

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

**TAVŞANLARDA DUMAN İNHALASYONU İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL AKUT**  
**AKCİĞER HASARINDA DİMETHYLTHIOUREA**  
**TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr.Hasan KARA**

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

**KONYA 2009**

<b>İ.İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>II.1. Akciğer</b>	<b>3</b>
<b>II. 2. Akut Akciğer Yaralanması</b>	<b>4</b>
<b>II. 2. 1. Tanım</b>	<b>4</b>
<b>II. 2. 2. Epidemiyoloji</b>	<b>6</b>
<b>II. 2.3. ALİ/ARDS ile birlikte olan bazı predispozan durumlar</b>	<b>7</b>
<b>II. 2.4. İnsidans</b>	<b>7</b>
<b>II. 2.5. Etiyoloji</b>	<b>7</b>
<b>II. 2.6. Akut Akciğer Yaralanması Patofizyolojisi</b>	<b>8</b>
<b>II. 2.7. Klinik</b>	<b>12</b>
<b>II. 2.8. Ayırıcı Tanı</b>	<b>14</b>
<b>II. 2.9. Tedavi</b>	<b>15</b>
<b>II.2.9.1. Spesifik Tedavi</b>	<b>15</b>
<b>II.2.9.2. Destek Tedavisi</b>	<b>15</b>
<b>II. 2.10. Komplikasyonlar</b>	<b>17</b>
<b>II. 2.11. Prognoz</b>	<b>18</b>
<b>II. 3. Serbest radikaller ve Akut Akciğer Hasarındaki Rollerini</b>	<b>18</b>
<b>II.3.1. Serbest oksijen radikalleri (SOR)</b>	<b>18</b>
<b>II.3.2. Lipid peroksidasyonu</b>	<b>21</b>
<b>II. 3.3. Antioksidan savunma sistemleri</b>	<b>22</b>
<b>II. 3.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)</b>	<b>23</b>
<b>II. 3.3.2. Katalaz (CAT)</b>	<b>23</b>
<b>II.3.3.3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)</b>	<b>23</b>
<b>II. 3.3.4. Glutasyon redüktaz</b>	<b>24</b>
<b>II. 3.3.5. Mitokondriyal sitokrom oksidaz</b>	<b>24</b>
<b>II. 3.3.6. Vitamin C (Askorbik asit)</b>	<b>24</b>
<b>II. 3.3.7. Vitamin E (<math>\alpha</math>-tokoferol)</b>	<b>24</b>
<b>II. 3.3.8. Melatonin</b>	<b>25</b>
<b>II.3.3.9. Glutasyon (GSH)</b>	<b>25</b>
<b>II. 3.3.10. Dimethylthiourea(DMTU)</b>	<b>25</b>
<b>III. MATERYAL METOT</b>	<b>29</b>
<b>IV. BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>46</b>
<b>VI. ÖZET</b>	<b>52</b>
<b>VII. SUMMARY</b>	<b>53</b>
<b>VIII. KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
<b>IX. TEŞEKKÜR</b>	<b>60</b>

<b>ii. RESİMLER ŞEKİLLER VE TABLOLAR</b>		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1</b>	ALI ve ARDS için önerilen spesifik kriterler	<b>5</b>
<b>Tablo 2</b>	Lung Injury Score (LIS)	<b>14</b>
<b>Tablo 3</b>	Grupların plazma NO( $\mu$ M) ortalama değerleri	<b>33</b>
<b>Tablo 4</b>	Grupların plazma IL-6 (pg/ml) ortalama değerleri	<b>34</b>
<b>Tablo 5</b>	Grupların arteriyel kan PO <sub>2</sub> ortalama değerleri(mmHg)	<b>35</b>
<b>Tablo 6</b>	Grupların arteriyel kan SO <sub>2</sub> ortalama değerleri(%)	<b>35</b>
<b>Tablo 7</b>	Grupların arteriyel kan PCO <sub>2</sub> (8mmHg) ortalama değerleri	<b>36</b>
<b>Tablo 8</b>	Grupların arteriyel kan pH ortalama değerleri	<b>38</b>
<b>Tablo 9</b>	Grupların arteriyel kan HCO <sub>3</sub> ortalama değerleri	<b>36</b>
<b>Tablo 10</b>	Grupların arteriyel kan BE ortalama değerleri	<b>38</b>
<b>Tablo 11</b>	Grupların Üre ortalama değerleri	<b>39</b>
<b>Tablo 12</b>	Grupların Kreatinin ortalama değerleri	<b>40</b>
<b>Tablo 13</b>	Grupların ALT ortalama değerleri	<b>41</b>
<b>Tablo 14</b>	Grupların AST ortalama değerleri	<b>41</b>
<b>Tablo 15</b>	Grupların LDH ortalama değerleri	<b>42</b>
<b>Tablo 16</b>	Grupların CK-MB ortalama değerleri	<b>43</b>
<b>Tablo 17</b>	Grupların kardiyak Troponin ortalama değerleri	<b>44</b>
<b>Tablo 18</b>	Grupların WBC ortalama değerleri	<b>44</b>
<b>Şekil 1</b>	ARDS'de solunum yetmezliğinin patogenezi	<b>9</b>
<b>Şekil 2</b>	Akut akciğer hasarında NO'in rolü	<b>28</b>
<b>Resim 1</b>	ALI /ARDS'de radyolojik görünüm	<b>13</b>
<b>Resim 2-a</b>	Duman İnhalasyon Modeli	<b>32</b>
<b>Resim 2-b</b>	Duman İnhalasyon Modeli	<b>32</b>
<b>Resim 2-c</b>	Duman İnhalasyon Modeli	<b>32</b>
<b>Resim 2-d</b>	Duman İnhalasyon Modeli	<b>32</b>

### iii.KISALMALAR

<b>ALI</b>	Acute Lung İnjury
<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress syndrome
<b>BAL</b>	Bronkoalveolar lavaj
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>DMTU</b>	Dimethylthiourea
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleikasit
<b>ECMO</b>	Ekstracorporeal Membran oksijenizasyonu
<b>EDRF</b>	Endotel kaynaklı relaksasyon faktörü
<b>eNOS</b>	Endotel hücrelerinde bulunan yapısal nitrik oksit
<b>F<sub>IO2</sub></b>	Fraksiyone O <sub>2</sub>
<b>FRK</b>	Fonksiyonel rezidüel kapasite
<b>GSH</b>	Glutasyon
<b>GSH-Px</b>	Glutasyon peroksidaz
<b>GSH-Rd</b>	Glutasyon redüktaz
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Hidrojen peroksit
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IRV</b>	Inverse Ratio Ventilation
<b>iNOS</b>	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi
<b>LDH</b>	Laktik dehidrogenaz
<b>MDA</b>	Malondialdehid
<b>MODS</b>	Multiple organ dysfunction syndrome
<b>NIPPV</b>	İnvaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>NOX</b>	Nitrat- nitrit
<b>nNOS</b>	Nöronlarda gösterilen nöronal nitrik oksit sentaz
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	Süperoksit radikali
<b>OH<sup>-</sup></b>	Hidroksil radikali
<b>PCO<sub>2</sub></b>	Parsiyel karbondioksit basıncı
<b>PEEP</b>	Yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı
<b>PO<sub>2</sub></b>	Parsiyel oksijen basıncı
<b>SO<sub>2</sub></b>	Satürasyon
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>SOR</b>	Serbest oksijen radikalleri
<b>TGI</b>	Trakeal gaz insuflasyonu
<b>TNF</b>	Tümör nekroz factor
<b>VALI</b>	Ventilatöre bağlı akciğer zedelenmesi
<b>VT</b>	Tidal volüm
<b>V/Q</b>	Ventilasyon perfüzyon oranı

## I.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde çevresel felaketler veya yangınlar sonucu geniş çaplı yaralanmalar görülmektedir. Toksik ajanların inhalasyonuna bağlı gelişen solunum sisteminin akut akciğer hasarı, genellikle işyerinde kaza sonucu ortaya çıkan kimyasal maddelerin irritasyonu sonucunda veya yangın dumanlarının inhalasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.

1942'de Boston yangını, 491 kişinin ölümü ve yüzlerce kişinin hastanelere başvurusu ile sonuçlanmıştır. 2001'de New York Dünya Ticaret Merkezi'ne düzenlenen terörist saldırılardan sağ kurtulan felaketzedelerde en sık gelişen medikal sorun, inhalasyona bağlı akciğer hasarı olmuştur.

Hekimlerin akut inhalasyon hasarının mekanizmalarını, özelliklerini, tedavisini ve korunma yöntemlerini bilmeleri gerekir. Böylece yangın, çevresel felaket ve terör olayları sonucu duman inhalasyonuna bağlı akut akciğer hasarının önlenmesinde bireysel olarak yardımcı olabilirler ve bu tür yaralanmaları önlemeye yönelik çalışmalara katılabilirler.

**ALI (Acute Lung Injury – Akut Akciğer Hasarı) ve ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome- Akut Gelişen Sıkıntılı Solunum Sendromu); orta derecede pulmoner fonksiyon bozukluğundan başlayarak artarak ilerleyen ve sonuçta ölümcül akciğer yetmezliğine kadar giden bir klinik seyir izleyen, yoğun bakımda sıklıkla karşılaşılan, kötü prognozlu bir hastalıktır (1).**

Son zamanlarda kaydedilen ilerlemeler sayesinde akut akciğer hasarının patofizyolojisi daha iyi anlaşılabilir hale gelmiştir. **Akut akciğer hasarı; alveolo- kapiller membran geçirgenliğinde artma, diffüz alveolar hasar ve proteinden zengin sıvının birikimine bağlı alveolar ödem ile karakterize bir sendromdur.** Bu patolojik değişiklikler ciddi hipoksemi ve pulmoner kompliansta azalmayı da içeren çeşitli fizyolojik değişikliklerle birlikte (2).

Hafif derecede ALI, nonkardiyojenik ödem; orta derecede ALI, erken ARDS; ağır ALI de geç ARDS olarak kabul edilir. ALI ve ARDS giderek daha iyi tanınmaktadır. Tanı ve tedavi kriterleri merkezler arasında değişiklik göstermesine rağmen, merkezlerin ortak tedavi protokollerinde, predispozan faktörlerin erken tanınip, nedene yönelik tedavi uygulanması önerilmektedir. Ana amaç ek akciğer hasarı yaratmadan alveolar oksijenasyonun artırılması olmaktadır.

Son yapılan çalışmalar ARDS'nin dünya çapında görülme sıklığının 3-8/100.000 olarak bildirmektedir. Mortalitesi yüksek olup % 20'den % 83 'e kadar değişmektedir. Akut akciğer hasarı (ALI) sıklığı giderek artan karmaşık patofizyolojik olayların olduğu bir klinik durumdur. Akut akciğer yaralanmasının en ileri safhası olan ARDS yüksek mortalitesi ve morbiditesi nedeniyle (% 20-50) yoğun bakım ünitelerinde hızlı ve etkili tedavi gerektirir (3).

Bilindiđi gibi sistemik inflamatuvar cevap sendromunun en önemli komplikasyonlarından biri de ARDS'dir. Bu nedenle özellikle SIRS'e odaklanan çalışmalar mortalite ve morbidite oranlarının dūřmesine neden olacaktır (4).

Akut akciğer hasarı için spesifik bir tedavi yöntemi yoktur, birçok yeni tedavi yöntemi denenmiş, fakat tatmin edici bir sonuç elde edilememiştir. Günümüzde de ALI/ARDS'nin tam olarak tedavi edilmesi mümkün olmadığından, tedavi semptomatik ve destekleyici olmaktan ileri gidememiştir. ALI/ARDS'si olan hastalarda sıklıkla mekanik ventilasyon gereklidir. ALI/ARDS'de ventilasyon stratejileri arasında en tercih edilenler; akciğer koruyucu ventilasyon, permisif hiperkapni, optimal PEEP uygulaması ve pron pozisyonudur. Ekstrakorporyal yaşam desteği, yüksek frekanslı ventilasyon, likit ventilasyon ve farmakolojik tedavi standart tedaviye girmemekle beraber bazı araştırmalarda, klinik sonuçlar üzerine umut verici olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı sağlıklı tavşanlarda duman inhalasyonu ile oluşturulan akut akciğer hasarında güçlü bir antioksidan ajan olan Dimethylthiourea (DMTU)'nun etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla DMTU'nun akut akciğer yaralanmasında koruyucu ve tedavi edici rolünü biyokimya, hemogram, kan gazı, nitrik oksit düzeylerini ölçerek ve histopatolojik yönden değerlendirdik.

## II. GENEL BİLGİLER

### II.1. Akciğer

Solunum sisteminin primer fonksiyonu gaz değişimidir. Bu işlem iki temel komponente ayrılır:

- a. Terminal hava yolları ile atmosfer arasında gaz akımı,
- b. Gazların terminal akciğer bölgeleri ve pulmoner kapiller arasında difüzyonu.

