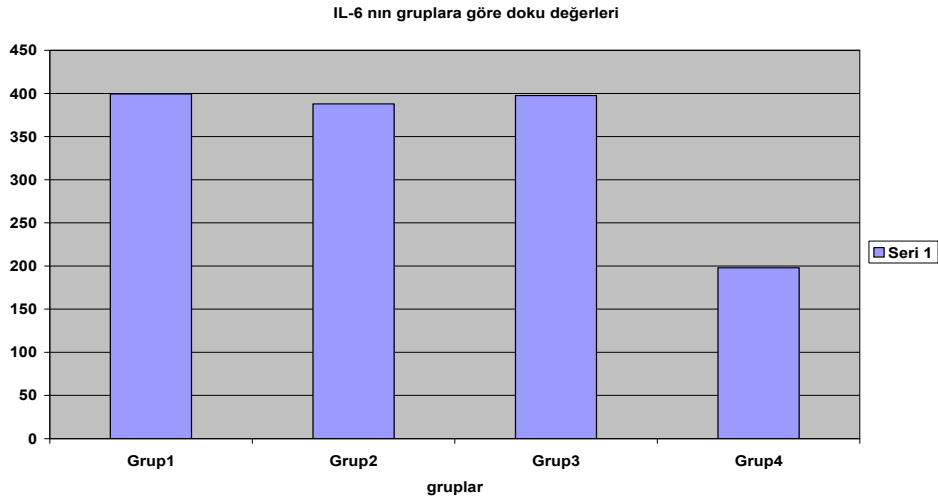
	Kontrol (Grup-1)	Over doz MV (Grup-2)	Over doz MV + KA (Grup-3)	Over doz MV + Over doz (KA) (Grup-4)
<b>IL-1B</b>	<b>522,74± 230,58</b>	<b>1166,05±829,26</b>	<b>607,29± 315,67</b>	<b>763,57± 459,84</b>
<b>IL-6</b>	<b>176,42± 39,99</b>	<b>237,43± 64,97</b>	<b>204,49 47,23</b>	<b>203,14± 52,042</b>
<b>IL-10</b>	<b>1358,19± 514,54</b>	<b>2359,91± 1183,16</b>	<b>1757.66±1330,5</b>	<b>1777,5±1233,33</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>147,00±108,39</b>	<b>231,23±102,24</b>	<b>226,27±87,44</b>	<b>190,53±91,50</b>
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<b>2542,58± 312,40</b>	<b>2707,70±426,50</b>	<b>2594,28±285,08</b>	<b>2577,42±272,60</b>

<b>NO</b>	<b>22,92±14,5</b>	<b>40,82±17,90</b>	<b>26,53±14,58</b>	<b>27,41±18,39</b>
<b>MDA</b>	<b>1,42± 0,33</b>	<b>1,67±0,09</b>	<b>1,63±0,23</b>	<b>1,54±0,32</b>
<b>XO</b>	<b>0,11±0,09</b>	<b>0,19±0,08</b>	<b>1,63±0,23</b>	<b>0,15±0,10</b>
<b>SOD</b>	<b>4,20±1,37</b>	<b>3,32±2,33</b>	<b>2,71±1,37</b>	<b>2,82±1,15</b>

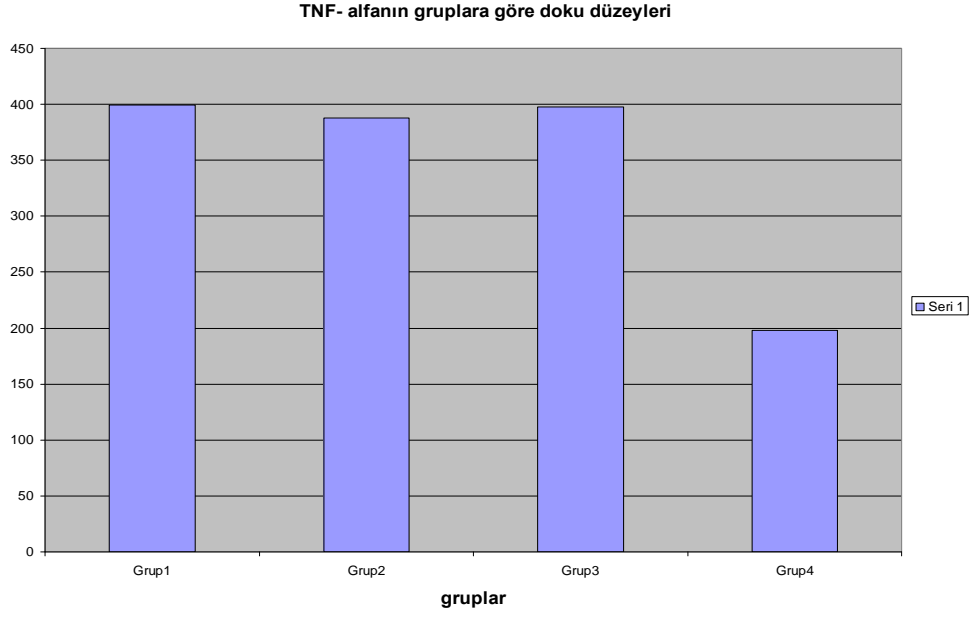
SOD nin doku düzeyleri incelendiğinde kontrol grup (Grup1) ve over ventile grup (Grup2) da yüksek olan SOD değerlerinin KA verilen (Grup3) ve over KA dozu verilen grup (Grup4) da belirgin olarak azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,01$ ).

Serum düzeylerinde ki değerler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,01$ ) Tablo.19.

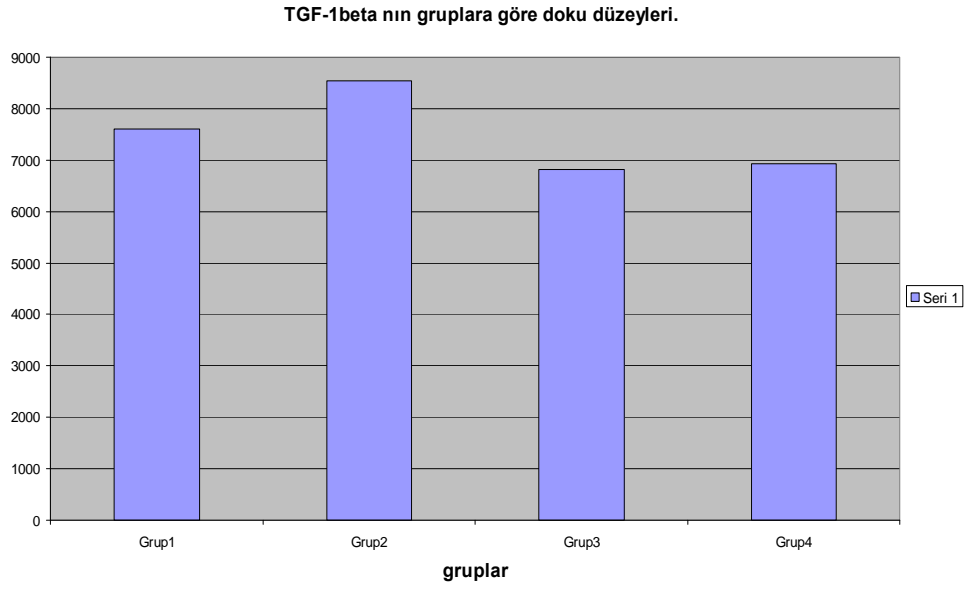
TGF-1 $\beta$  ve NO deki azalmanın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0,01$ ).



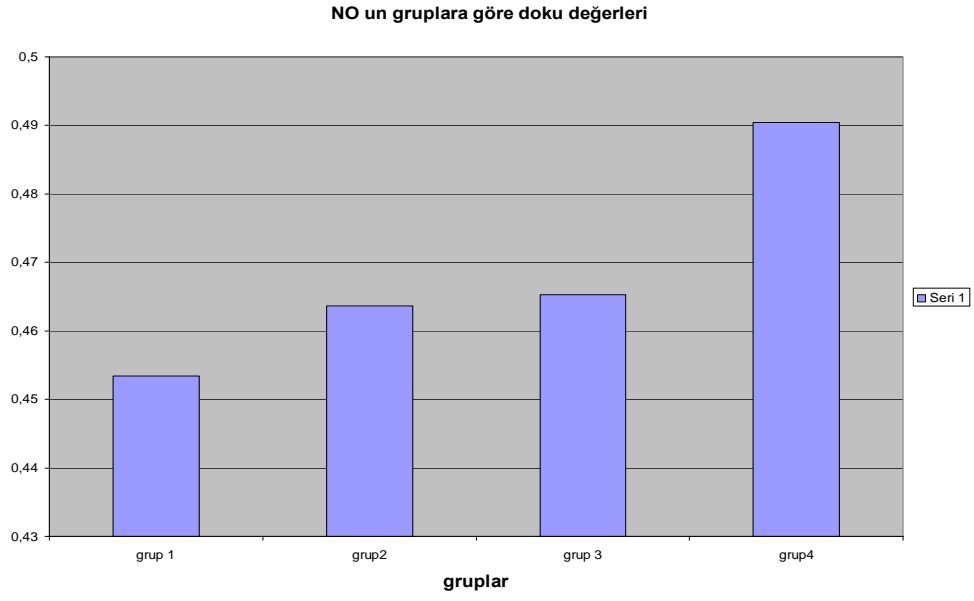
**Grafik 1. İterlökin-6 doku değerleri**



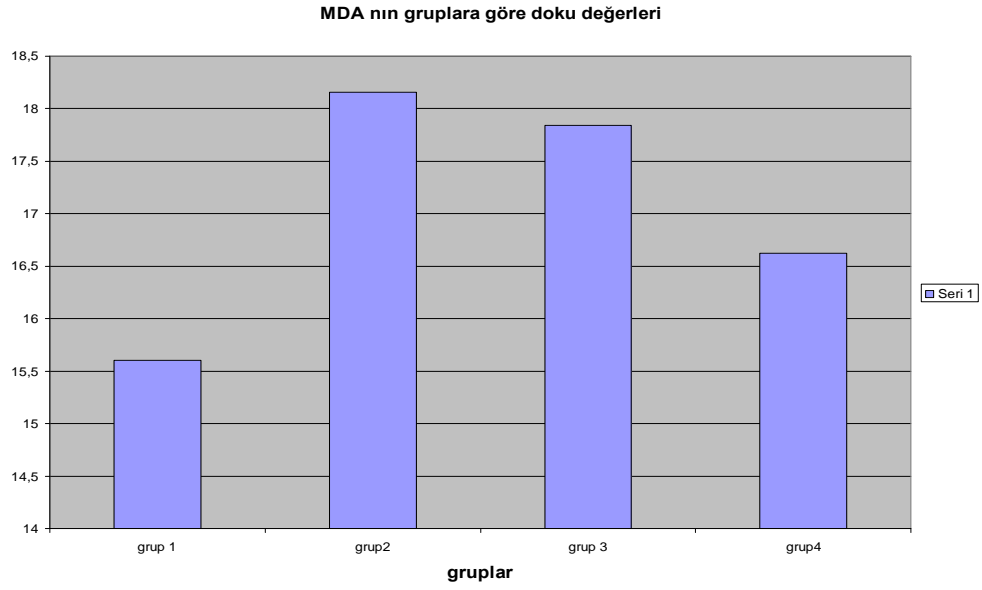
**Grafik 2. Tümör Nekroz Faktör- alfa doku değerleri**



**Grafik 3. Tümör Growth Faktör- 1Beta doku değerleri**

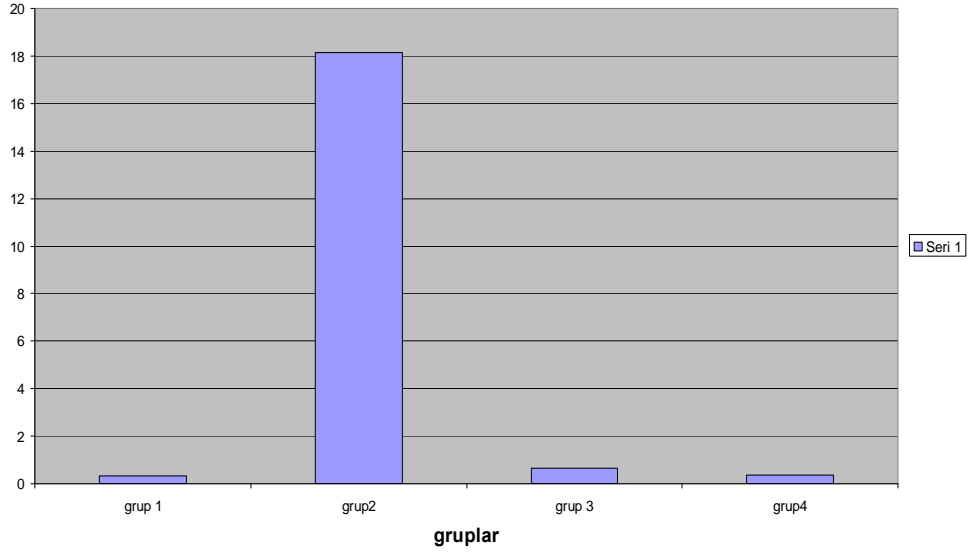


**Grafik 4. Nitrik Oksidin doku değerleri**



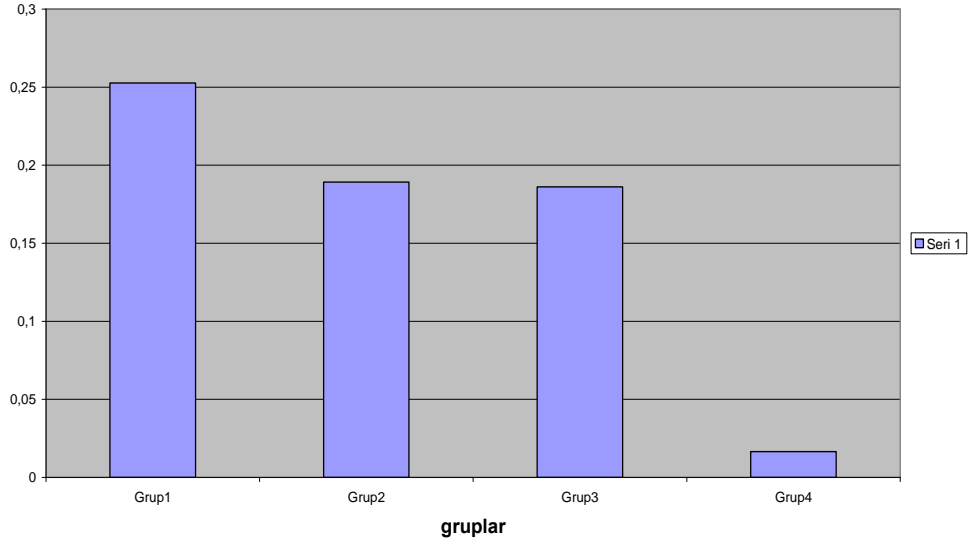
**Grafik 5. Malondialdehit doku değerleri**

XO nun gruplara göre doku değerleri



**Grafik 6.Ksantin Oksidaz doku değerleri**

SOD nin gruplara göre doku değerleri



**Grafik 7. Süperoksid Dismutaz doku değerleri**

Akciğer dokusunda inflamatuvar ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde yapılan analizlerde gruplar karşılaştırıldığında, özellikle over ventile grupla (grup 2), over ventile

gruba + KA verilmesi ile ve yüksek doz KA verilmesi sonrasında ortaya çıkan değerlerde özellikle dokulardan elde edilen değerlerde ki azalmada anlamlılık vardı ( $p<0,05$ ).

Tek başına over ventile grup, kontrol grubu ve KA verilen diğer iki grupla karşılaştırıldığında en bariz beklenen değerler XO düzeyleri ile elde edildi.

TGF-1 ve TNF- ALFA nın doku düzeyleri, over volüm MV uygulanması ve ardından KA verilmesi ile yapılan ölçümlerin sonucu her iki molekül içinde oldukça benzerdi ve çalışmanın amacını destekleyecek şekildeydi. Ancak bu verilerin değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,01$ ).

### 13. TARTIŞMA

Ventilatöre bağlı akciğer hasarı, yoğun bakım ünitelerinde MV' a bağlanan hastaların tedavisinde önemli bir sorun olmaktadır (104). Ventilatöre bağlı akciğer hasarı, sıklıkla volütravma veya alveollerin aşırı gerilmesine bağlı olarak meydana geldiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle ARDS li olgularda karşımıza çıkmakla birlikte, MV alan herhangi bir hastada da meydana gelebilir (105). VILI ile ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmış, VILI nın inflamatuvar süreci ile uygulanan ventilasyon hacmi arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmış ve bu ilişkiden yola çıkarak VILI deki hasar mekanizmalarının oluşmasını önlemeye yönelik arayışlar ve yeni moleküllerin çalışılması gündeme gelmiştir (106). Yaptığımız literatür araştırmalarında, Mekanik Ventilatörün oluşturduğu akciğer hasarı (VILI) nı önlemede kafeik asidin kullanımı ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Volutravmaya bağlı olarak, akciğerlerde oluşan histopatolojik değişiklikleri ve meydana gelen çeşitli sitokinlerin düzeylerindeki değişmeyi ve güçlü bir antioksidan olan kafeik asidin VILI yi önlemedeki rolünü bu çalışmayla araştırdık.