Solunum, birçok organın ve sistemin koordineli bir şekilde çalışmasını gerektiren karmaşık bir olaydır ve bu sistemlerden herhangi birinde ortaya çıkan patoloji solunum yetmezliğine neden olabilir.

Normal bir solunum için öncelikle beyinde (medulla ve ponsdaki) solunum merkezinin normal işlev görüyor olması gerekir. Buradan çıkan solunum uyarısı periferik sinirler aracılığı ile diyafram gibi efektör organlara iletilir. Diyaframı, interkostal ve abdominal kasları innerve eden sinirler medulla spinalisten çıktığı için, medulla spinalis lezyonları da solunumu etkileyecektir.

Nöromusküler kavşakta problem olması veya solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olan problemler söz konusu ise, diğer tüm sistemler normal olsa da solunum yetmezliği gelişebilecektir. Buraya kadar söz edilen sistemler solunumun pompa fonksiyonunun yani ventilasyonun, normal bir şekilde gerçekleşebilmesi için gerekli olan oluşumlardır. Bunlardan birinde ortaya çıkan patoloji hipoventilasyona ve daha çok hiperkapnik solunum yetmezliğine neden olur.

Solunumun diğer önemli bir komponenti ise akciğerler; yani hava yolları ve alveoller asinüslerdir. Hava yollarında daralma (Astım ve KOAH'da olduğu gibi), gaz değişim ünitelerinin kollabe olması (Atelektazi), alveollerin sıvı ile dolu olması (pnömoni, sol kalp yetmezliği , ARDS gibi) akciğer yetmezliği ve hipoksemik solunum yetmezliğine neden olur.

Normal koşullarda solunumun inspiryum fazı aktif, ekspiryum fazı ise pasiftir. İspiryumun en önemli kası diyafram olup C3-5 düzeyinden çıkan N.Frenikus tarafından innerve edilir. İspiryumda tidal volümün %70'inden diyafram sorumludur. Gaz alış verişi trakeanın son 7 dallanma bölgesinden itibaren başlamaktadır. Alveollerin toplam yüzey alanı 11.800 cm karedir. Alveoller, kapillerlerle sarılmıştır. Çoğu alanda hava ile kan arasında alveol epiteli ve kapiller endoteli vardır. Kapillerle temas eden alveol yüzey alanı 70 metrekaredir. İnsanda 300 milyon alveol vardır.

Alveol duvarında Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tür epitel hücre vardır. Tip 1 epitel hücreleri uzun stoplazmik uzantılara sahip yassı hücrelerdir. Tip 2 hücreler daha kalındır ve çok sayıda lameller inklüzyon cisimcikleri içerir. Tip 2 hücreler surfaktan salgılar.

Surfaktan lipit ve protein yapıdadır. Surfaktan, hem alveolün kollabe olmasını, hem de alveole sıvı geçişini önler. Alveollerdeki düşük yüzey gerilimi surfaktana bağlıdır.

Surfaktan eksikliği bebeklerde hyalin membran hastalığına neden olur. Hyalin membran hastalığında surfaktanı yerine koyma tedavisi hastalığın şiddetini azaltır, ancak kronik hastalık gelişmesini engellemez. Glukokortikoid hormonlar surfaktan yapımını artırır.

Akciğer damarlarında dolaşan kan hacmi 1 litre kadardır. Bunun 100 mililitreden az kısmı ise kapiller dolaşımında bulunmaktadır. Bir eritrositin kapillerden geçişi istirahat halinde yaklaşık 0.75 sn iken, egzersizde 0.3 sn kadardır.

Akciğer kapillerlerindeki onkotik basınç 25 mmHg'dir. Akciğer kapiller basıncı 10 mmHg'dir. Akciğer kapiller basıncı 25 mmHg'yı geçerse ödem oluşur.

Pulmoner alveoler makrofajlar etkin fagositoz yapar. Makrofajlar hava yolu ile gelen bakteri ve diğer tanecikleri fagosite eder, aynı zamanda alınan antijenleri bağışıklık sisteminin yok etmesi için uygun duruma getirir. Makrofajlar dumandaki maddeleri büyük miktarda aldığı takdirde, hücre içi lizozomal ürünler de hücre dışı alana salgılanır. Salgılanan lizozomal ürünler de akciğerde doku hasarına sebep olur.

Solunum yolu epitel kirpikleri mukus ile kaplıdır ve dakikada 1000-1500 eşgüdümlü titreşimle vurma hareketi yapar. Solunum yolu epitel kirpiklerinin hareketi, akciğerdeki taneciklerin 16 mm/dakikalık bir hızla dışarı atılmasını sağlar. Kirpik hareket bozukluğu doğumsal olabileceği gibi, hava kirliliği sonucu da oluşabilir.

Sağlıklı bir kişi istirahat halinde dakikada 12-15 defa soluk alır ve dakikada 6-8 litre hava alır, verir. Her bir solukta 500 mililitre hava alınır. Anatomik ölü boşluk nedeni ile her bir solunum ile akciğerlere alınan 500 ml havanın yalnızca 350 ml'sinde gaz değişimi yapılmaktadır. Soluk alıp verme esnasında dakikada 250 mililitre oksijen bedene alınır, 200 mililitre CO<sub>2</sub> dışarı atılır (5).

## **II. 2. Akut Akciğer Yaralanması**

### **II. 2. 1. Tanım**

ARDS ALI nin en ileri safhasıdır ve ilk olarak I. Dünya Savaşı sırasında “**şok akciğeri**” olarak tanımlanmıştır. Zamanla kardiyojenik kökenli olmayan pulmoner ödem, yaş akciğer sendromu, pompa akciğeri gibi pek çok isimle nitelendirilmiştir (1). Ausbaugh ve arkadaşları ilk olarak 1967'de hastalığı “acute respiratory distress in adult” olarak tarif etmişlerdir (6). ARDS'de akciğere direk veya indirek bir etki ile gelişen pulmoner kapiller endoteli hasarı ve alveol epitelinin fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Akut solunum sıkıntısı; radyolojik olarak iki taraflı yaygın pulmoner infiltrasyon, kompliyansa azalma, solunum işinde artma, pulmoner hipertansiyon, pulmoner konjesyon ve oksijen transportunda bozulma ile karakterizedir (7,8).

Pety ve arkadaşları bu sendromun sadece yetişkinlerde görüldüğünü belirtip, ismini adult respiratory distress sendromu olarak değiştirmişlerdir (9). Bu sendrom, tüm yaş gruplarında

görüldüğünden dolayı 1994 yılında toplanan Avrupa-Amerika konsensus toplantısında adı yeniden “Acute Respiratory Distress Syndrom”(ARDS) olarak değiştirildi.

**1994 yılından itibaren ARDS; akut başlangıçlı, akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon, oksijen tedavisine dirençli hipoksi ve akciğer kompliyansında düşme ile beraber seyreden akciğer ödemi ( kalp yetmezliğine bağlı olmaksızın oluşan akciğer ödemi ) ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır.**

Yine bu toplantıda hem ALI, hemde ARDS için tanı kriterleri belirlenmiştir. Bunlar;

1-Akut başlangıçlı olacak ( 6-72 saat )

2-Pulmonary capiller wedge basıncı 18 mmHg altında olacak veya klinik olarak sol atrial hipertansiyon bulguları olmayacak.

3-Akciğer grafisinde bilateral yaygın pnömonik gölgelenme olacak

4-PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> oranı (PEEP seviyesi dikkate alınmaksızın) ALI de 300 , ARDS de 200’ün altında

olması olarak tanımlanmıştır (Tablo 1.) (10).

ARDS de ise ilk 3 kriter aynı iken ALI den tek farkı PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>oranının 200’ün altında olmasıdır.

**Tablo 1: ALI ve ARDS için önerilen spesifik kriterler.**

	<b>Zamanlama</b>	<b>Oksijenasyon</b>	<b>Radyoloji</b>	<b>Wedge basıncı</b>
<b>ALI Kriteri</b>	Akut	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <300 mmHg (PEEP düzeyi ne olursa olsun)	Bilateral infiltratlar	<18 veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok
<b>ARDS Kriteri</b>	Akut	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <200 mmHg (PEEP düzeyi ne olursa olsun)	Bilateral infiltratlar	<18 veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok

Bu tanıma göre ALI, ARDS’nin erken safhası olarak gös t e r i l m e k t e d i r. Bu durumun iki avantajı olabilir. Erken safhada elde edilen laboratuvar ve biyokimyal sonuçlar, ARDS’nin erken ve daha az şiddette olan safhasında (ALI) tanınmasını sağlar. Bu sayede tedaviye de erken başlanması, başarı şansını arttırabilir. ALI, vasküler geçirgenlik artışıyla seyreden akut ve yaygın akciğer enflamasyonudur, ancak ALI her zaman ARDS’ye dönüşmez.

**ARDS tanımı ALI ile hemen hemen benzer olup en önemli farkı hipokseminin daha derin olmasıdır (PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 200 mmHg veya altındadır) (11).** ARDS masif inflamatuvar cevap ile birlikte sitokinetik mediatörlerin oluşturduğu alveoler kayıp, interstisyel ödem ve proliferatif fibrozu

içerir (13).Teorik olan bu bilgiler yanında, ALI'nin her zaman ARDS'ye dönüşmesi beklenemez. Böylelikle tüm ARDS hastalarında ALI varken, ALI hastalarında ARDS yoktur.Ancak her ARDS'li hasta ALI üzerinden bu noktaya gelmiştir. Bu nedenle ALI ve ARDS'yi ayrı birer sendrom olarak düşünerek tedavi etmek gerekir(1).

Sonuç olarak ARDS tek bir hastalık değil, fizyolojik bir sendromdur ve tanısı fizyolojik kriterler üzerine kurulmuştur. Bu kriterler son yirmi yılda bir çok değişiklik göstermiştir (12).

Günümüzde oksijenasyonun düzeltilmesi için mekanik ventilasyon uygulamalarında “akciğer koruyucu ventilasyon” stratejisi tercih edilmektedir. Bunun yanında farmakolojik ve antienflamatuar tedavi ile inflamasyonun şiddetinin azaltılmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

Standard destekleyici tedavi olarak; predispozan faktörlerin tedavisi, sıvı tedavisi (hemodinamik destek tedavisi) ve beslenme yer almaktadır.

ARDS tedavi hedefleri arasında ventilatörle ilişkili pnömoni, barotravma, çoklu organ yetmezliği (multiple organ dysfunction syndrome = MODS) ve venöz tromboz gibi komplikasyonların önlenmesi de mevcuttur.

Serbest oksijen radikalleri (SOR) akut akciğer hasarının meydana gelmesindeki en önemli mediatörlerdir. Hücre hasarı; aktive nötrofiller, makrofajlar ve pulmoner endotel hücreler tarafından salınan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu DNA kırılmaları, lipid peroksidasyonu aracılığı ile meydana gelir. ALI/ARDS hastalarında Glutasyon gibi doğal yoldan oluşan antioksidanlar azalır. Bunları eksojen yol ile temin etmek yararlı bir tedavi seçeneği oluşturabilir düşüncesi ile yeni çalışmalar yapılmaktadır.

ALI/ARDS hastalarının yalnızca bir bölümünün solunum yetersizliği ve hipoksi nedeniyle kaybedildiği, daha büyük bir bölümünün ise ölüm sebebinin çoklu organ yetersizliği olduğu ve bu nedenle de monitörizasyonda solunum ile ilgili parametreler izlenirken, diğer organ fonksiyonlarının da yakından takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

## **II. 2. 2. Epidemiyoloji**

Akut akciğer yaralanması çok sık karşılaşılan bir sağlık problemidir. ARDS'nin ilk tanım çalışmaları 1980'lerde başlamıştır. 1994 yılına gelindiğinde Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği ALI ile ARDS'yi birbirinden ayırmaya karar vermişlerdir. (10)

1994 ve 1998 yıllarında varılan konsensus tanımları sonucunda, ALI insidansının 18-64/100,000 olduğu gösterilmiştir. ALI vakalarının yaklaşık % 70'i ARDS'ye ilerlediğinden dolayı, ARDS insidansı da 12-45/100,000 bulunmuştur. ABD'de yıllık ARDS vaka sayısı yaklaşık 25,000- 90,000 kadardır. Yoğun bakıma kabul edilen hastaların % 7'sini ALI ve ARDS'li hastalar oluşturur (19).

ALI ve ARDS hastalarının yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin uzun olması (yüksek hasta maliyetleri,uzun süreli yatmaya bağlı gelişen yoğun bakım komplikasyonları,iş gücü kayıpları), yapılan tüm çalışmalara rağmen mortalitelerinin yüksek olması nedeniyle gündemde kalmasını sağlamaktadır. ALI'ye bağlı ölümlerin çoğu, başlangıçtan itibaren 2-3 hafta içinde olur. Daha erken dönemde meydana gelen ölümlerin sebebi ise, ARDS'ye gidiş ve/veya altta yatan primer hastalıkla ilgili olabilir. Tedavi edilerek yoğun bakımdan çıkarılan hastaların çoğu normal yaşamlarına döner. Hastaların akciğer fonksiyon testlerinin düzelmesi için 3-6 aylık bir süreye ihtiyaçları vardır. Taburcu olan hastalardaki akciğer fonksiyon testleri ve egzersiz toleransı, ARDS'nin şiddetine ve primer hastalığın ağırlığına bağlı olarak zamanla düzelebilir.