VILI in muhtemel mekanizmaları (104) hava boşluklarının tekrarlayan kollapsı ve yeniden açılması (107), inflamasyon ve nötrofil artışı (108), hemodinamik basınçlarda değişiklikler

(109), sürfaktan inaktivasyonu (110), akciğerin hücresel yapılarının deformasyonudur (111). Şiddetli VILI nin göstergelerinden biri alveoler ödemdir (112). Bu da büyük oranda kan-gaz bariyerinin bozulmasına bağlıdır. Alveoler epitelin altındaki bazal membran, fizyolojik sınırlardaki akciğer volümlerinde genişleyebilir ve kalıcı bozulmaya uğramayabilir. Ama yüksek  $V_T$  ler sırasında alveoler epitelin ciddi bir deformasyona uğrayabilir. Alveoler epitelin primer mekanik hasarının, VILI yi başlatan mekanizmalardan birisi olması muhtemeldir.

Literatürde hayvanlarda yapılan ventilatör çalışmaları IM kullanılarak, epitel hasarı ve alveoler ödem, yüksek basınçtan ziyade, yüksek volümlere bağlı olarak gösterilmiştir (104).

Gajic ve ark. (113) yaptıkları çalışmada mekanik ventilasyon uyguladıkları akciğerlerde, VILI nin plazma endotelyal ve/veya epitelyal plazma membran bütünlüğünün geçici kaybı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir; bu nedenle VILI araştırmalarında sellüler hasarı göstermek için ödem, inflamasyon, doku remodellingi gibi değerlendirmeler hücre bileşenlerinin değerlendirilmesinin önüne geçer. Biz de çalışmamızda bu paralel düşünce ile, VILI nin hasar yapıcı etkisinin sellüler değerlendirmesini IM ile yaptık. Hemotoksilen- Eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirilen, akciğer inflamasyon skorlamasından elde edilen histopatolojik verilerde, yüksek  $V_T$  düzeyleri uygulanan grupta oluşan histopatolojik bozulmaları IM ile gösterdik.

Daniel J ve ark.(104), alveoler epitelyal deformasyonunun, VILI deki rolünü göstermek için alveoler epitel hücrelerinin ratlarda invitro olarak, kültüre koymuşlar. İnvitro olarak  $V_T$  nin değerini değiştirerek sıklığını ve amplitüdünü arttırarak alveoler hücrelerde VILI oluşturarak, alveoler deformasyonu göstermişler. Bu sonuçlarla  $V_T$  yi sınırlayan ventilatör stratejilerinin ve eşlik eden epitelyal deformasyonun, mekanik ventilasyon sırasında epitelyal hasarı sınırlayabileceğini göstermişlerdir.

Hotchkiss JR ve ark. (114) izole tavşan akciğerlerinde yaptıkları çalışmada basınç kontrollü mod kullanarak yüksek basınç uygulanan grupta, düşük basınç kullanılabildiği göre daha fazla ödem ve daha az perivasküler hemoraji olduğunu göstermişlerdir.

Frank ve ark.(111), akciğerde kimyasal harabiyet meydana getirdikten sonra düşük (3ml/kg)  $V_T$  ve yüksek (12mlt/kg)  $V_T$  uygulamış, yüksek  $V_T$  uygulanan grupta belirgin bir şekilde,interstisyel ve alveoler ödemin, inflamatuvar infiltrasyonunun, hyalen membran oluşumunun (115), septal kalınlaşmanın ve küçük hava yollarındaki harabiyetinin belirgin bir derecede arttığını göstermişlerdir.

Düşük  $V_T$  uygulamalarının bu çalışmada tüm bu histolojik değişikliklerin daha az geliştiğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada (116) yüksek  $V_T$  uygulanması ile meydana gelen akciğer parenkimindeki nötrofil infiltrasyonu ve dolayısı ile inflamasyonun N-asetil

sistein kullanılarak azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da ratlara hem düşük, hem de yüksek  $V_T$  uygulanmış ve VILI yi önlemek için ası kafeik asit uygulanmış. Yüksek  $V_T$  uygulanan grupta peribronşiyal, alveoler inflamasyon, kanama, atelektazi, ödem, alveoler destrüksiyon ve atelektazinin belirgin bir şekilde düşük  $V_T$  uygulanan gruba göre belirgin bir şekilde arttığını gözlemledik. Bu çalışmada gözlemlenen tüm histolojik değişikliklerin kafeik asit uygulamasıyla belirgin derecede belirgin bir şekilde azaldığını gösterdik. Diğer çalışmalardan farklı olarak yüksek  $V_T$  uygulanan gruba, yüksek doz kafeik asit uygulanmış olup, yüksek doz kafeik asidin histolojik değişikliklerde normal doza göre, belirgin bir farklılık meydana getirmediği gösterilmiştir.

Eyal ve ark. (117) VILI için yüksek  $V_T$  yerine, yüksek P uygulayarak VILI ve akciğer ödeminde en önemli rolün alveoler makrofajlarda olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada (118) yüksek  $V_T$  ile VILI oluşturulan ratlarda, alveoler makrofajların arttığını ve VILI nin başlangıç patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Eyal ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, mononükleer hücrelerin daha fazla artmış olduğu gösterilmiştir.

Halter ve ark.(119) ratlarda yüksek  $V_T$  ve düşük PEEP uygulaması ile meydana getirilen VILI de alveoler yapıların bozulduğunu, mikroatelektazilerin, alveoler septal kalınlaşma, alveoler ödem ve nötrofil infiltrasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Tüm bu değişikliklerin düşük  $V_T$ , yüksek PEEP ile belirgin azaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yüksek  $V_T$  uygulanan grupta, diğer çalışmalardan farklı olarak Halter ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi mikroatelektazilerin yüksek olduğunu ve bu atelektazilerin kafeik asit uygulaması ile belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda, yukarıdaki çalışmadan farklı olarak, yüksek  $V_T$  uygulanan gruba kafeik asit verilmesi ile nötrofil sayısında belirgin bir farklılık gözlemedik.

Pavone ve ark.(120) yüksek ile  $V_T$  ventile edilen hayvanlarda, alveoler duvarlarda kalınlaşma, inflamatuvar hücrelerde artış ve alveoler ödem. Bu çalışmada da VILI nin önlenmesinde düşük  $V_T$  ve yüksek PEEP uygulanmış ve tüm bu değişikliklerin azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler bu çalışmanın sonuçları ile aynı olup, farklı olarak yüksek  $V_T$  uygulanan gruba VILI yi önlemek için kafeik asit uygulanmıştır. Kafeik asit verilmesi ile yüksek  $V_T$  nin meydana getirmiş olduğu akciğer hasarının azaldığı gösterilmiştir.

Imanaka ve ark.(121) nin çalışmasında VILI oluşturulmasında yüksek hava yolu basıncı (45 cm/ H<sub>2</sub>O) uygulanmış olup, alveoler duvarda ve alveoler boşlukta yüksek düzeyde lökosit

infiltrasyonu (nötrofil) gösterilmiş ve bu modelde makrofajların daha az rol aldığı anlaşılmıştır.

Bshouty Z ve Younes M (122) yaptıkları çalışmayı, 2 gruba ayırmışlar aynı dakika ventilasyon hedefi ile sabit hızda artan  $V_T$  düzeyi ile ventile edilen kanin akciğerlerinde, sabit  $V_T$  ve artan frekansla ventile edilen kanin akciğerlerini çalışmışlar. Her iki grupta aynı derecede ödem olduğunu göstererek, yüksek frekans ve yüksek  $V_T$  nin aynı derecede akciğer hasarına neden olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda, bu çalışmaya benzer şekilde yüksek  $V_T$  nin akciğerlerde hasar yapıcı etkisini gözlemledik. Ancak bizim ventilasyon frekansımız tüm gruplarda sabit (70/dk) tuttuk. Yine benzer olarak Webb ve Tierney (110) ratlarda yaptıkları çalışmada 30 cm/ H<sub>2</sub>O peek hava yolu basıncı ile ventile edildiklerinde meydana gelen ödem, 45 cm/ H<sub>2</sub>O ile ventile edildiklerinde meydana gelen ödemden daha az olduğunu, 14 cm/ H<sub>2</sub>O ile 1saat ventile edildiklerinde ise ödem gelişmediğini gözlemlemişler ve sonuçta ilk defa mekanik ventilasyonun intakt hayvanlarda pulmoner ödeme neden olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda 75 dakika boyunca MV uygulanan ratlarda bu çalışmadan farklı olarak yüksek basınç parametreleri kullanmadan, yüksek  $V_T$  kullanarak akciğer hasarı oluşturduk.

Bir başka çalışmada da benzer olarak Dreyfuss ve ark.(123), aynı peek hava yolu basınçlarında (45 cm/ H<sub>2</sub>O), yüksek  $V_T$  ile ventile edilen ratlarda pulmoner ödem ve hücrel ultrastrüktürel anormalliklerin geliştiğini göstermişlerdir. Dreyfus ve arkadaşları VILI nin esasen AC volümü, özellikle de endinspiratuar basınca bağlı olduğunu göstermişlerdir. Yine bu araştırmacılar aynı peek havayolu basınçlarında (45cm su) yüksek VT ile ventile edilen ratlarda pulmoner ödem ve sellüler ultrasitruktürel anomalilerin olduğunu gösterdiler . Aynı çalışmada yüksek  $V_T$ , fakat (-) hava yolu basıncı (iron lung) ile pulmoner ödem geliştiğini göstermişler ve bunun sonucunda da havayolu basıncının pulmoner ödemin bir determinanı olmadığını göstermişlerdir. Yani uygulanan basıncın negatif olması durumunda bile pulmoner hasar oluşabileceğinin anlaşılması ile esas faktörün yüksek  $V_T$  olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak da barotravma yerine volütravma teriminin kullanılması da bu noktadan sonra tavsiye edilmiştir (123, 124). Biz de çalışmamızda VILI nin yüksek  $V_T$  ilkesinden yola çıkarak, over ventilasyonla akciğer hasarı oluşturup, hasarın tedavisini değerlendirmede kafeik asit uyguladık.

Dreyfus ve ark. (125) yaptıkları başka bir çalışmada PEEP ve sıfır PEEP ile ventile ettiği hayvan akciğerlerinde alveoler hasar gözlemlememiş. PEEP le ventile olanlarda ultrasitruktürel değişikliklere baktıklarında endotelyal balonlaşma görmüşler. İnspiryum sonu akciğer volümü, VILI nin temel determinantıdır. Dreyfus ve arkadaşları düşük  $V_T$  ve 15 cm/

H<sub>2</sub>O PEEP iken ventile edilen ratlarda pulmoner ödem geliştiğini, 10 cm/ H<sub>2</sub>O PEEP ile aynı tidal volümde pulmoner ödem gelişmediğini göstermişlerdir. Sonuç olarak VILI ve ödemin, belli bir overinflasyon seviyesine ulaşıldığında ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir PEEP ilave bir gerilim oluşturuyorsa o zaman ödem artar diye ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda VILI nin koruyucu mekanizmalarından birisi PEEP basıncını yüksek tutmak olduğu için ve biz rat akciğerlerinde hasar oluşturmak istediğimiz için PEEP sabit tutularak ve V<sub>T</sub> düzeylerini arttırarak hasar oluşturduk.

Tüm bu çalışmalarda farklı yöntemlerle VILI oluşturulmuş olsa bile sonuç olarak alveoler hücre yapısında sitrükürel bozulma, konjesyon, ödem, kanama, atelektazi ve inflamatuvar hücre sayısı bakılmış. VILI yapılan tüm çalışmalarda histopatolojik olarak bu bulgularda bozulma kaydedilmiştir. Bizim baktığımız histopatolojik parametreler ise daha kapsamlıydı. Biz çalışmamızda over V<sub>T</sub> düzeyleri ile VILI gelişen akciğerlerde; peribronşiyal inflamasyon, intraparenkimal infiltrasyon, atelektazi, vasküler konjesyon, kanama, tromboz, alveoler hasar, amfizematöz değişiklikler ve makrofaj sayısında ki artışı tespit ettik. Hastalarımıza kafeik asit ve over doz kafeik asit vererek de, bu bulgularda oldukça anlamlı düzelmeler olduğunu gösterdik.

Bizim çalışmamızda ki histopatolojik bulgularımızda, bizim planladığımız skorlamada yer alan bir parametre olmamasına rağmen, akciğere ait preparatlar incelenirken Grup 2 (over ventile) de, atelektazik bulguların çok yaygın olduğu, 1 den 6 ya kadar yapılan skorlamada, atelektazik bulguların 4-5 arası değerlerde olduğu, oysa bu gruba KA ve over doz KA verildiğinde, atelektazik bulgularda dramatik bir düzelmeye olduğu ve bu skorlamanın 1-2 değerlerine düştüğünü gördük. Ama çalışma planımızda olmadığı için istatistiksel değerlendirmeye dahil etmedik. Bu çalışmada KA' in akciğer hasarının önemli bir göstergesi olan atelektaziye de iyileştirdiğini gördük. Belki bundan sonra yapılacak çalışmalarda daha farklı parametrelerin bakılması ve örneğin içinde atelektazinin de olduğu, skorlamaların kullanılması ile KA nın başka sürpriz olumlu etkileriyle karşılaşmamız mümkün olabilecektir. Literatürde KA' in antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi ile ilgili ratlarda birok çalışma yapılmış ancak antiinflamatuvar etkisi histopatolojik olarak değil daha ziyade biyokimyasal olarak gösterilmiştir. Literatürde VILI de kafeik asit verilmesi ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Fidan H ve ark. (126) nın yakın zamanda yaptığı çalışmada ratlara MV uygulanmamıştı ve bu ratlarda deneysel olarak sepsis oluşturulup, sepsise bağlı ARDS gelişmesinde, kafeik asitin sepsis ve ARDS bulgularını iyileştirdiğini göstermişler. Fidan H ve ark. (126) kafeik asitin sepsisle birlikte akciğer disfonksiyonunu da belirgin olarak azalttığını göstermişlerdir. Özellikle alveoler dekstrüksiyon ve amfizematöz değişiklikler gibi

kalıcı akciğer değişikliklerinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. Literatürde kafeik asitin farklı organ sistemlerindeki antiinflamatuvar ve antioksidan etkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur Yagmurca M ve ark. (127) doxorubicin verilip, nefrotoksisite geliştirilen hastalarda KA'in böbrekte glomeruler ve tubuler düzelmeye sebep olduğunu göstermişlerdir. Uz E. ve arkadaşları (128) da benzer olarak KA' in ratlarda testikuler torsiyon sonrası oluşan testis atrofisinden koruyucu bir etkisi olduğunu göstermişlerdir

(129)Ventilatöre bağlı akciğer hasarında, yüksek  $V_T$  veya yüksek hava yolu basınçlarının uygulanmasıyla oluşan aşırı gerilmeye bağlı olarak, birçok sitokin ve mediyatörlerin salınımında artma meydana geldiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Tremblay ve ark.(107) çeşitli ventilatör stratejileri ile meydana getirdikleri akciğer hasarında (yüksek  $V_T$  + 0 PEEP) TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$ ,  $\gamma$  IF, IL-6, IL-10 seviyelerinin BAL sıvısında arttığını göstermişlerdir.

Imanaka ve ark.(121) çalışmasında, yüksek basınçlı ventilasyon olan hayvanların akciğerlerinde, TGF-1 $\beta$  nın yüksek basınçlarda arttığını göstermişlerdir.

Halter ve ark.(119) çalışmasında ise, yüksek  $V_T$  ile düşük  $V_T$  arasındaki sitokinler ve mediatörler açısından hem plazma, hem BAL sıvısında her iki grup arasında anlamlı (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) fark olmadığı bildirilmiştir.(130) Ranieri ve ark. çalışmasında akut ARDS li hastaların BAL ve plazma da, IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF-  $\alpha$  nın arttığını akciğerin koruyucu ventilatör stratejisi uygulandığında, bu mediyatörlerin azaldığını insan çalışmasında göstermişlerdir. Biz çalışmamızda IL-6, TNF- $\alpha$  ve TGF-1 $\beta$  yı hem serum, hemde dokuda çalıştık. Bu moleküllerün seviyesinde inflamasyon sonrası verilen KA ve over doz KA nın etkisi ile bir düşüş tespit ettik. Bu düşüşü IL-6 nın doku seviyelerinde daha belirgin tespit ettik.

Dreyfus D ve ark. (131). Perfüze edilemeyen rat akciğerinde 2 saat boyunca farklı ventilasyon stratejileri uygulamışlar. Bütün hasar oluşturuvcu stratejilerde BAL de TNF-  $\alpha$  nın arttığını göstermişler. Bu artış yüksek  $V_T$ , O PEEP grubunda en fazla düzeyde bulunmuş.IL-1 $\beta$ , IL-8 ve IL-6 düzeylerindeki artış  $V_T$  çok yüksek olduğunda görülmüş. Bu çalışmada sitokinlerin düzeyine BAL da bakılmış. Biz 75 dakika süresince yüksek  $V_T$  lerde akciğer dokusu ve plazmada sitokin düzeylerine baktık ve doku değerlerinde anlamlı bir artışı gözlemledik. Akciğer dokusunda IL-6, TNF-  $\alpha$  ve TGF-1 $\beta$  düzeylerinde artış olduğunu, IL-6 daki artışın daha belirgin olduğunu tespit ettik. Kafeik asit verilmesi ile bu sitokinlerin düzeylerinde anlamlı bir düşüş tespit ettik.

Von Bethman ve ark. (132) yaptıkları çalışmada mekanik ventilasyon ile TNF-  $\alpha$  ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığını göstermiştir. Yüksek alveol basınçları ve/ veya volümler

direk gerilme ve doku parçalanmasına neden olur. Bu da VILI'nin temel sebebidir diye ileri sürmüşlerdir.