Hastanelerdeki ALI ve ARDS insidansı, coğrafik özelliklere, acil servisteki teşhis zamanına, yoğun bakımdaki yatak sayısına, teknik donanım ve yapılan yeni tedavi modalitelerine (transplantasyon gibi) göre değişebilmektedir.

**II. 2.3. ALİ/ARDS ile birlikte olan bazı predispozan durumlar;** Sepsis (%60-70), travma, yaygın pulmoner enfeksiyon, mide içeriğinin aspirasyonu, kronik karaciğer hastalığı, non-pulmoner organ disfonksiyonu, alkolizm, eşlik eden kanser, immünoşüpresyon, ileri yaş ve genetik yatkınlık, ARDS hastalarında mortalite ve morbiditeyi artırıcı faktörler olarak sayılabilir (14-15). Tanıdan sonraki ilk hafta içinde pulmoner fonksiyonların iyiye gitmemesi negatif prognostik bir faktördür (16). Şok, travma, sepsis, pankreatit gibi hastalıklarda kompleman 5a (C5a), lökotrien, plazminojen aktivatörü, kinin, makrofaj degranülasyonu ve endotel hasarı gibi etkenler akciğerde nötrofil birikimine neden olur. Nötrofilin akciğerde parçalanmasıyla salınan proteaz, trombosit aktive edici faktör, serbest oksijen radikali ve araziidonik asit metabolitleri ise kapiller hasara yol açar (17).

#### **II. 2.4. İnsidans**

Akut solunum yetmezliği insidansı 70-140/100000 olarak ifade edilmektedir (1,18).Konsensus tanımlarına göre ALI insidansı 18-64/100.000; ALI vakalarının yaklaşık % 70'i ARDS'ye ilerlediği için, ARDS insidansı da 12-45/100.000 civarındadır. Yıllık ARDS vaka sayısı yaklaşık 25,000- 90,000 kadardır. ALI ve ARDS li hastalar yoğun bakıma kabul edilen hastaların % 7 sini oluşturur (19).

#### **II. 2.5. Etiyoloji**

Hastanede yatan hastalarda en önemli ALI/ARDS sebebi, sepsis sendromudur. Nazokomial pnömoniler sık neden olabilir. Hastane dışında en sık neden enfeksiyöz pnömonidir. Gastrik muhtevanın aspirasyonu ARDS'nin diğer yaygın bir nedenidir. Ağır travma ve yüz yanıkları sıklıkla ARDS gelişmesine yol açar. Birçok ilacın yüksek doz kullanımı sonucunda da gelişebilir. Radyolojik kontrast maddeler, hassas kişilerde ARDS'yi provake edebilir. Kan ürünlerinin transfüzyonu

sırasında veya hemen sonra akut akciğer hasarına neden olabilir. Kesin akciğer hasarı için tek bir spesifik neden bulunmaz. Birçok presipite eden faktör aynı anda olaya karışır.

ALI/ARDS etiyojisini direkt ve indirekt pulmoner etkilenme olmak üzere iki grupta inceleyebiliriz (1)

**A-Direkt Pulmoner Etkilenmeler:**

- a- Duman ,toksik kimyasal gaz inhalasyonları,
- b-Gastrik asit aspirasyonu,
- c-Oksijen toksisitesi
- d-Suda boğulma
- e-İlaclar veya kimyasal maddeler:eroin,salisilatlar,
- f-Yaygın pulmoner infeksiyonlar
- g-Pulmoner emboli
- h-Pulmoner kontüzyon
- ı-SARS

**B-İndirekt Pulmoner Etkilenmeler:**

- a-Sepsis
- b-Multipl travma
- c- Pankreatit
- d-Üremi
- e-Aşırı kan transfüzyonu
- f-Kardiopulmoner by pas
- h-Dissemine intravasküler koagülasyon
- ı-Hipertermi
- i-Uzayan hipotansiyon
- h-Yüksek irtifa

**II. 2.6. Akut Akciğer Yaralanması Patofizyolojisi**

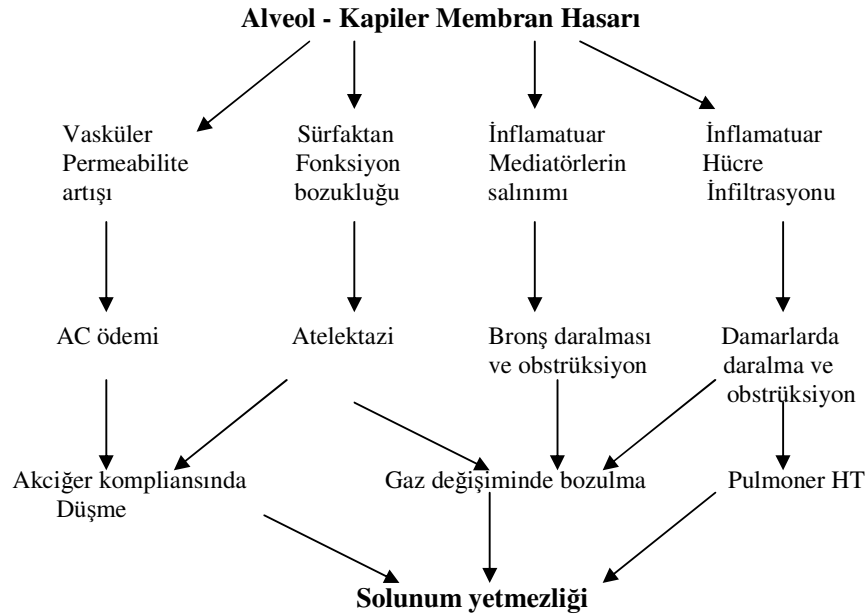
ALI/ARDS; alveolar epitelin artmış permeabilitesi nedeni ile oluşan nonkardiyojenik pulmoner ödem ve kollajen birikimi ile beraber seyreden fibroproliferasyondan kaynaklanmaktadır.

Pulmoner aspirasyon, toksik gaz inhalasyonu gibi lokalize olaylar ya da pankreatit, sepsis gibi sistemik olayların tetiklemesi ile vücuttaki inflamatuvar yanıt aktive olur. Bunun sonucunda inflamatuvar mediatörlerin sistemik dolaşıma salınmasının ardından diffüz alveolar hasar oluşur. Normal alveol yapısı bozularak, Tip I alveolar epitel hücreleri Tip II ile yer değiştirir, pulmoner kapiller hasar oluşur, kollajen birikimi, eksudatif pulmoner ödem, hyalin membran oluşumu ve inflamatuvar hücre birikimi olur. Tip II alveolar hücrelerin zedelenmesiyle sürfaktanın yapımı azalır.

Tip II alveolar hücreler proliferer olur ve Tip I alveolar hücrelere dönüşür. Fibroblastlar önce interstisyel, daha sonra alveolar alanda birikir. Bozulmuş kapiller permeabilite nedeni ile sıvı ve proteinler kapillerlerden sızarak interstisyumu ve alveollerin içini doldurur. Bunun yanında alveoldeki ödemi yok edecek savunma sistemleri de bozulmuştur. Bu dönemde surfaktana bağlanan proteinler de belirgin şekilde azalır. Bu durum surfaktan fonksiyonunun azalmasına, ya da inhibisyonuna neden olur. Bunun sonucunda yüzey gerilimi artarak, alveol stabilitesini bozar ve atelektaziler gelişir.

ARDS' de surfaktan bileşimindeki değişiklikler sonucunda, kapiller, alveoler ve interstisyel bölgelerdeki sıvıda dağılım bozuklukları meydana gelir. Surfaktan fonksiyonunun inhibisyonu sonucunda da, alveol yüzey gerilimi artışı, interstisyel ve perivasküler basınçların düşüşü görülür. Platelet, fibrin, trombüs birikimi sonucunda organizasyon ve fibrosis gelişir. Alveol zedelenmesi ve interstisyel kalınlaşma ile gaz değişimi azalır. Bu durum ARDS'deki hipoksi ve ventilator bağımlılığına olumsuz etki eder (Tablo2).

Şekil 1 :ARDS'de solunum yetmezliğinin patogenezi



ALİ ve ARDS'de akut akciğer hasarında rol oynayan mediatörler; nötrofiller, lenfositler, sitokinler, prostaglandinler, LT (lökotrien), IG (immünglobulin), IL (interlökin), PAF (platelet aktive edici faktör), TNF (tümör nekrotizan faktör), trombosit, koagulasyon faktörleri, adezyon molekülleri, eksojen mediatörler, endotoksin, bakteri ve mantarların diğer ürünleri, oksijen radikalleri, proteolitik

ve elastolitik enzimler, kompleman komponentleridir. Enflamatuar yanıtın temel komponenti nötrofillerdir. Temel mediatör ise nötrofil aktivasyonuna ve nötrofillerin endotele yapışmasını tetikleyen TNF'dir. Nötrofillerin ARDS gelişimindeki önemleri bilinmekle beraber, nötropeniklerde de ARDS gelişebilmektedir. Nötropeniklerde etyolojik neden enfeksiyon da olsa akciğer biopsisinde pnömoni ve nötrofil infiltrasyonu olmaksızın diffüz alveoler hasar görülmesi, hastalığın gelişiminde nötrofile ilgili olmayan mekanizmaların da devrede olduğunu gösterir. ARDS' nin erken döneminde TNF-alfa sentezi sonrasında IL-1 ve IL-8 düzeylerinde artış olduğu bilinmektedir. Bu enzimler ALI/ARDS ile ilgili doku hasarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır (20).

Özellikle Interlökin-8 başta olmak üzere interlökinler nötrofil aktivasyonuna yol açarlar. Nötrofiller aktive olunca degranüle olurlar ve proteazların, reaktif oksijen radikallerinin ve lökotrienlerin salınımına yol açarlar. Sitokinler; aynı zamanda sağlıklı alveol yapısını korumak ve sağlıklı kapiller permeabiliteyi sağlamak için **elastin** gibi inflamatuvar faktörleri açığa çıkarırlar. ARDS hastalarında ancak alveollerin normal fonksiyonlarını kazanmaları ile klinik olarak düzelmeye sağlanabilir.

ALI ve ARDS hastalarında koagülasyon ve kompleman sistemleri de aktive olarak koagülasyonda artış ve fibrinolizde azalma meydana getirirler. ALI /ARDS'de meydana gelen endotel hasarı, kapiller sızıntıya neden olarak pulmoner mikrosirkülasyon bozukluklarına yol açarak non-kardiyojenik pulmoner ödeme neden olur. Bu inflamatuvar yanıtın sonucu ise solunum yetmezliği, sistemik oksijenasyonda bozulma ve ölümdür (21,22).

ALI/ARDS değişik derecelerde bir arada olabilen 3 faza ayrılır;

**1.Akut-Eksüdatif Faz:** Bu dönemde hızlı başlangıçlı solunum yetmezliği ve refrakter hipoksemi mevcuttur. Bu dönem radyolojik açıdan kardiyojenik akciğer ödeminden ayırt edilemez. Bilateral infiltrasyonlar yama şeklinde veya asimetriktir. Tabloya pulmoner effüzyon da eşlik edebilir. Bilgisayarlı tomografide alveolar konsolidasyon ve atelektazik bölgeler daha sıktır, fakat bu dönemde inflamasyonun tüm akciğerde yaygın olduğu BAL ile gösterilmiştir.

Akut-eksüdatif faz, ARDS'nin başlangıcından sonraki ilk 7 günde gelişir. Bu dönemde inflamatuvar hücre artışı ile hızla direkt alveolar hasar, epitel bariyer kaybı, proteinden zengin interstisyel intraalveolar ödem, hemoraji görülür. Tip I pnömositler ve endotel hücrelerinde harabiyet, nekroz gelişir. Hyalen membranlar, trombosit-fibrin trombüsleri ve kapillerlerde artmış megakaryositler de bu ciddi inflamasyon tablosunu tamamlayan elemanlardır.

**2. Fibroproliferatif Faz:** Bu dönemde pulmoner kompliyansda belirgin bir düşme ve alveolar ölü boşlukta artış görülür. Bu dönemde pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğine gidiş vardır. Akciğer grafisinde fibrozis ile uyumlu lineer opasiteler ve pnömotoraks görülebilir. Akciğer tomografisinde ise diffüz interstisyel opasiteler ve büller görülebilir.

Fibroproliferatif faz, ilk hasardan 7-10 gün sonra başlar, 3-4 hafta içinde ise akciğerde aşırı kollajen ve matriks birikmesi ile yeniden yapılanma başlar. Bu dönemde kollajenöz fibrozis, gerilme bronşektazisi, mural fibrozis ve mediyal hipertrofi sonucu arter yapısında bozulma ortaya çıkar. İnterstisyel fibroblast reaksiyonu sonucu debris ve fibrinle dolu alveoller, eksüdanın organizasyonu ile lüminal organize fibrozis gelişir. Bu dönemde oluşan kronik inflamasyonla beraber parankimal nekroz, Tip 2 pnömosit hiperplazisi, kapillerlerde azalma, intralüminal tromboz, tıkaçıcı endarterit ve makrotrombüsler de görülür. Bütün bu olayların sonucunda da persistan hipoksemi, hiperkarbi, fibrozisin indüklediği alveolit, pulmoner kompliansın biraz daha azalması, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğine gidiş bulguları ortaya çıkar.

**3.Rezolüsyon Fazı:** Bu dönemde hipoksemide belirgin bir düzelme, pulmoner kompliansda iyileşme ve radyografik bulgularda düzelme görülür (23). Hastalığın seyri sırasında ALİ/ARDS'ye bakteriyel veya fungal pnomoni eklenebilir; yüksek FiO<sub>2</sub> (inspire edilen oksijen fraksiyonu), mekanik ventilasyona bağlı yüksek tidal volüm (TV), yüksek havayolu basıncı da pulmoner ödemin kötüleşmesine ve fibrosis gelişmesine katkıda bulunabilir.

ARDS'de respiratuar sistem kompliyansı azalmış, havayolu basıncı artmıştır. Respiratuar sistem kompliyansının azalmasının sebepleri; interstisyel pulmoner ödem, akciğer ünitelerinin kollabe olması, havayolu obstrüksiyonu, alveolar surfaktanın inaktivasyonu olarak sayılabilir.

Bazı akciğer alanları yoğun hasarlı ve bütün olarak havasız, kollabe olmuştur. Bazı akciğer alanları yarı hasarlı, yani açılabilir durumdadır. Tedavideki hedef, bu alanları açarak hava değişimine katılmasını sağlamaktır. Bazı akciğer alanları ise tamamen hasarsızdır, bu alanlar tüm hava değişiminden sorumludur. Tamamen normal alanların fazla distansiyonu da kompliyansın düşmesinde oldukça etkili bir rol oynar.

ARDS'de meydana gelen bronkovasküler ödem ve inflamatuvar mediatörlerin yol açtığı bronkokonstrüksiyon sayesinde havayolu basıncı artmaktadır. Akciğerin bozulmuş yapısının bir sonucu olarak ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu ortaya çıkar ve oksijenasyonda akut bozulma olarak kliniğe yansır (22).

Akciğerdeki diffüz alveolar hasar, haftalar ya da aylar içinde çok az hasarlı veya hiç hasarsız olarak iyileşir, ya da orta veya ciddi pulmoner fibrozis ile sonuçlanır. Fibrozis, fibroblastların aktivasyonu sonucu meydana gelir. Kronik akciğer hasarının sorumluları arasında; fibroblast proliferasyonu, oksijen toksisitesi, hipoksemi tedavisinde kullanılan yüksek FiO<sub>2</sub>, yüksek tidal

volüm (TV), yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP, positive end expiratory pressure), yüksek havayolu basıncı nedeni ile akciğerlerin aşırı distansiyonu sayılabilir.

Kronik süreçte alveollarda ve interstisyumda biriken kollajen normal akciğer dokusunu bozarak restriktif akciğer hasarı oluşumuna, eksersiz kapasitesinin düşmesine, kalıcı hipoksemiye neden olur

## **II. 2.7. Klinik:**

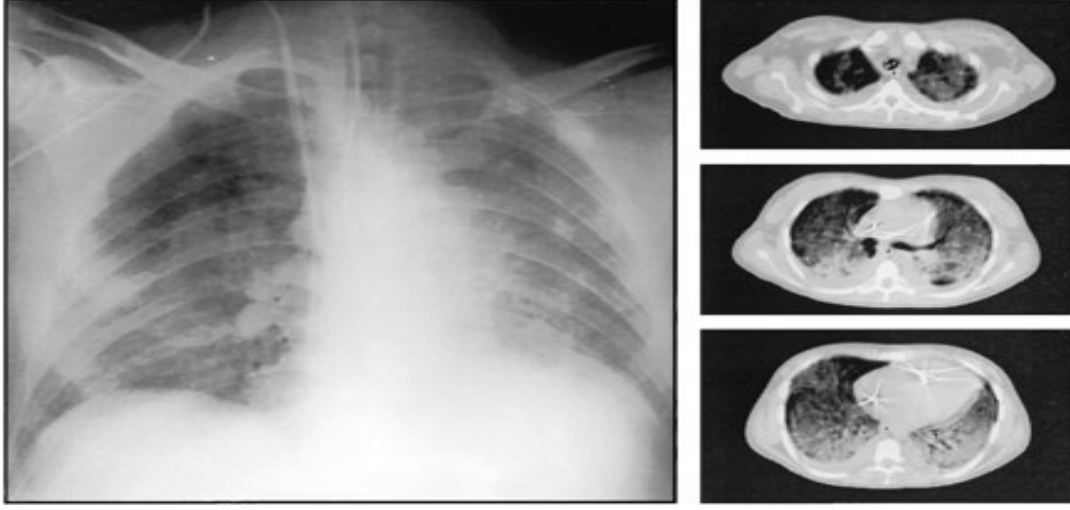
ALİ/ARDS'de genellikle akut ve ağır hastalığa işaret eden bir klinik tablo söz konusudur. Altta yatan hastalığa ait bulgulara ilave olarak tabloya, ağır akciğer hasarı ve diğer organ yetmezliği eşlik eder. Hastalık genellikle 12-48 saatte gelişir, nadiren 5 günü bulabilir. Klinik tablo yetmezlikteki organ sayısına ve hastalığın şiddetine göre değişir. Derin hipoksemi, nefes darlığı, takipne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı ile seyreden ağır solunum sıkıntısı, anksiyete ve ajitasyon klinik tabloya hakimdir. Fizik muayenede siyanoz ve takipne çok belirgindir. Oskültasyonda raller duyulabilir. Bunun yanında altta yatan pankreatit, sepsis gibi hastalıklara bağlı karın ağrısı, şok, oligüri, anüri, kanama diyatezi gibi bulgular saptanabilir.

ARDS'de laboratuvar bulguları karakteristik olmayıp, altta yatan hastalığa bağlıdır ve sık olarak beraberinde ateş ve lökositöz görülür. Arter kan gazları tanıda ve takipte oldukça yararlıdır. Kan gazlarında hipoksemi mevcuttur. Yüksek fraksiyonlu oksijen tedavisine rağmen, alınan ikinci kan gazında da hipoksemimin düzelmemesi fizyolojik şant varlığını gösterir ve ALİ/ARDS'yi düşündürür. Abdominal sepsis gibi sekonder ARDS'de altta yatan hastalığa bağlı metabolik değişiklikleri de takip etme imkanı verir. Başlangıçta takipneye bağlı solunumsal alkaloz görülse de bu daha sonra yerini solunumsal asidoza bırakır. Altta yatan hastalık, artmış metabolik CO<sub>2</sub> yapımı ve yetersiz ventilasyon pCO<sub>2</sub>'de artışa sebep olabilir. Sonuçta doku hipoksisi ve artmış solunum işine bağlı olarak metabolik asidoz gelişir.

Sepsisli hastalarda koagülasyon bozukluğuna bağlı dissemine intravasküler koagülasyon bulguları, böbrek, karaciğer ve diğer organ fonksiyon bozukluklarına bağlı biyokimyasal anormallikler saptanabilir. Akciğer grafisi, ALİ/ARDS tanısı koymada yardımcı önemli bir tetkiktir. Klinikte hipoksemi ile radyoloji her zaman uyumlu değildir. Başlangıçta yanıtıcı olabilir. Fokal infiltratlar, pnömoni veya segmental atelektazi olarak değerlendirilebilir. Erken dönemde bilateral perihiler bronkovasküler gölgelenmede artış gözlenebilir. Birkaç saat veya gün içinde hızlı bir ilerlemeyle akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltratlar gelişir. Bu, ARDS'nin tanı kriterlerinden birini oluşturur. Radyolojik olarak tabloyu akciğer ödeminden ayırmak zordur. Gölgeler interstisyel alveoler veya yama tarzında olabilir. ALI/ARDS'de yapılan çalışmalar akciğer grafisindeki görünümün aksine akciğer tomografi görüntülerinin homojen olmadığını ortaya koymuştur.

ALI/ARDS'de morfoloji nonhomojen olup etyolojiye göre zamanla, MV ile ve hastanın pozisyonuyla değişir. Ortaya çıkan gorrnrmeler radyolojik olarak buzlu cam gorrnrmr, konsolidasyon ve retikrler gorrnrmelerdir. Bu gorrnrmeler ARDS'ye spesifik olmayıp birçok hastalıkta gorrlebilir. Retikrler gorrnrmr akut dnrnemde rdem ve interstisyel inflamasyona, kronik dnrnemde ise fibrozise bağlıdır. ARDS'de tomografi gorrnrmeleri hastalığın evresine grrre değişiklikler grrsterir (şekil 1) (24)

**Resim 1. ALI/ARDS'de radyolojik gorrnrmeler**



Akut solunum sıkıntısı sendromu tanımının yapılması, şiddetinin belirlenmesi ve çalışmalarda karşılaştırmalar yapılabilmesi için APACHE III, SAPS II, GOCA, Lung Injury Score (LIS) gibi birçok ARDS skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri içinde en çok kabul grrren ve yaygın kullanılan Murrey ve Matthy'nin 1988'de tarif ettikleri Lung Injury Score (LIS)'dir(25).(Tablo 3)

**Tablo 2. ARDS'nin kullanılan skorlama sistemi: Lung Injury Score (LIS).**

<b>Akciğer röntgen skoru</b>		<b>Hipoksemi skoru</b>	
Alveolar konsolidasyon yok	0	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> >300	0
1 Kadranda konsolidasyon	1	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 225-299	1
2 Kadranda konsolidasyon	2	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 175-224	2
3 Kadranda konsolidasyon	3	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> 100-174	3
4 Kadranda konsolidasyon	4	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <100	4
<b>PEEP ihtiyacı (Ventile edilirken)</b>		<b>Dinamik akciğer kompliyansı</b>	
< 5 (cm H <sub>2</sub> O)	0	> 80 (ml/cmH <sub>2</sub> O)	0
6-8 (cm H <sub>2</sub> O)	1	60-79 (ml/cmH <sub>2</sub> O)	1
9-11 (cm H <sub>2</sub> O)	2	40-59 (ml/cmH <sub>2</sub> O)	2
12-14 (cm H <sub>2</sub> O)	3	20-39 (ml/cmH <sub>2</sub> O)	3
> 15 (cm H <sub>2</sub> O)	4	< 19 (ml/cmH <sub>2</sub> O)	4

ARDS'li bir hastanın LIS sistemine göre aldığı puanlar toplandığında:0 puan normal, 0.1-2.5 puan hafif veya orta

ARDS >2.5 şiddetli ARDS olarak değerlendirilir

ARDS kliniği patolojiye uygun olarak dört döneme ayrılabilir ;

**1) Latent dönem:** Primer hastalığın ön planda olduğu devredir, genellikle primer hastalık başladıktan sonra ilk 24 saat içinde gelişir.

**2) Akut dönem:** İlk 3-5 gün permeabilite artışı nedeniyle gelişen ödem sonucunda, oksijen tedavisine dirençli şiddetli hipoksiye cevap olarak; hiperventilasyon, hipoventilasyon, hipo-hiperkapni ve solunum eforunda artma görülür. Fonksiyonel reziduel kapasite (FRK) ve akciğer kompliyansı azalır. Klinik ve göğüs radyografisi normal olabilir. Hastalar bu fazda iyileşebilir, ya da sendrom ilerler ve subakut faza geçer.

**3) Subakut dönem:** İlk 5-7 günlük süreyi kapsar. Bu dönemde alveoler ve interstisyel ödeme ek olarak radyolojik infiltrasyonlar da eklenmiştir. Solunum yetersizliği, alveoler ölü mesafede artış, kompliyans düşüşü, ağır hipoksi ve hiperkapni görülür.

**4) Kronik dönem:** 10-14 gün sonra görülür. Hipoksinin kısmen düzelmesine rağmen, fibrozis ve sürfaktan eksikliğine bağlı olarak akciğer kompliyansı hala düşüktür. Pulmoner vasküler obliterasyonlar şeklinde akciğer hasarı gelişir. Yoğun fibrotik ve amfizematöz sahalar görülür (26).