Cheng KC ve ark. yaptıkları çalışmada, ratlar akciğer çıkarılmadan 2 saat önce endotoksinle muamele edilirse, TNF- $\alpha$  hariç yüksek  $V_T$  grubunda tüm bu markırların seviyeleri yüksekti (133). İzole fare akciğerinin negatif PEEP ile ventilasyonunda BAL da TNF  $\alpha$  seviyelerini artırmıştır (134). Bu da aşırı az  $V_T$  nin kollapsına bunun da, hava boşluklarının sitokinlerinde değişikliğe neden olduğu savını destekler. Bizim çalışmamızda BAL çalışılmadı. Biz dört grupta da PEEP'i 1cm/ H<sub>2</sub>O olarak belirledik.

Literatürde akciğer hasarı ile ilgili invitro yapılan çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir.

Literatürde başka araştırmacılar da sürfaktan bağımlı rat, kuzu, tavşan, domuz ve insanlarda benzer sonuçlar bildirmişlerdir. TNF- $\alpha$  antikör blokajı sürfaktan bağımlı ratlarda histopatolojik akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (135). Bu veriler TNF-  $\alpha$  ve IL-1'in VILI de patogenetik rolü olduğunu düşündürmektedir.

Chapman ve ark.(136) VILI nin meydana gelmesinde akciğerin aşırı gerilmesine bağlı olarak akciğer epitel hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin arttığını ve oksidatif stresin VILI oluşumunda, rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Michael A. Matthay ve ark.(137) yaptıkları bir çalışmada bir antioksidan olan N-Asetil sisteinin VILI nin rat modelinde nötrofil akışını azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ratlar  $V_T$ , 21 veya 7mlt/kg ile ventile edilmişler ve ratlara 40 mgr/kg NAC verilmiş.2 saat ventile edilmişler ve ve 2 saat sonra NAC ile tedavi edilen ratların BAL da nötrofillerin, myeloperoksidazın azaldığı görülmüş. Biz çalışmamızda N-asetil sistein yerine güçlü antioksidan özelliği bilinen kafeik asiti kullandık ve over ventilasyon uygulanan grupta serbest oksijen radikalleri olarak çalıştığımız SOD, MDA, XO ve NO nun düzeylerinin özellikle dokuda yükseldiğini ve KA verilmesi ile bu moleküllerin düzeyinde düşüş tespit ettik. KA nın VILI deki hasar mekanizmaları üzerine etkisinin çalışıldığı başka bir çalışmaya rastlamadık.

ALI nin karakteristik özelliklerinden birisi de (138) pulmoner endotelde hasar oluşmasıdır. Bu vasküler endotel ile inflamatuvar hücreler arasındaki etkileşime sekonder olarak ortaya çıkar. Bu hasar için potansiyel defans mekanizmalarından biri SOD dır.

Kenneth E ve ark.(139) düşük  $V_T$  stratejileri Akciğer dokusunda over distansiyonu azaltarak ARDS deki mortaliteyi azaltır ve VILI nin önlenmesini veya sınırlı kalmasını sağlar (140) Son zamanlarda ki fare modelindeki çalışmalar altda yatan bir akciğer hasarı olmaksızın yüksek tidal volümlerin, nötrofil infiltrasyonunu artırdığını (141) ve proinflamatuvar sitokinleri

arttırdığını göstermiştir. Potansiyel başlatıcı mekanizmalarında birisi AC epitelinde, artmış gerilime cevap olarak, reaktif oksijen radikallerinde ki artış olabilir. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda pulmoner oksidan stresin NO ye bağlı olduğu gösterilmiştir (142).

Fidan H ve ark.(126) Yaptıkları ratlarda sepsis sonrası ARDS de sepsisle artan NO ve MDA seviyelerinde kafeik asitle belirgin bir düşme gözlemlediklerini, SOD ve glutatyon peroksidaz seviyelerinde ise belirgin azalma olmadığını gözlemlemişlerdir ().Bizim çalışmamızda, Yüksek ventilasyon uygulaması sonrasında akciğerde VILI oluşturulan ratlarda KA nın inflamasyonu önlediği, bununla birlikte oksidatif stresin bir göstergesi olan SOD, MDA ve XO düzeylerinde akciğer dokusunda azalmaya, dolayısıyla bir antioksidan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir

D'Angio CT ve ark.(143) ayrılma stresine cevap olarak, endotel hücrelerde, reaktif oksijen radikallerinin arttığını göstermişlerdir. Matsushita ve ark.(144) da siklik mekanik stres de hem endotel hücrelerinde, hem de vasküler düz kas hücrelerinde ve kardiyak myositlerde reaktif oksijen radikallerini arttırdığını göstermişlerdir

Mitokondriler reaktif oksijen radikallerinin (SOD, MDA, XO, NO) en büyük kaynağıdır. (Hem normal hücrede, hem de deforme olmuş hücrede) (145). Kenneth E ve ark. (139)ın yaptığı çalışma insan hücre kültürlerinde, eğer siklik gerilimin amplitüdü % 10 ise, süperoksid üretiminde belirgin bir artış görülmesi ve % 15 ve daha yüksek gerilim de ise 2 saat sonra belirgin bir artış görüldüğünü göstermişlerdir.

Frank JA ve ark. (146) ratlarda yaptıkları çalışmada yüksek volümle ventile olan ratlarda (20 dk kadar) NO sentetaz aktivitesinin 3 kat arttığını göstermişlerdir. Biz çalışmamızda NO düzeylerini dokuda artmış olarak gördük.

Caillaud ve ark. (147) ratlarda yaptıkları bir çalışmada lokomotor kasla karşılaştırıldığında akciğerde SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin bazal değerden daha yüksek bulmuşlardır. Akciğerin antioksidan kapasitesinin lokomotor sistemden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, akciğerde VILI oluşturulan ratlarda KA verilmesi ile KA in inflamasyonu önlediği, bununla birlikte oksidatif stresin bir göstergesi olan SOD, MDA ve XO düzeylerinde akciğer dokusunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen biyokimyasal verilerde dokuda çalışılan sitokinlerin ve serbest oksijen radikal aktivitesinin göstergeleri olan NO, MDA, XO ve SOD çalışılmasının sonucunda, hepsinin over ventile grup da doku seviyeleri yükseldi, KA verilmesi ile doku seviyelerinde düşüş görüldü.. Ancak MDA, XO, SOD seviyelerindeki düşüş daha belirgindi. Biz bu çalışmayla literatürde ratlara farklı toksik maddeler verilerek, farklı organ

sistemlerinde (beyin, böbrek, testis, karaciğer) KA in antioksidan etkinliğinin gösterildiği ( 126, 148, 149, 150) çalışmalarla paralel sonuçları elde ettik. Elde ettiğimiz bu sonuçlar çalışmada amaçladığımız KA nin VILI nin inflamatuvar sürecinde antioksidan etkinliğinin etkili olabileceğine dair düşüncemizi destekler düzeydeydi. KA ile yapılan başka çalışmalarda da farklı dokulardaki antioksidan etkinliği bizim sonuçlarımıza paraleldi. Fadillioğlu E ve ark. nin ratlarda doxorubicinin indüklediği nöronal injurideki oksidatif etkinliği gösterdiği çalışmada Gessner ve ark. ı yaptıkları çalışmada 28 ARDS li hastada ekspiryum soluk havasındaki nitrit seviyelerinin  $V_T$  ile sıkı bir ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda NO, MDA, XO ve SOD düzeylerinde KA verilmesi ile görülen düzelme benzer çalışmalarla aynıydı.

Sonuç olarak literatürdeki diğer tüm çalışmalarda olduğu gibi, bizim çalışmamızda yüksek  $V_T$  nin, VILI oluşmasında, önemli rolünün olduğu gösterilmiştir. VILI' de meydana gelen histopatolojik değişimler, ışık mikroskopunda değerlendirilmiş olup, mononükleer hücre infiltrasyonu, peribronşiyal inflamasyon, vasküler konjesyon, tromboz, alveoler destrüksiyon, ve amfizematöz değişikliklerin, yüksek ventilasyon grubunda, düşük ventilasyon grubuna göre belirgin farklılığın olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak atelettazinin VILI' de daha ön planda olduğunu tespit ettik. Tüm bu histopatolojik değişikliklerin yanında, doku düzeyinde de birçok sitokin ve mediyatörlerde özellikle IL-6, MDA, XO ve SOD da yüksek  $V_T$  grubunda, düşük  $V_T$  grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Literatürde yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da sitokinlerin plazma seviyelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. VILI nin önlenmesinde bir çok tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunların başında düşük  $V_T$ , yüksek PEEP uygulamaları en ön sırayı almaktadır. Bunun yanında bir takım antioksidanlar ve antiinflamatuvarlar deneysel veya klinik olarak tedavide kullanılmışdır. Bu nedenle çok güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan olan kafeik asiti VILI nin önlenmesinde veya etkisinin azaltılmasında, çalışmamızda kullandık. Yüksek  $V_T$  uygulanan ratlarda kafeik asitin tedaviye eklenmesi, yüksek  $V_T$  uygulamalarına rağmen, VILI nin meydana getirmiş olduğu hem histopatolojik değişiklikleri, hemde sitokinlerin doku seviyelerinde belirgin derecede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızdan yola çıkarak MV uygulanan hastalarda VILI nin oluşmasını engellemek için antioksidan ve antiinflamatuvar tedavilerin insan çalışmalarına da uyarlanması gerekmektedir .