## **II. 2.8.Ayırıcı Tanı:**

Öncelikle sıvı yüklenmesi, kalp yetmezliği ve yaygın akciğer enfeksiyonları düşünülmelidir. Yine akut eozinofilik pnömoni, hızlı ilerleyen pulmoner interstisyel fibrosis, hipersensitivite

pnömonisi, alveoler hemoraji sendromları, alveoler proteinosis, lenfanjitis karsinomatoza, pulmoner emboli ,lösemik infiltrasyon ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Sepsisin geç döneminde hastaların neredeyse %85'inde ARDS geliştiği bildirilmiştir. Mortalitenin en yüksek olduğu dönem hastalığın ilk 2 haftasıdır. Hastalıkta mortalite, yaş ve risk faktörleri ile orantılıdır. Sepsis gibi altta yatan hastalıkların tedavisindeki gelişmeler ve ARDS destek tedavisindeki gelişmeler nedeniyle mortalite azalmıştır.

## **II. 2.9.Tedavi:**

Yapılan tüm çalışmalara rağmen ALİ/ARDS'ye neden olan patofizyolojinin tedavisi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle ALİ/ARDS'nin tedavisinde ana hedef; ağır hipoksinin düzeltilmesi, altta yatan hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesidir. ALİ/ARDS'de tedavi spesifik ve destekleyici olmak üzere iki bölüme ayrılabilir.

**II.2.9.1.Spesifik Tedavi:** ALİ/ARDS sebepleri arasında yer alan pnömonilerdeki antibiyotik tedavisi dışında başka spesifik tedaviler de denenmektedir. Bunlar, ALI'nın başlangıcı enflamasyon olduğu için, akciğerdeki enflamasyona ve fibrozise yönelik tedavilerdir (3). Günümüzde surfaktan, inhale NO, kortikosteroidler, anti-IL8, lisofilin, pentoksifilin, alveoler ödem çözücüler (beta-2 agonistler), alveoler epitel bariyer onarıcıları (keratosit growth factör, hepatosit growth factor), prostaglandin agonist ve inhibitörleri ( ketokanazol, tromboksan inhibitörleri v.b), inhale (PGE-1 ve PGE-2 gibi) pulmoner vazodilatatörler, immünoterapi, hidralazin, siklooksijenaz inhibitörleri, nitroprussid, antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, prosistein, N-asetil sistein, ürik asit, vitamin A, glutatyon), antiproteazlar, lipid mediatörleri (PGE1,PGI2) ALİ/ARDS tedavisinde denenmektedir (4).

## **II.2.9.2.Destek Tedavisi**

**II.2.9.2.1.Mekanik Ventilasyon: Mekanik Ventilatör tedavisindeki** ana amaç ciddi hipokseminin tedavi edilmesidir. Tedavinin temel hedefi akciğerde oksijen toksisitesine neden olmadan, PO<sub>2</sub> yi yükseltmek ve dokulara yeterli oksijen ulaştırmaktır. Öncelikle basit olarak maske ile oksijen verilir, ancak hipoksiye engel olunamıyorsa entübasyon ve mekanik ventilasyon ile solunum destek tedavisine geçilir.

Oksijen tedavisi; PO<sub>2</sub>> 60 mmHg, arterial O<sub>2</sub> saturasyonu % 90 olacak şekilde, FiO<sub>2</sub> ve uygun pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) ayarlanarak mekanik ventilasyon uygulanır. ARDS'de alveolar ölü boşluğun artması, solunum sistemi kompliyansının azalması, solunum işinin artması ve hiperkapni ile birlikte respiratuar asidoza sebep olur. Bu nedenle ALİ/ARDS'de hipoksiyi önlemek, hiperkarbiyi ortadan kaldırmak ve pH'yı normal düzeye getirebilmek için destek tedavisinin temelini mekanik ventilasyon oluşturmaktadır. Fakat mekanik ventilatörün kendisi de akciğerler de hasara sebep olabilir. Bu hasara da ventilatöre bağlı akciğer zedelenmesi (VALI) denilmektedir.

VALI sebepleri olan barotravma, volütravma, atelektotravma ve biyotravmadan korunmak için akciğer koruyucu mekanik ventilatör stratejileri geliştirilmiştir (27). VALI oluşumunda en çok suçlanan 2 temel faktör şunlardır:

1-Alveolar distansiyona yol açan nedenler (yüksek inspiratuar volüm ve artmış intratorasik basınç),

2-Alveollerin siklik olarak açılıp kapanmalarına neden olan düşük endekspiratuar volüm(28).

Yüksek volumlü tidal ventilasyon uygulandığında oluşan yüksek distansiyonun sonucu pulmoner vasküler permeabilite artışı, akut inflamasyon ve alveolar hemoraji gibi istenmeyen etkiler görülür. Bu nedenle düşük tidal volüm (4-6 ml/kg) kullanılarak, aşırı distansiyondan kaçınma yoluna gidilmiş ve daha düşük FİO<sub>2</sub> seviyesiyle desteklenen, daha yüksek PEEP uygulaması ile mekanik kuvvetlerin akciğeri zedeleyici etkilerinden korunmaya çalışılmıştır. **ALI/ARDS tedavisinde altın standart düşük tidal volüm ile birlikte PEEP uygulamasıdır (4)**. Alveollerin respirasyon sırasında periyodik olarak açılıp kapanmasını önlemek amacı ile hastaya uygun PEEP değeri belirlenmelidir. Gereğinden yüksek PEEP alveollerin aşırı distansiyonuna, düşük PEEP ise açılan alveollerin tekrar kollabe olarak yeniden zarar görmesine neden olur. Diğer akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ise; pron pozisyonu, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), Inverse Ratio Ventilation (IRV), likit ventilasyon, trakeal gaz insuflasyonu (TGI) ve permisif hiperkapnidir. Yeni ventilasyon stratejileri arasında ise invaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV), yüksek frekanslı ventilasyon, inverse ratio ventilasyon da denenmektedir. ARDS'de NIPPV ile ilgili kontrollü randomize çalışma yoktur. Özellikle erken dönemde ve hafif derecede ARDS'si olanlarda dikkatle denenebilir. Ancak stabil bir klinik tablo olmadığı için ARDS hastalarında invaziv mekanik ventilasyon önerilmektedir.

**II.2.9.2.2.Sıvı Tedavisi ve Hemodinamik Destek:** ARDS'li hastalardaki sıvı tedavisinin ana hedefi; kardiyak debiyi, kan volümünü ve oksijen sunumunu optimum seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiller oklüzyon basıncını sağlamaktır. Kullanılan sıvının kristalloid veya kolloid olması hala tartışmalıdır. Pulmoner ödemin sınırlandırılması için sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, ciddi sıvı takibi yapılmalıdır. Sıvı tedavisinin, ALI ve ARDS'de ödem oluşumunun üzerine direk etkisi vardır.

Mitchell ve ark.nın ARDS'li hastalarda yaptığı bir çalışmada sıvı kısıtlamasının, akciğerde ödemi azalttığı, mekanik ventilatör süresini, yoğun bakımda kalış süresini kısalttığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. (29) Bu tedaviler sırasında kan Hb düzeyinin 10 g/dL nin üzerinde tutulmaya çalışılmasıdır. Yeterli hidrasyon için santral venöz basınç 4-12 mmHg arasında ve/veya pulmoner arter wedge basıncı 6-14 mmHg arasında olmalıdır. Verilen sıvı tedavisine rağmen hastanın kan basıncı hala düşükse (ortalama kan basıncını 55-65 mmHg düzeylerinde tutmak için) hastaya vazopressör vermek gerekir. Özellikle verilmesi gerekli belli bir vazopressör yoktur. Sıvı ve

vazopressör tedavisi organ perfüzyonunun klinik indeksleri olan, idrar çıkımı , kan pH'sı, baz defisiti ile takip edilebilir. Ayrıca pulmoner hipertansiyonu ve sol kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner arter kateteri, kardiak output ve wedge basıncı değerlendirme imkanı vererek daha yararlı olabilir.

#### **II.2.9.2.3.Enfeksiyonların Tedavisi:**

ARDS'li hastalarda enfeksiyonların tedavisi üç farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır. Primer ARDS'li hastalarda toplum kökenli pnömoni gibi esas olayın tedavisi büyük önem taşımaktadır. Sekonder ARDS'li hastalarda görülen sepsis için primer kaynağının tedavisi hastalığın tedavisi için çok önemliken; hastalığın ilerleyen dönemlerinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkan ventilatöre bağlı pnömoniler de hastalığın seyrini oldukça etkiler. Hastalarda ventilatöre bağlı pnömoni hastalığın yaklaşık 7. gününde ortaya çıkar ve görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %15-60 arasında değişmektedir. Tüm bu çalışmalarda ARDS'de altta yatan primer nedenle, ventilatöre bağlı gelişen pnömoni mortaliteleri arasında bir ilişkili bulunmamıştır. Enfeksiyon tedavisi için kültür sonucunu beklemeden ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önemlidir.

#### **II.2.9.2.4.Beslenme:**

ARDS'li hastalarda genellikle enteral beslenme uygulaması tercih edilir. Enteral beslenmenin kontrendike olduğu hastalarda parenteral nutrisyon verilmesi önerilir. Verilen beslenmede hedef "uygun miktarda kalori" vermektir. ARDS'li hastalarda yapılan çalışmalarda; balık yağı, gama linolenik asit ve antioksidanlardan zengin beslenme uygulamalarının hastalarda oksijenizasyonu düzelttiği, mekanik ventilasyon süresini kısalttığı, diğer organ yetmezliklerini azalttığı, ancak mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (30).

#### **II. 2.10.Komplikasyonlar:**

ALİ/ARDS'ye neden olan hastalığın ciddiyeti ve komplikasyonlar ölümlerin en sık nedenidir. ARDS'li hastalarda karaciğer disfonksiyonu, sepsis, organ transplantasyonu, HIV enfeksiyonu, aktif malignensi, sağ ventrikül disfonksiyonu, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 100'ün altında olması mortaliteyi arttıran risk faktörleridir (31).

Geç dönem ARDS'de en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. **Nazokomiyal pnömoni** en sık görülen ve en yüksek mortaliteli enfeksiyondur. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon nazokomiyal pnömoni riskini arttırmaktadır. Başlangıç nedeni olarak pnömoni olan hastalarda %21 oranında ARDS meydana gelir. ARDS'de ise %53 oranında (komplikasyon olarak) pnömoni görülmektedir. ARDS'ye pnömoni eklendiğinde mortalite oranının %88'e yükseldiği bildirilmiştir (32). Pnömonide etken daha çok Gram(-) mikroorganizmalardır. Multiorgan yetmezliği oluşan ARDS'li hastalarda ölümlerin en sık nedeni "nazokomiyal sepsis" olarak bildirilmiştir(33).

ARDS'de mekanik ventilatör tedavisi sırasında oluşan barotravma , akciğer hasarına katkıda bulunur. ARDS'li hastaların %45-67'sinde pnömotoraks, mediastinal amfizem ve interstisyel amfizem bildirilmiştir. Ventilatörle ilişkili komplikasyonlar ARDS'nin başlangıcından sonra en sık 6-7. günlerde görülmektedir(34).

## **II. 2.11. Prognoz**

Akut akciğer yetmezliğine bağlı 28 günlük takip sonucunda mortalite % 31-74 civarındadır. MODS gelişimi ile bu oran daha da artmaktadır. ALI ve ARDS ilişkili 28. günlük takip sonucunda mortalitenin ise yaklaşık % 40 civarında olduğu gösterilmiştir (35).

Son yıllarda ARDS mortalitesin de ciddi bir azalma gözlenmektedir. 2000 yılında yayınlanan ARDS Network çalışmasında koruyucu akciğer ventilasyonu stratejisi ile mortalitede belirgin bir azalma sağlandığı bildirilmiştir (36).

Erken ölüm (72 saat içinde ) nedenleri genellikle altta yatan hastalığa bağlı olmakta, geç ölüm (3 günden sonra) ise çoğunlukla sepsis, kronik solunum yetmezliği ve multipl organ yetmezliği nedeniyle gerçekleşmektedir.

Sağ kalan hastaların yaşam kalitesi incelendiğinde 1. ayda önemli pulmoner disfonksiyon olabileceği, 2-6. ayda hızlı düzelme görülebileceği, 6. aydan sonra bazı parametreler hariç iyileşmenin tamamlanabileceği gözlenmektedir. Taburcu edilen hastaların ilk yılında bilişsel bozukluklar ( hafıza, dikkat, konsantrasyon bozukluğu, mental işlev hızında yavaşlama) ve yaşam kalitelerinde düşme dikkat çekmektedir. Sağ kalanların yaklaşık yarısının işlerine geri döndüğü, yorgunluk, halsizlik, depresyon, hafıza kaybı, relaps korkusu gibi nedenlerin günlük hayatta kısıtlılık yarattığı bildirilmektedir.

## **II. 3. Serbest radikaller ve Akut Akciğer Hasarındaki Roller**

### **II.3.1.Serbest oksijen radikalleri (SOR) :**

Yapılarında eşleşmemiş elektron içeren atom veya bileşikler, serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır. Radikal ve serbest radikal terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmakla beraber, “radikal” terimi serbest radikalın su molekülleri tarafından tutulmuş bağlı formunu ifade etmek için kullanılmaktadır. Serbest radikallerin yaşam süreleri çok kısadır. Çok aktif yapıları olan serbest radikaller yapılarındaki dengesizlik nedeniyle tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği gösterirler (37,38). Vücuttaki moleküler oksijenin %95'i enzimatik yolla suya dönüşürken, %5'ine elektron eklenmesiyle, stabil olmayan reaktif oksijen metabolitleri denen oksijen türevleri meydana gelmektedir.

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşur. Ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Serbest radikaller hücre içi metabolik olaylardaki enzimatik reaksiyonlarda, enzimlerin aktif yerinde ara ürün olarak üretilir.

Normalde hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondriyal elektron transport zinciridir. Mitokondri iç zarında yerleşmiş oksidatif fosforilasyon zincirinin bileşenleri büyük oranda indirgenmiş zaman, mitokondriyal süperoksit radikal üretimi artar.

Doğal olarak organizmada serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Bu savunma sistemiyle serbest radikallerin oluşum hızı arasındaki denge bozulduğunda bu bileşiklerin zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır (39).

Biyolojik serbest radikaller oldukça dayanıksız ve reaktif moleküllerdir. Serbest radikaller elektronları aracılığıyla hücredeki diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif stres meydana getirirler.

SOR normal hücre metabolizma sırasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir. Serbest oksijen radikalleri; lenfosit, eozinofil, nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerden salınarak, inflamasyon alanındaki doku hasarında da önemli rol oynarlar (40).

SOR; mikroorganizmaların fagositozla yok edilmesi, ATP oluşumu, hidrokarbonların oksidatif metabolizması, bazı kimyasal maddelerin enzimatik detoksifikasyonu, ovulasyonun oluşumu gibi fizyolojik olaylarda rol alır. Patolojik olaylarda serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat, enzim gibi temel hücre bileşenlerinde de hasara yol açabilme özelliğine sahiptir. SOR mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozarlar, ayrıca hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırırlar (40, 41).

SOR'nin neden olduğu hücre hasarı birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Oluşan bu hasarın kanser, ateroskleroz, iskemik hepatit, iskemik pankreatit, neonatal iskemik kolit, intestinal iskemi-reperfüzyon, miyokard infarktüsü, santral sinir sisteminin iskemik hasarı, transplante organ veya deri fleplerinin reddi, akut tübüler nekroz, bazı inflamatuvar hastalıklar (artrit, bağ dokusu hastalıkları, bağırsak hastalıkları, immun yetmezlik sendromları), yaşlanma, diabetes mellitus, ateroskleroz, hipovolemik şok ve sepsis, amiloidoz, yaşa bağlı bağışıklık yetersizliği, senil demans ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkili olduğu ve biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynadığı bilinmektedir (41).

SOR, aerobik metabolizmaya sahip memelilerde öncelikle oksijenden meydana gelmektedir. Reaktif oksijen türevi radikaller; hidroksil (HO<sup>-</sup>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) alkoksil (RO), peroksil (ROO), süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), nitrik oksit (NO), azot dioksit (NO<sub>2</sub>) dir. Oksijen türevli serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (42).

**II.3.1.1.Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ):** Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin ( $O_2$ ) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş metallerin otooksidasyonu sonucu süperoksit radikali meydana gelir. Bu radikalın asıl önemi ise , hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.

Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) bir proton ( $H^+$ ) ilavesi ile perhidroksi radikaline ( $HO_2^-$ ) dönüşür. Süperoksit radikali hem oksitleyici hem indirgeyici özelliğe sahiptir. Süperoksit radikali epinefrinin oksidasyonunda oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) indirgenir(43).

**II.3.1.2.Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ):** Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton ( $H^+$ ) ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksidin ( $O_2^-$ ) dismutasyonu ile olur. İki süperoksit molekülü, (süperoksidin dismutasyonu) iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar (44).

**II.3.1.3.Hidroksil radikali ( $OH^-$ ):** Hidroksil radikali ( $OH^-$ ), Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da oluşur. Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir ve yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali reaktif oksijen türlerinin en güçlüsüdür (45).

Oksijen radikalleri hem endojen kaynaklardan ( nötrofil fagositoz sistemi gibi) hem de ekzojen kaynaklardan (X ışınları, akut inhalasyon hasarı, sigara vb.) köken alabilmektedir Dış etkenler de, direk veya hücre hasarı yoluyla serbest radikal oluşumunu arttırmırlar.

SOR, hücrelerin lipid, protein gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Serbest radikallere karşı en hassas olan yapılar lipid molekülleridir. SOR poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış faktörlerin etkisiyle de oluşmaktadır.(38)

Araşidonik asitin kendisi ve metabolizması reaktif oksijen metabolitlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna sebep olur. Bu enzimler de plazma membranından araşidonik asidin serbestleşmesine yol açarlar. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu da çeşitli serbest radikal ara ürünleri meydana gelirler.

Serbest radikaller yoğun metabolik aktivitenin olduğu organlarda fizyolojik koşullarda da oluşur. Hücreler SOR'ni ve bunların metabolitlerini ortadan kaldıracak antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlere sahiptir.

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara sebep olmaktadır. Bu zararları şöyle özetlemek mümkündür;

1-Hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısını bozarlar,

2-Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,

3-DNA'yı tahrip ederler,

4-Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,

5-Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,

6-Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar,

7-Trombosit agregasyonunu arttırırlar,

8-Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,

9-Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar (46).

### **II.3.2.Lipid Peroksidasyonu:**

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu kapsayan kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır.(47)

Hücre zarındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikallerle etkileşerek peroksidasyon ürünleri oluşturur. Hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonu sonucu meydana gelen "membran hasarı", geri dönüşümsüzdür ve serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli mekanizmadır.

Lipid peroksidasyonu; organizmada oluşan kuvvetli bir radikalın, zar yapısındaki doymamış yağ asiti zincirindeki alfa-metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Canlılarda bu serbest radikalın süperoksit anyonu ve hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte lipid peroksidasyonunun uyarılmasında asıl etkili radikal, hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) radikalidir. ( $\text{OH}^-$ ) radikali, süperoksit radikalinden veya hidrojen peroksid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )'den demirin katalitik etkisi altında oluşmaktadır (42).

Hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri poliansatüre yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali

niteliği kazanmasıyla başlar. Önce lipid peroksit radikali, bunun da değişikliğe uğramasıyla lipid hidroperoksitleri (LOOH) meydana gelmektedir (47).

Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona ermektedir. Bu bileşiklerden biri olan malondialdehit (MDA) miktarı, tiyobarbiturik asit testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksit düzeylerinin saptanmasında sık olarak kullanılmaktadır (48).

MDA kanda ve idrarda ortaya çıkar. Malondialdehit (MDA) yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber, lipid peroksidasyonunun derecesini göstermek için önemli bir parametredir. Bu nedenle biyolojik materyallerde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. MDA bir aldehittir ve son derece sitotoksik etkileri mevcuttur (42).

Lipid peroksidasyonu sonucunda lipid yapısındaki değişikliklere bağlı olarak zar işlevi bozulur. Lipid peroksidasyonundaki aldehit yapılı bileşikler, uzun yaşam süreli olmaları ve zarları geçebilme özelliğinden dolayı hedef organlardaki hasardan sorumludurlar (49).

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak da ( ürettiği reaktif aldehitlerle ) diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.

### **II. 3.3. Antioksidan savunma sistemleri:**

Normal metabolik fonksiyonlar sırasında hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Kabul edilebilir bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı, vücutta bulunan doğal antioksidanlar tarafından kolayca etkisiz hale getirilir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Bu denge bozulursa; söz konusu oksidan moleküller, organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (50).

**Oksidatif stres organizmadaki oksidan ve antioksidan dengenin oksidan yönünde bozulmasıdır.** Travma, enflamasyon ve iskemi gibi oksidatif stres durumlarında serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda ise oksidanların zararlı etkileri görülür (51,52).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler;

1. Antioksidanlar SOR'ni etkileyerek onları engellerler veya daha zayıf yeni moleküle çevirerek toplayıcı etki gösterirler.

2. Antioksidanlar serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltmaktadırlar. Bu etkiye de bastırıcı etki denir. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3. Antioksidanlar serbest oksijen radikallerine bağlanarak, zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engellerler. Bu etki de zincir kırıcı etkidir. Hemoglobinin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler .

4. Antioksidanlar SOR'nin oluşturdukları hasarı onarırlar. Bu etki de onarıcı etkidir (53).

Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklı tepkiler verirler. İnsanda belli başlı hücre içi enzim antioksidanları; Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon S-Transferazlar (GSH-T), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidaz ve katalaz enzimleridir. Enzim olmayan endojen antioksidanlar ise melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobinin, hemoglobinin, ferritin, bilirubin, glutasyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin ve albümindir (54).

Normalde solunum yolu epiteli endojen ve ekzojen serbest radikal yüküne karşı antioksidan enzim (örneğin; SOD, GSH-Px, katalaz) ve moleküllerle (örneğin; vit A, C, E) korunur. Alt solunum yolu epitel sıvısında plazma düzeyinden 100 kat daha fazla GSH-Px olduğu bildirilmektedir (55).

**II. 3.3.1.Süperoksit Dismutaz (SOD):** Süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. Sitozolda bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile manganez iyonu içeren mitokondriyal SOD olmak üzere SOD'un iki izoenzimi vardır.

Radikallerin süperoksit dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit GSH-Px ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir. Normal koşullarda hücrede oluşan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda ise GSH-Px sorumludur (56).

Akaike ve arkadaşları 1990 yılında fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada influenza virus enfeksiyonu sonrası SOD'un mortaliteyi azalttığını bulmuşlardır. SOD nötrofil ve ksantin oksidaz enzimi tarafından oluşturulan doku hasarını önleyerek bu olumlu etkiyi gerçekleştirir (57).

**II. 3.3.2.Katalaz (CAT) :** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin üretiminin arttığı durumlarda katalazın önemli bir etkinliği olduğu bilinmektedir. CAT hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. CAT hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kırar (45).

**II.3.3.3.Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) :** Hidrojen peroksidin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. GSH-Px'ın fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır.

GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Eritrosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve Down sendromlu hastalarda yüksek, prematürelere düşük bulunmuştur. Lökosit GSH-Px aktivitesi yaşlılarda ve hipertansiyonlu hastalarda yüksek bulunmuştur (58).

**II. 3.3.4. Glutasyon redüktaz:** GSH-Px vasıtasıyla hidrojen peroksite indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) indirgenmiş glutatona (GSH) dönüşümünü katalize eder (44).

**II. 3.3.5. Mitokondriyal sitokrom oksidaz:** Solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi ( $O_2^-$ ) detoksifiye eder. Bu reaksiyon fizyolojik şartlarda sürekli gerçekleşen normal bir reaksiyondur. Bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi (ATP) sağlanır. Ancak çoğu zaman süperoksit ( $O_2^-$ ) üretimi mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminin kapasitesini aşar ve bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin ( $O_2^-$ ) zararlı etkilerine engel olurlar(44).

**II. 3.3.6. Vitamin C (Askorbik asit):** Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir. Tirozinden epinefrin sentezinin, dopamin- $\beta$ -hidroksilaz basamağında görev alır. Demirin emiliminde enzimatik olmayan bir yol ile indirgeyici olarak rol oynar ve midede feri-demiri, ferro-demire indirger. İmmünite ve yara iyileşmesinde etkilidir. İnsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplazmin plazmaya göre düşük konsantrasyonlarda iken, C vitamini plazmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Akciğer alveollerinde de C vitamini düzeyi plazmaya göre daha fazladır

Askorbik asit, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^-$ ) ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler. Vitamin C fagositoz için de önemlidir (59).

**II. 3.3.7. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol):** Çok güçlü bir antioksidandır. Hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E; süperoksit ve hidroksil radikallerini, serbest oksijeni, lipid peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger. Vitamin E zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu, vitamin E vasıtasıyla sonlandırılabilir. Vitamin E okside olup parçalanmadan önce askorbik asit ve glutasyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir. Vitamin E ve C verilmesinin, yaşlı kişilerde ortalama kan lipid peroksit konsantrasyonlarında bir azalma sağladığı saptanmıştır.

Glutasyon peroksidaz ile vitamin E, serbest radikallere karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. Glutasyon peroksidaz oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırırken, vitamin E peroksitlerin sentezini engeller.

Vitamin E selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar. Vitamin E selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır. Vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün

büyümesini önlediği kaydedilmiştir. Vitamin E LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı korunmada yardımcı olur E ve C vitamininin düşük plazma konsantrasyonlarında myokardial infarktüs sıklığı artmaktadır (60).