## 14. ÖZET

Mekanik ventilasyon, solunum yetmezliğinin tedavisinde zorunlu bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, mekanik ventilasyonun neden olduğu yüksek tidal volümler, ventilasyon başlar başlamaz akciğer hasarına (VILI) yol açar. VILI nin sebeplerinden olduğu bilinen inflamasyon ve serbest oksijen radikallerinin hasar yapıcı etkilerinin önlenmesi, VILI nin önlenmesine katkıda bulunur.

Bu çalışmada, Kafeik asit (KA) in antiinflamatuvar ve antioksidan olarak, VILI' nin önlenmesinde etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya sağlıklı, 4 aylık 40 adet Sprague-Dawley cinsi rat alındı. Ratlar 4 gruba ayrıldı. (Grup 1 Fizyolojik volümlerde(3 ml/ kg) MV uygulanan grup, n=10; Grup 2 Over doz MV uygulanan grup, n=10; Grup 3 Over doz (9 ml/ kg) MV uygulanan ve 10µ/ mol KA verilen grup, n=10; Grup 4 Over doz MV uygulanan ve over doz 30µ/ mol KA verilen grup, n=10 ) çalışıldı.

Her 4 grupta oksidatif stresi değerlendirmek için NO, SOD, MDA, XO serum ve akciğer doku örnekleri çalışıldı. Ayrıca VILI deki inflamasyonun belirlenmesi için de Interleukin-1beta (IL-1β), Interleukin-10 (IL-10) analizleri sadece serumda yapılırken, Interleukin-6 (IL-6), Transforming growth factor-beta1 (TGF-β1) ve Tumor nekroz faktör alfa (TNF-α) sitokin analizleri ise hem serum hem de akciğer dokusunda gerçekleştirildi. Ayrıca akciğer doku örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi.

Histopatolojik incelemede Grup 1 (kontrol grup) ile Grup 2 (over ventile grup) karşılaştırıldığında, Grup 2 de 8 parametrenin hepsinde histolojik bozulma daha belirgindir. (8 parametre; intraparenkimal infiltrasyon, peribronşiyal inflamasyon, respiratuar proliferasyon, alveoler destrüksiyon ve amfizematöz değişiklikler, vasküler tromboz ve konjesyon, intraparenkimal kanama ve alveoler boşluk ve bronş lümeni içindeki makrofaj sayısı) Grup 3 (over ventile + 10µ/ mol KA grup) de genel anlamda bir histopatolojik düzelme gözlemlendi, ancak vasküler tromboz ve konjesyon, intraparenkimal kanama ve alveolar boşluk ile bronş lümenindeki lökosit sayısında anlamlı bir düzelme yoktu ( $p>0,01$ ) Grup 3 ile grup 4 arasında ise fark görülmedi.

Biyokimyasal parametrelerden SOD, MDA, XO ve IL-6 nın akciğer doku seviyeleri Grup 3 ve Grup 4 de Grup 2 den daha düşükdü ( $p<0,01$ ). Plazma sitokin seviyeleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ( $p>0,01$ ).

Bu bulgulara dayanarak, yüksek tidal volümlerin VILI' ya sebep olduğunu ve KA in hem histopatolojik hem de biyokimyasal, parametrelerde düzelme sağladığı sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: Mekanik Ventilasyon, VILI, Kafeik asit, sitokinler

## 14.SUMMARY

Although mechanical ventilation has been a mandatory treatment method of respiratory failure, high tidal volumes due to mechanical ventilation causes lung injury (VILI) from the beginning time of the ventilation. Preventing harmful effects of inflammation and free oxygen radicals, known as the causes of VILI.

In this study we aimed to investigate whether CA (caffeic acid), as an anti-inflammatory and antioxidant prevents VILI.

Forty, healthy, 4-months old Sprague-Dawley rats were included in the study. The rats were divided into four groups: Group 1:  $V_T$  3 ml/kg, Group 2:  $V_T$  9 ml/kg, Group 3:  $V_T$  9 ml/kg + 10  $\mu$ /mol CA, Group 4:  $V_T$  9 ml/kg + 30  $\mu$ /mol CA group. To assess oxidative stress, NO, OD, MDA, XO levels and to determine inflammation in VILI, IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF-1 $\beta$  levels were measured both in plasma and lung tissue. In addition, lung tissue samples were evaluated histopathologically.

In histopathological examination, histopathological deterioration was more evident in all of the eight parameters in Group 2, when compared with Group 1 ( $p < 0,01$ ). An overall histopathological reverse was observed in Group 3, but there were no significant improvements in terms of vascular thrombosis and congestion, intraparenchymal bleeding and

alveolar space and the count of macropages in bronchial lumen. There were any differences between Group 3 and Group 4.

In biochemical examination, SOD, MDA, XO and IL-6 levels in lung tissue were lower in Group 3 and Group 4, compared with Group 2 ( $p < 0,01$ ). Plasma cytokin levels were not significantly different among groups ( $p > 0,01$ ).

According to these findings we concluded that high tidal volumes causes VILI and CA provide improvement both in histopathologic and biochemical parameters.

Key words: Mechanical Ventilation, VILI, Caffeic acid, cytokins

## **KAYNAKLAR**

1. West, J.B., and O. Mathieu-Costello. 1992. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease. *Lancet*. 340:762-767.
2. Parker, J.C., L.A. Hernandez, and K.J. Peevy. 1993. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit. Care Med*. 21:131-143
3. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS: Injurious ventilatory strategies increases cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944-52
4. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP: Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:141-6
5. Slutsky AS, Tremblay LN: Multiple system organ failure: Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-5
6. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS: Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1327-34
7. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2118-24

8. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308
9. Pittet JF, Mackerlesie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1187-1205.
10. Ikeno K, Ikeno T, Myazawa C. Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Res* 1991; 25: 347-51
11. Demling DH: Adult Respiratory distress Syndrome: Current Concepts. *New Horizons* 1:388, 1993
12. Demling DH: Respiratory failure after cerebral injury. *New horizons* 1:440, 1993
13. Pillbeam SP: Mechanical ventilation: Physiological and Clinical Application. 2 nd Ed. St Louis, Mosby- Year book, Inc; 1992, p 75.
14. Jubran A, Tobin JM. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 906-915.
15. Weinberger SE, Drazen JM. Disturbances of respiratory function. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK (eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine*. Twelfth edition, USA: McGraw – Hill, 1991: 1033-40
16. Tobin MJ, Laghi F. Monitoring of respiratory muscle function. In: Tobin MJ (ed). 497-544
17. Gibson GJ. Measurement of respiratory muscle strength. *Respir Med* 1995; 89: 529-35
18. West JB. *Pulmonary Pathophysiology: The Essentials*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982.
19. West JB. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. *N Engl J Med* 1971; 284: 1232 – 36.
20. Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weis SW. Hypercapnia. *N Engl J Med* 1989; 321: 1223-31.
21. Jubran A, Tobin JM. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997: 155; 906-15.
22. Rousos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-97
23. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982: 126; 9-13

24. Georgopoulos D, Buchardi H. Ventilatory strategies in adult patients with status asthmaticus. In: Roussos C (ed). *Mechanical Ventilation from intensive Care to Home Care*, ERS Monograph 8. 1998: 45-84.
25. Martin JG, Shore SA, Engel LA. Mechanical load and inspiratory muscle action during induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 455-60.
26. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEP). *Intensive Care Med* 1995; 21: 522-36.
27. Bartter TC, Pratter MR, Irwin RS: Respiratory failure Part I: A physiologic approach to managing respiratory failure. In *Intensive Care Medicine*, Ed. Irwin RS and Rippe JM. Philadelphia LWW. 2003; pp:485-489.
28. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. The intensive care unit group of infection control. Long term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 302-5
29. Mehta S, Hill N. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-77.
30. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-6.
31. Pillbeam SP: *Mechanical ventilation: Physiological and Clinical Application*. 2nd Ed. St Louis, Mosby- Year book, Inc;1992, p 1.
32. Barach AL, Hylan AB, Petty TL: Perspective in pressure breathing. *Resp Care* 20: 627, 1975
33. Perel A, Stock MC: *Handbook of mechanical ventilatory support*. 1st Ed. Williams, Philadelphia, 1992, p 3.
34. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, Cicale M, Dodd SL. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1851-1858.
35. Shanely RA, Zergeroğlu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, Belcastro A, powers SK. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;166: 1369-1374.
36. Gammeren DV, Falk DJ, Deering MA, DeRuisseau KC, Powers SK. Diaphragmatic nitric oxide synthase is not induced during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 2007; 102:157-162.
37. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301- 1308, 2000.