**II. 3.3.8. Melatonin:** En zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini ( $\text{OH}^-$ ) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Günümüzde bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Melatonin hidroksil serbest radikali ( $\text{OH}^-$ ) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil radikaline dönüşür. İndolil radikali de ortamdaki süperoksit radikalini ( $\text{O}_2^-$ ) tutarak antioksidan aktivite gösterir. Melatoninin antioksidan olarak diğer bir özelliği lipofilik olmasıdır. Hücrenin hemen bütün organallerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir (61).

**II.3.3.9. Glutasyon (GSH):** Çok önemli bir antioksidandır. Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. GSH hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur. Böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar. GSH eritrositleri, lökositleri ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada hayati önem taşımaktadır (43,62).

**II. 3.3.10. Dimethylthiourea (DMTU):** DMTU nonenzimatik bir antioksidan olup, aynı zamanda selektif hidroksil radikal ( $\text{OH}^-$ ) temizleyicisidir. DMTU nötrofillerdeki  $\text{OH}^-$  üretimini de baskılar. Bunun yanında toksik oksijen metabolitleri ve nötrofiller tarafından indüklenen doku hasarında da engelleyici bir rol oynar. Özellikle postiskemik doku hasarında en iyi antioksidanlardan biridir. Oksidatif strese bağlı oluşan hücre zedelenmesini önlemektedir. DMTU; oksidatif hasar sonucu oluşan  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HOCl}^-$  ile reaksiyona girer, pulmoner kapiller membran geçirgenliğini azaltır. DMTU'nun kemotaksis, degranülasyon, agregasyon gibi fonksiyonlar üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Yarı ömrü çok uzun olduğundan hücre membranlarına dağılım yüksek düzeyde olmaktadır (63,64).

Roberts ve ark. petrol ürünleri ile indüklenen ALİ çalışmasında DMTU'nun pulmoner inflamasyonu ve pulmoner sitotoksiteyi azalttığını saptamışlardır. Ayrıca DMTU'nun mitojen protein kinase aktivasyonu ve sitokin gen ekspresyonunu da azalttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ALİ'nin moleküler patolojisinde oksidatif stresin kritik rolünü ortaya koymuşlardır (65)

Enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi hücre içi ortamının aksine, hücre dışı sıvılarda sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minör olarak olarak enzimler,

major olarak E ve C vitamini, transferin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, Beta-karoten, ürikasit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve alfa-1 antitripsin sorumludur (54).

## II. 3.4.Nitrik Oksit(NO)

Nitrik oksid (NO), L-arjinin aminoasidinden üretilen, yarı ömrü 3-5 saniye arasında değişebilen bir moleküldür. Nitrik oksit hem fizyolojik, hem patofizyolojik süreçlerde çeşitli hücrelerde üretilen serbest radikal bir gazdır. Nöral sistemde endotel düz kas hücreleri ve makrofajlarda bulunur.

Nitrik oksit sentezinin insanda vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli rol oynadığı, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde kesin bir role sahip olduğu bilinmektedir. Nitrik oksit vasküler endotelial hücrelerde oluşturulan önemli bir vazodilatatördür. Damar düz kas gevşetici etkisi, trombosit adezyonu, agregasyonu, granülasyonunu inhibe edici etkisi ve aktive makrofajlarda mikroorganizmaları öldürücü etkisi vardır (66).

NO 1960'larda hava kirliliği sonucunda oluşan toksik bir gaz olarak biliniyordu. 1981 yılında endotel kaynaklı relaksasyon faktörü (EDRF) ile nitrik oksitin aynı olduğu ileri sürüldü. Daha sonra nitrik oksitin endotel dışında da bulunması, EDRF ile aynı olmadığını göstermiştir. 1987 yılında nitrik oksitin endotelden de salınıyor olması ve EDRF ile aynı etkiyi yapmasının anlaşılması sonucunda, nitrik oksitin en önemli EDRF olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından, endotel kaynaklı nitrik oksit (EDNO) olarak isimlendirildi. Daha sonraları EDRF ile NO'nun aynı molekül olduğu bulundu. NO endoteldeki L-arginin'den NADPH ve moleküler oksijen varlığında nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentez edilir (67).

### Nitrik Oksitin Etkileri;

1) NO'nun arter ve venler üzerine direkt relaksasyon etkisi vardır. Bu etki iki mekanizma ile oluşur. NO, hem guanilat siklazı aktive edip siklik GMP-3'-5' sentezini artırır, hem de endotelden salınan vazokontrüktör bir madde olan **Endotelin I** üretimini engeller.

NO damar düz kaslarında relaksasyon oluşturur. Na-Nitroprussiad, nitritler, izoamilnitrit, gliseriltrinitrat, nitrosoguanidin gibi ilaçlar etkilerini NO'yu açığa çıkararak gösterirler. Ayrıca aterosklerozda NO yapımının azaldığı bulunmuştur. Bu etkiyi gösteren NO, primer olarak endotel içinde endotelyal NOS(eNOS) tarafından sentezlenir.

2) NO trombosit agregasyonuna direkt inhibe eder. Bu etki siklik GMP birikimine bağlıdır. Trombositlerdeki siklik GMP birikimi nitroprussid, nitrosoguanidinler ve sigara içenlerde de görülür.

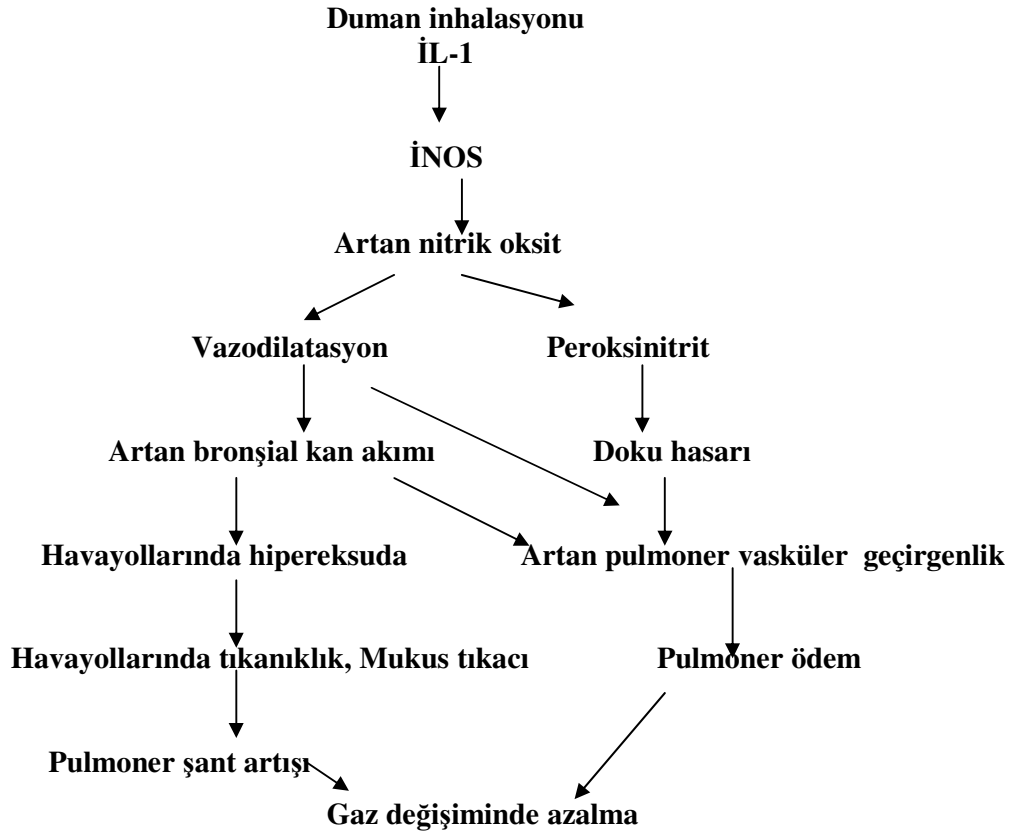
3) NO santral sinir sisteminde nöral NOS (nNOS) ile nöronlar tarafından üretilir ve nörotransmitter salınımını düzenler.

4) NO hepatosit, kardiyak miyositler ve solunum epitelinde 'inducible' NOS(iNOS) tarafından çeşitli enflamasyon mediatörlerine karşı üretilir. Makrofajların mikroorganizmaları öldürmesine yardım eder (68).

NO'nun sistemik etkileri sentez hızı ve salınım miktarı ile orantılıdır. NO lipofilik bir madde olduğundan dolayı damar içine hızla geçer, ardından da hızlı şekilde hemoglobine bağlanır. Bu reaksiyon sonucu önce Nitrosil-Hemoglobin oluşur. Nitrosil-Hemoglobin oksijen varlığında oksitlenerek methemoglobine dönüşür ve ortamdaki NO inaktifleşir. NO'nun hızlı gelişen oksidasyonu nedeniyle yarı ömrü 3-5 sn dir. Bununla beraber akciğer dokusundaki proteinlere bağlanması veya birikmesi sonucu etkisinin bir miktar daha uzayabileceği ileri sürülmüştür (69). Deneysel ALI çalışmasında yaralanmadan sonra akciğer fizyopatolojisindeki değişiklikler ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 200'ün altında olduğunu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin kesin mekanizması tamamen bilinmemekle beraber NO patolojik değişikliklerde önemli bir role sahiptir (70).

ALI/ARDS'nin inhalasyon tedavisinde NO düşük dozlarda (2-10 ppm) verildiğinde, etkisini sadece ventile olan alveollerde göstermektedir. NO kollabe olan alveollere geçemediğinden dolayı, sadece ventile olan alveollerde vazodilatasyon oluşturabilir. Böylece kan akımı, ventile olmayan akciğer bölgelerinden, ventile olan akciğer bölgelerine kayar. Bunun sonucunda kanın oksijenlenmesi düzelir. Sonuçta ventilasyon perfüzyon oranı iyileşir. NO bu etkileri 1 dakika gibi kısa bir sürede gösterir. Sağ venrikül iş yükü azalır, pulmoner arter basıncı düşer, fakat kardiyak atım volümünde azalma olmaz (71). Nitrik oksit hızla yıkıldığı için sistemik etki oluşturmaz. Ancak yüksek miktarda NO oluşumunun peroksinitrit oluşumuna yol açarak, akciğer hasarını arttıracığı belirtilmektedir (72,73). (Tablo 3)

**Şekil 2 Akut akciğer hasarında NO'nun rolü**



Multipl travma ve sepsiste birçok hücre tarafından üretilen NO güçlü bir endojen vazodilatatör olup permeabilite artışı ve reaktif oksijen ürünleriyle birlikte alveol-kapiller hasarın oluşmasında rol alır. Oluşan hasar sonucu protein, vasküler alandan ozmotik gradient nedeniyle sıvıyla birlikte kaçar. Bu interstisyumun ve lenfatiklerin drene edebileceği kapasiteyi de aşar. Hava yolları kanlı, proteinli ödem sıvısıyla ve dejenere olan hücrelerin kalıntılarıyla dolar. Fonksiyonel sürfaktan kaybedilir ve sonuçta alveoler kollaps gelişir. Bu da akciğerin esnekliğinin kaybolmasına, şant oluşumuna, oksijen tedavisine dirençli hipoksiye, pulmoner hipertansiyon gibi fizyopatolojik bozukluklara neden olur (74). ALI/ARDS'de birçok vazodilatör tedavi de denenmiştir. Bu tedaviler intravenöz uygulandığında pulmoner vasküler direnci, pulmoner wedge basıncı (PCWP) ve pulmoner arter basıncını düşürürler, ancak şant alanlarında da vazodilatasyon oluşturarak oksijenlenmeyi bozarlar. Vazodilatör tedaviler sistemik vasküler rezistansı düşürerek, sistemik hipotansiyona neden olurlar (75).

### III. MATERYAL METOT

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde, araştırma merkezi yönetim kurulunun ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun izni ile yapılmıştır.

Çalışmada 2800-3300 gr ağırlığında 24 dişi deney tavşanı kullanıldı. Kontrol grubu için 8 tavşan, Sham grubunda 8 tavşan ve DMTU grubu içinde 8 adet tavşan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu haricindeki tavşanlarda balon-duman-entübasyon yöntemi kullanılarak ALI oluşturuldu.

#### **Grup I (kontrol grubu, n=8)**

Deneklere Ketamin HCl (Ketalar 50mg/kg, İM ) ve Rompun ( Xylasin HCL 15 mg/kg İM) ile anestezi uygulandı. Gerekli zaman ilave dozlarda IV olarak verildi.

Anesteziden hemen sonra monitorize edilerek sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçları, solunum sayısı ve nabız takipleri yapıldı. Kulaktan arter ve vene intraket ile damar yolu açıldı.

Deneyde 0.saat, 3.saat ve 96. saatte hemogram, biyokimyasal tetkik ve arteriyel kan gazı için arteriyel kan örneği alındı. Alınan kanların yerine, 3 katı kadar serum fizyolojik her kan alınımını takiben IV olarak verildi. Denekler 96.saat tetkikleri için kan alındıktan sonra sakrifiye edildi. Sol akciğerden doku örnekleri alınarak % 10 formol çözeltisinde saklanıp daha sonra histopatolojik olarak incelendi. Sağ akciğer toplam olarak alındı ve yaş ağırlığı tartıldı.Daha sonra 70 santigrat derecelik etüvde 24 saat bekletildikten sonra kuru ağırlıkları tartıldı.