38. Gladwin MT, Pierson DJ: Mechanical ventilation of the patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 24:898-910, 1998.
39. Hess DR, Kacmarek RM: *Essentials of Mechanical Ventilation*, 2nd ed. New York, McGraw- Hill, 2002
40. Tobin MJ. Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1056-61
41. Mathru M, Rao TLK, El-Etr AA, Pifarre R. Hemodynamic response to changes in ventilatory patterns in patients with normal and poor left ventricular reserve. *Crit Care Med* 1982; 10:423-6
42. Corrado A, Gorrini M. Negative pressure ventilation: is there still a role? *Eur Respir J* 2002; 20: 187-97.
43. Alataş F, Bacakoğlu F, Çelikel T, Erginel S, Gökırmak M, Gözü O ve ark. Editör: Uçgun İ. Solunum desteği gerektiren hastalarda mekanik ventilasyon uygulamaları. Anadolu solunum derneği. ADS toraks yayınları. 1. baskı. Eskişehir: Özkağıtçılık Matbaacılık A.Ş., 2005: 31-42.
44. Negative pressure ventilation versus conventional mechanical ventilation in the treatment of acute respirator failure in COPD patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 519-25.
45. Sandur S, Stoller JK. Pulmonary complications of mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 1999; 20: 223-47
46. Hiers JH. Initiation of Mechanical Ventilation. Ed: Chang DW. In; *Clinical Application of Mechanical Ventilation*. 2nd edition. USA, Delmar- Thomson Learning, 2001: 179-203.
47. Pierson DJ. Barotrauma and bronchopleural fistula. Ed: Tobin MJ. Ed; *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York: McGraw- Hill; 1994:824.
48. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1): 294-323.
49. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al (1998) Effect of a protective – ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.
50. Brochard L, Roudot- Thoraval F, Roupie E, et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* ; 158:1831-1838
51. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al (1998). Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume- Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 338:355-61.
52. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C(2002) A Metaanalysis of ALI and ARDS trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* ; 166:1510-1514

53. Webb HH, Tierney DF (1974) Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end- expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 110:556-565
54. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G (1985). Intermittent positive- pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132:880-884
55. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G (1988). High inflation pressure pulmonary edema. Respective effect of high airway pressure, high tidal volume, and positive end- expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137:1159-1164
56. Slutsky AS (1994) Consensus conference on mechanical ventilation – January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. *Intensive Care Med* 20:64-79
57. Dreyfuss D, Saumon G (1992). Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 18:139-141
58. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G (1992). Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol* 72:2081-2089
59. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC (1989) Chest wall restriction limits high airway pressure- induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 66:2364-2368.
60. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD (1990) Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 69:577-583
61. Peevy KJ, Hernandez LA, Moise AA, Parker JC (1990) Barotrauma and microvascular injury in lungs of nonadult rabbits: effect of ventilation pattern. *Crit Care Med* 18:634-637
62. Taskar V, Jhon J, Evander E, Robertson B, Jonson B (1995) Healthy lungs tolerate repetitive collapse and reopening during short periods of mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:370-376
63. Bowton DL, Kong DL (1989) High tidal volume ventilation produces increased lung water in oleic acid-injured rabbit lungs. *Crit Care Med* 17:908-911
64. Hernandez LA, Cooker PJ, May S, Thompson AL, Parker JC (1990) Mechanic ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol* 69:2077-2061
65. Cooker PJ, Hernandez LA, Peevy KJ, Adkins K, Parker JC (1992) Increased sensitivity to Mechanic ventilation after surfactant inactivation in young rabbit lungs. *Crit Care Med* 20:635-640
66. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G (1995) Mechanic ventilation induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1568-1575

67. Huang YC, Weinmann GG, Mitzner W (1988) Effect of tidal volume and frequency on the temporal fall in compliance. *J Appl Physiol* 65:2040-2047
68. Ward HE, Nicholas TE, (1992) Effect of artificial ventilation and anaesthesia on surfactant turnover in rats. *Respir Physiol* 87:
69. Tsang JY, Emery MJ, Hlastala MP (1997) Ventilation inhomogeneity in oleic acid-induced pulmonary edema. *J Appl Physiol* 82:1040-1045
70. Dreyfuss D, Martin- Lefevre L, Saumon G (1999) Hyperinflation-induced lung injury during alveolar flooding in rats:effect of perfluorocarbon instillation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1752-1757
71. Hughes JMB, Rosenzweig DY (1970) Factors affecting trapped gas volume in perfused dog lungs. *J Appl Physiol* 29:332-339
72. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51:2315-2323
73. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292:284-289
74. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G, (1984) Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrom. *Chest* 86:58-66
75. Benito S, Lemaire F (1990) Pulmonary pressure-volume relationship in acute respiratory distress syndrome in adults: role of positive end-expiratory pressure. *J Crit Care* 5:27-34
76. Argiras EP, Blakely CR, Dunnill MS, Sykes MK (1987) High peep decreases hyaline membrane formation in surfaktan deficient lungs. *Br J Anaesth* 59:1278-1285
77. Ranieri VM, Suter PM, Torteralla C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome; a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61
78. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1-6
79. Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, et al. Impact of targeted- volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Pulmonol* 2004; 37:510-514
80. Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H, et al. Exhaled breath condensate nitrite and its relation to tidal volume in acute lung injury. *Chest* 2003; 124:1046-1052
81. Tremblay L, Valenza f, Ribeito SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944-952

82. Choi WI, Quinn DA, Park KM, et al. Systemic microvascular leak in an *in vivo* rat model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1627-1632
83. Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford clarendon. 1989; 300-305.
84. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problems and concepts, *Arch Biochem Biophys*, 1986; 246: 501-551.
85. Grishman MB, McCord JM. Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites; in Taylor AE, Matator S, Ward P (ed): *Physiology of oxygen radicals*, Bethesda, American Physiological Society. 1986: 1-18.
86. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen toxicity, oxygen radicals transition metals and disease, *Biochem J*. 1984; 219: 1-14.
87. Southern PA, Garth P. Free radicals in medicine I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc*. 1988; 11: 381-389.
88. Freeman B. Biological sites and mechanisms of free radical production in Armstrong (ed). *Free Radicals in Molecular Biology Aging and Disease*, 1984. Newyork. Raven Pres,1.
89. Voet D, Voet J. *Biochemistry*, Newyork Wiley. 1985.
90. Boveris A. Mitochondrial production of superoxide radical and hydrogenperoxide, *Adv Exp Med Biol*. 1978; 78: 67-82
91. Takano T, Soltoff SP, Murdaugh Mandel LJ. Intracellular respiratory dysfunction and cell injury in short term anoxia of rabbit renal proximal tubules. *J Clin Invest*. 1985; 76: 2377-2384.
92. Malis CK, Bonventre JV. Mechanism of calcium potentiation of oxygen free radicals injury to renal mitochondrial damage. *J Biol Chem*. 1986; 261: 14201-14208.
93. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant, *Free Radical Res Commun*. 1990; 9: 1-32.
94. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza A S*, 1995: 32-61.  
Clichy. Effect of theophylline
95. Wyncoll DL, Ewans TW. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999;354; 497-501
96. St. Jhon RC, Dorinsky PM. An overview of multiple organ dysfunction syndrome. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 478-483.
97. Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JM, Evans TW, Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J* 1998; 11: 745-757.

98. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1187-1205.
99. Kayral N. Yeni Teknik Arıcılık; 5. baskı. İstanbul: Anka Ofset A.Ş 1989; 13-14
100. Krol W, Czuba Z , Scheller S, Gabrys J, Grabiec S, Shani J. Anti-okxidant property of etanolic extract of propolis (EEP) evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem Int* 1990; 21(4) :593-97
101. Fidan F, Unlu M, Sezer M, et al: Acute effects of environmental tobacco smoke and dried dung smoke on lung histopathology in rabbits. *Pathology* 2006; 38:53-57
102. Sahın O, Sulak O, Yavuz Y, et al: Lithium-induced lung toxicity in rats: The effect of caffeic asid phenethyl ester (CAPE). *Pathology* 2006; 38:58-62
103. Hammouda A el-R, Khalil MM and Salem A (1995) Lipid peroxidation products in pleural fluid for seperation of transudates and exudates, *Clin Chem*, 41, 1314-1315.
104. Daniel J. Tschumperlin at all. Deformation- Induced Injury of Alveolar Epithelial Cells Effect of Frequency, Duration, and Amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 162. pp 357-362, 2000.
105. Michael A. Matthay, and at all. Future Research Directions in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167, pp 1027-1035, 2003.
106. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308
107. Tremblay, L., F. Valenza, S. P. Ribeiro, J. Li, and A.S. Slutsky. 1997. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J. Clin. Invest.* 99:944-952.
108. Kawano, T., S. Mori, M. Cybulsky, R. Burger, A. Ballin, E. Cutz, and A.C. Bryan. 1987. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant depleted lung. *J. Appl. Physiol.* 62:27-33.
109. Parker, J. C., L.A. Hernandez. G. L. Longenecker, K, Peevy, and W. Jhonson. 1990. Lung edema caused by high peak inspiratory pressure in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142:321-328
110. Webb, HH., and D. F. Tiernay. 1974. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110:556-565.

111. Dreyfuss, D., and G. Saumon. 1993. Role of tidal volume, FRC, and endinspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148:1194-1203.
112. Crandall, E. D., and K.-J. Kim 1991. Alveolar epithelial barrier properties. In R. G. Crystal and J. B. West, editors. *The Lung: Scientific Foundations*. Raven Press. New York. 273-287
113. N. Vlahakis, J.C. Berrios, and R. D. Hubmayr. Biophysical Factors Leading to VILI. ;213-225
114. Hotchkiss JR, Blanch LL, Murias G, et al (2000) Effects of decreased respiratory frequency on ventilator induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 161:463-468
115. Frank JA, Gutierrez JA, Jones K, Allen L, Dobbs L, and Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-induced rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 242-249, 2002
116. Syrkin OL, Quinn DA, Moufarrej R, and Hales CA. N-acetylcysteine (NAC), an antioxidant, decreased lung neutrophil influx in a rat model of ventilator-induced lung injury (VILI). *FASEB J* 16: A410, 2002
117. Eyal FG, Hamm CR, Cooker-Flowers P, Stober M, and Parker JC. The neutralization of alveolar macrophages reduces barotrauma-induced lung injury. *FASEB J* 16:A410, 2002
118. James A. Frank, and at all. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: 1191-1198, 2006.
119. Jeffrey M Halter and at all. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Critical Care Vol 11 No 1*
120. Lucio A Pavone at all. Injurious mechanical ventilation in the normal lung causes a progressive pathologic change in dynamic alveolar mechanics. *Critical Care Vol 11 No 3*
121. Hideaki Imanaka, MD at all. Ventilator- Induced Lung Injury Is Associated with Neutrophil Infiltration, Macrophage Activation, and TGF- $\beta$ 1 mRNA Upregulation in Rat Lungs. *Anesth Analg* 2001;92:428-36.
122. Bshouty Z, Younes M (1992) Effect of breathing pattern and level of ventilation on pulmonary fluid filtration in dog lung. *Am Rev Respir Dis* 145:3672-3676
123. Dreyfuss, D., and G. Saumon. 1992. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 18:139-141
124. Dreyfuss, D. Soler P, G. Saumon. 1992. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol* 72:2081-2089

125. Dreyfuss, D. Basset G, Soler P, G. Saumon. 1985. Intermittent positive – pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132:880-884
126. Fidan H, Sahin O, Yavuz Y, Kilbas A, Cetinkaya Z: Caffeic acid phenethyl ester reduces mortality and sepsis-induced lung injury in rats: *Crit Care Med*. 2007 Oct 23
127. Yagmurca M, et al. Caffeic acid phenethyl ester as a protective agent against doxorubicin nephrotoxicity in rats. *Clinica Chimica Acta* 348 2004 27-34
128. Uz E, et al. The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitric oxide in rat kidneys subjected to method rexate: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Molecular and Cellular Biochemistry* 277:165-170, 2005.
129. Joseph D. DiRocco et al. Dynamic alveolar mechanics in four models of lung injury. *Intensive Care Med* (2006) 32:140-148
130. V. Marco Ranieri, MD et al. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*, July 7, 1999- Vol 281, No, 1
131. Didier Dreyfuss, et al. On the Physiologic and Clinical Relevance of Lung-borne Cytokines during Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167. pp 1467-1471, 2003
132. Hubert R. Wirtz et al. The effect of mechanical forces on lung functions. *Respiration Physiology* 119 (2000) 1-17.
133. Cheng KC, Zhang H, Lin CY, et al. Ventilation with negative airway pressure induces a cytokine response in isolated mouse lung. *Anesth Analg* 2002; 94:1557-1582
134. Veldhuizen RA, Slutsky AS, Joseph M, et al. Effects of mechanical ventilation of isolated mouse lungs on surfactant and inflammatory cytokines. *Eur Respir J* 2001; 17:488-494
135. Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, et al. Intratracheal anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol* 1999; 87:510-515
136. Kenneth E. Chapman et al. Cyclic Mechanical strain increases reactive oxygen species production in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289: L834-L-841, 2005.
137. Michael A. Matthay et al. Ventilatory – induced lung injury: in vivo and in vitro mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283: L678-L682, 2002.
138. Polly E. Parsons MD et al. Mediators and mechanisms of acute lung injury. *Clinics in Chest Medicine- Volume 21, Issue 3 (September 2000)*

139. Kenneth E. Chapman et al. Cyclic Mechanical strain increases reactive oxygen species production in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289: L834-L841, 2005.
140. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301-1308, 2000
141. Choudhury S, Wilson MR, Goddard ME, O'Dea KP, and Takata M, Mechanisms of early pulmonary neutrophil sequestration in ventilator- induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287: L902-L910, 2004.
142. Yeh LH, Park YJ, Hansalia RJ, Ahmed IS, Deshpande SS, Goldschmidt- Clermont PJ, Ironi K, and Alevriadou BR. Shear- induced tyrosine phosphorylation in endothelial cells requires Racl- dependent production of ROS. *Am J Physiol cell Physiol* 276: C838-C847, 1999.
143. D'Angio CT, LoMonaco MB, Johnston CJ, Reed CK, and Finkelstein JN. Differential roles for NF- $\kappa$ B in endotoxin and oxygen induction of interleukin-8 in the macrophage. *Am J Physiol Lung cell Moll Physiol* 286: L30-L36. 2004.
144. Matsushita H, Lee Kh K, and Tsao PS. Cyclic strain induces reactive oxygen species production via an endothelial NAD(P)H oxidase. *J Cell Biochem* 81. 99-106. 2001
145. Ali MH, Pearlstein DP, Mathieu CE, and Schumacker PT. Mitochondrial requirement for endothelial responses to cyclic strain: implications for mechanotransduction. *Am J Physiol Lung cell Moll Physiol* 287: L486-L496. 2004.
146. Frank JA, Gutierrez JA, Jones K, Allen L, Dobbs L, and Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid- induced rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 242-249, 2002
147. Caillaud C, Py G, Eydoux N, Legros P, Prefaut C, Mercier J. Antioxidants and mitochondrial respiration in lung, diaphragm and locomotor muscles: effect of exercise. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(9-10): 1292-9.
148. Efkân Uz, Faruk Öktem, H. Ramazan Yılmaz, Ertuğrul Uzar and Fehmi Özgüner. The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitric oxide in rat kidneys subjected of methotrexate: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Molecular and cellular Biochemistry* 277: 165-170, 2005.
149. Efkân Uz, Sadık Söğüt, Şemsettin Şahin, Ahmet Var, Hüseyin Özyurt, Mukaddes Güleç, Ömer Akyol. The protective role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on testicular tissue after testicular torsion and detorsion. *World J Urol* (2002) 20:264-270
150. H. Ramazan Yılmaz, Efkân Uz, Nezahat Yucel, Irfan Altuntaş, and Nurten Özçelik. Protective Effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Lipid Peroxidant and Antioxidant Enzymes in Diabetic Rat Liver. *J BIOCHEM MOLECULAR TOXICOLOGY* Volume 18, Number 4, 2004.

## 17. TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürem boyunca bizlere bilgi ve tecrübeleri ile ışık tutan başta Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oktay İMECİK'e, tezimi planlayan, yürüten ve bizleri Göğüs Hastalıkları içinde yeni gelişen Yoğun Bakım dalı hakkında bilgilendiren ve eğiten, asistanlığım bitmeden bu tecrübeden faydalanmama olanak sağlayan tez hocam Prof. Dr. Kürşat UZUN'a, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mecit SÜERDEM, Prof. Dr. Faruk ÖZER, Prof. Dr. Mehmet GÖK, Prof. Dr. Adil ZAMANİ ve diğer hocalarıma, biyokimyasal çalışmaları özveri ile planlayan ve bizzat yapan Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ'a ve yardımcısı Dr. Mustafa Kemal BAŞARALI'ya, patolojik incelemeyi yapan Yrd. Doç Dr. Hatice TOY'a, çalışmamız süresince her türlü imkanı sağlayan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi müdürü Prof. Dr. Hakkı GÖKBEL'e ve tüm hocalara, çalışmadaki cerrahi işlemleri yapan Veteriner Hekim Mehmet ÖZ'e, tüm kombassan, patoloji, biyokimya ve mikrobiyoloji personeline, teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca çalışmanın laboratuvar bölümünde, laboratuvarlarını açarak destek olan mikrobiyoloji bölüm başkanı Prof. Dr. İnci TUNCER'e, uzmanlık eğitimim süresince eğitimimiz için sonsuz sorularımızı sabırla cevaplayan Doç. Dr. Fikret KANAT'a, mesleki

tecrübeleri ile beraber desteğini her zaman hissettiren Yard. Doç.Dr. Şebnem YOSUNKAYA'ya ve Yard. Doç.Dr. Baykal TÜLEK'e, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıklarının tüm hemşire ve personeline, hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve beni her zaman destekleyen başta eşime, aileme ve bana her zaman moral kaynağı olan çocuklarıma sonsuz teşekkür ederim.