#### **Grup II Sham (Duman inhalasyon) grubu, n=8)**

Deneklere Ketamin HCl ( Ketalar, 50mg/kg, İM) ve Rompun (Xylasin HCL, 15 mg/kg İM ) ile anestezi uygulandı. Anestezinin yeterli olmadığı durumlarda deneklere ilave dozlar IV olarak yapıldı. Anesteziden hemen sonra monitorize edildi, sistolik ve diyastolik arteriyel basınçları, solunum sayısı ve nabız takipleri yapıldı. Kulaktan arter ve vene mavi intraket ile damar yolu açıldı.

Denekler monitorize edilerek 3 numara entübasyon tüpüyle entübe edildi. Standartize edilmiş cam fanus kullanılarak, kapalı sistemde 5 dakika süreyle 2 gram pamuk yakıldı. Elde edilen duman yarıçapı 20 santimetrelik balon içine hapsedildi. Balon ısının oda sıcaklığına dönmesi için 180 saniye bekletildi Bu bekleme süresindeki amacımızısının oluşturduğu termal hasarın önlenmesidir. Hemen ardından oda ısısında balon içindeki duman deneğe entübasyon tüpünden pediatrik yaş grubu ambusuyla 5 dakika süreyle inhale ettirildi. Sonrasında entübasyon tüpü çekildi. Denekler spontan solunuma bırakıldı. 0.saat, 3.saat ve 96.saatte hemogram, biyokimyasal tetkik ve arteriyel kan gazı için arteriyel kan örneği alındı. Alınan kanların yerine, 3 katı kadar serum fizyolojik her kan alınımını takiben IV olarak verildi. Tavşanlar 96.saat tetkikleri

için kan alımını takiben sakrifiye edildi. Sol akciğerden doku örnekleri alınarak % 10 formol çözeltisinde saklanıp daha sonra histopatolojik olarak incelendi. Sağ akciğer toplam olarak alındı ve yaş ağırlığı tartıldı. Daha sonra 70 santigrat derecelik etüvde 24 saat bekletildikten sonra kuru ağırlıkları tartıldı.

### **Grup III (DMTU grubu, n=8)**

Deneklere Ketamin HCl ( Ketalar 50mg/kg, İM ) ve Rompun ( Xylasin HCL 15 mg/kg İM ) ile anestezi uygulandı. Gerekli zaman ilave dozlarda IV olarak verildi. Denekler anestezi den hemen sonra monitorize edildi, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçları, solunum sayısı ve nabız takipleri yapıldı. Kulaktan arter ve vene mavi intraket ile damar yolu açıldı.

Denekler monitorize edilerek 3 numara entübasyon tüpüyle entübe edildi. Standartize edilmiş cam fanus kullanılarak kapalı ortamda sistemde 5 dakika süreyle 2 gram pamuk yakılarak elde edilen duman, yarıçapı 20 santimetrelük balon içine hapsedildi. Hemen ardından oda ısısında balon içindeki duman deneğe entübasyon tüpünden pediatrik yaş grubu ambusuyla 5 dakika inhale ettirildi. Sonrasında entübasyon tüpü çekildi. Denekler spontan solunuma bırakıldı.

0.saat,3.saat.ve 96.saatte hemogram, biyokimyasal tetkik ve arteriyel kan gazı için arteriyel kan örneği alındı. Alınan kanların yerine, 3 katı kadar serum fizyolojik her kan alımını takiben i.v. olarak verildi.

Duman inhalasyonundan hemen sonra DMTU 600mg/kg tek doz İV uygulandı (77). Tavşanlar 96.saat tetkikleri için kan alımını takiben sakrifiye edildi. Sol akciğerden doku örnekleri alınarak % 10 formol çözeltisinde saklanıp daha sonra histopatolojik olarak incelendi. Sağ akciğer toplam olarak alındı ve yaş ağırlığı tartıldı. Daha sonra 70 santigrat derecelik etüvde 24 saat bekletildikten sonra kuru ağırlıkları tartıldı.

### **III.1. Duman inhalasyonu ve girişimler**

Denekler 50mgr/kg İM ketamin hydrochloride (Ketalar flk.) ve 15 mg/kg İM xylasin HCL (Rompun flk.) ile anestezi yapıldı. Tavşanların kulaklarındaki ana artere ve vene intraketle damar yolu açıldı. Arterden 10cc. alınan kanın ardından, venden 30cc. serum fizyolojik verildi.

Anestezi altındaki denekler 3 numara entübasyon tüpüyle kör entübasyon yöntemiyle entübe edilerek tüpün trakeada olduğu tespit edildikten sonra entübasyon tüpü uygun olarak tespit edildi.

**III.2. Standardize Duman Elde Edilmesi:** Deneyde kullanılan cam fanusun eni 25cm, boyu 25cm, yüksekliği 25cm olarak standardize edilerek kapalı ortam elde edildi. Fanusun alt kenarından açılan deliğe içeri hava girişine izin veren, ancak çıkışına izin vermeyen valf sistemi kondu. Fanusun üst ortasından açılan deliğe de içeri hava girişine izin vermeyen, ancak çıkışına izin veren valf sistemi kondu (Resim 2-a). Fanusun üstünden açılan delikten bir hortum yardımıyla

sistem pompanın hava giriş yerine bağlandı. Pompanın hava çıkış deliği ise hortum yardımıyla havası tamamen boşaltılmış yarıçapı 20cm olan balona bağlandı. Fanus içine 4 amperlik akım kullanan elektrik ocağı yerleştirildi. Elektrik ocağı üzerine 2 gram pamuk konuldu ve 150 saniye kapalı ortamda pamuk yandı. Balon içine duman pompa yardımıyla 120 saniye içinde çekilerek balonun tam dolması sağlandı (Resim 2-b ,2-c). Balon ısının oda sıcaklığına dönmesi için 180 saniye bekletildi.Tam dolu balon hortumuyla birlikte pompadan ayrılarak ambunun hava giriş deliğine bağlandı ve 5 dakika içinde balonun içindeki tüm hava deneğe ambu yardımıyla inhale ettirildi (Resim 2-d). Bu işlem kontrol grubu hariç her bir denek için aynen tekrarlandı. Denekler duman inhalasyonu sonrası kafeslere konularak ısı ve ışığı ayarlanmış odalara alındılar. İlaçları belirtilen saatlerde verildi. Deneyden sonraki 12. saatten itibaren standart tavşan yemi ve içme suyu almalarına izin verildi.

Bu duman inhalasyonu modeli; Xie E.F. ve arkadaşlarının kullanmış olduğu model modifiye edilerek oluşturuldu (84).

**III.3.Plazma nitrik oksit ölçümü:** Nitrit/Nitrate colorimetrik assay kiti kullanılarak NO ölçümleri yapılmıştır.

**III.4. Kan gazları ölçümü:** Heparinli enjektöre alınan 1cc kan ile kan gazları ölçümü yapıldı. pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, HC0<sub>3</sub>, BE düzeyleri ölçüldü.

**III.5. Dokuların histopatolojik olarak değerlendirilmesi:** Deneklere öldüklerinde yada sakrifiye edildiklerinde torakotomi yapılarak sol akciğerden 1gr ağırlığında doku örneği alındı.Alınan doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonu içine kondular ve saklanıp muhafaza edildiler. Akciğer dokusundan hazırlanan parafin bloklardan kesitler alındı. Kesitler ışık mikroskopu altında incelendiler. İncelemeler bir patolog tarafından, doku grupları bilinmeden yapıldı. Patolojik bulgular: ( 0; normal), ( 1; hafif), ( 2; orta), (3; ağır), (4 yaygın harabiyet) olarak numaralandı ve yorumlandı. Akciğer dokusunun histopatolojik kesitlerindeki atelettazi, amfizem, kanama, ödem, bronş hararı, nötrofil infiltrasyonu, intraalveoler septumda kanama varlığı ve apopitoz değerlendirildi.

**III.6. İstatistiksel analizler:** Toplanan veriler önceden hazırlanan formlara kaydedildi. İstatistiksel analizler “SPSS for Windows 13.0” programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Post Hoc test olarak bonferroni düzeltmeli tekrarlı ölçümlerde t- testi kullanıldı. Non parametrik verilerin analizinde kruskal wallis varyans analizi uygulandı. Farklılığı yaratan grubu bulmak için bonferroni düzeltmeli mann-whitney U testi kullanıldı. Grupların ortalama değerleri hesaplandı, tablolar halinde verildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Resim 2-a** Duman İnhalasyon Modeli



**Resim 2-b** Duman İnhalasyon Modeli



**Resim 2-c** Duman İnhalasyon Modeli



**Resim 2-d** Duman İnhalasyon Modeli



#### IV. BULGULAR.

**IV. 1. Plazma Nitrik oksit sonuçları:** Plazma Nitrik oksit ölçümlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.saat, 3. saat ve 96.saatleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Kontrol grubu** plazma NO ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Sham grubu** plazma NO ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**DMTU grubunda** plazma NO ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**0.saat** değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu plazma NO ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ ).

**3.saat** değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu plazma NO ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ ).

**96.saat** değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu plazma NO ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ ).

**Tablo 3 Grupların plazma NO( $\mu$ M) ortalama değerleri :**

NO	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	20.58± 11.12	11.99± 4.84	21.76± 10.80
Sham	23.02± 8.43	18.22 ±8.76	16.78± 7.05
DMTU	16.90± 11.50	14.80± 4.15	14.68 ±11.01

**IV. 2. Plazma IL-6 (pg/ml)sonuçları:** Plazma IL-6 (pg/ml) ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ ).

**Kontrol grubu DMTU grubunda** plazma IL-6 ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Sham grubu** plazma IL-6 ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**DMTU grubunda** plazma IL-6 ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**0.saat** değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu plazma IL-6 ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ ).

**3.saat** değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu plazma IL-6 ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ ).

**96.saat** değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu plazma IL-6 ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ )

**Tablo 4 Grupların plazma IL-6 (pg/ml) ortalama değerleri:**

<b>İL-6</b>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	0.87± 3,45	0.90± 4.65	0.89± 5.83
Sham	0.91± 1,89	1.01 ±3,21	0.92± 4.05
DMTU	1.05± 4.55	1.02± 4.11	0.91±3.01

### **IV.3. Arteriyel Kan Gazı Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

**IV.3.1 PO<sub>2</sub> değerleri gruplar arası karşılaştırılması (mmHg):** PO<sub>2</sub> ölçümlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında anlamlı bir fark vardı ( $P<0.05$ ).

**Kontrol grubu** PO<sub>2</sub> ölçümlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P>0,05$ )

**Sham grubu** PO<sub>2</sub> ölçümlerinde 0. ve 3. saat değerleri ile 0.ve 96.saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $P<0.05$ ). Sham grubu 0.saat PO<sub>2</sub> ölçümlerine göre 3. ve 96.saat değerlerinde anlamlı düşüklük tespit edildi ( $P<0.05$ ).

**DMTU grubu** PO<sub>2</sub> ölçümlerinde 0. ve 3. saat değerleri ile 0.ve 96.saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $P<0.05$ ). 0.saat PO<sub>2</sub> ölçümlerine göre 3.saatte anlamlı bir düşüklük tespit edilirken, 0.saat PO<sub>2</sub> ölçümlerine göre 96.saat değerlerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir ( $P<0.05$ ).

**0.saat** PO<sub>2</sub> ölçümlerde kontrol grubunda fark yoktu. Sham grubu 0.ve 3.saat ile 0. ve 96.saat PO<sub>2</sub> ölçümleri birbirinden farklıdır. DMTU grubu PO<sub>2</sub> ölçümlerinde 0. ve 3.saat değerlerinde anlamlı fark vardı ( $P<0,05$ ).

**3.saat** PO<sub>2</sub> ölçümlerde her üç grupta da PO<sub>2</sub> 3. ve 96.saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $P<0.05$ ).

**96.saat** PO<sub>2</sub> değerlerinde yapılan ölçümlerde sham grubu diğer iki gruptan farklıdır. Sham grubu 0. ve 96.saat PO<sub>2</sub> ölçümleri ile DMTU grubu 3. ve 96.saatler arasında anlamlı fark vardı ( $P<0,05$ ).

**Tablo 5 Grupların arteriyel kan PO<sub>2</sub> ortalama değerleri(mmHg)**

PO <sub>2</sub>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	80.80 ±8.72	79.20± 7.79	79 .00± 3.97
Sham	81.42± 10.16	54.71± 9.08	62.42± 9.32
DMTU	79.12 ±7.98	66.62± 6.92	83.50 ±7.17

**IV.3.2. SO<sub>2</sub> değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması(%):** SO<sub>2</sub> ölçümlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.saat, 3.saat ve 96.saatler arasında anlamlı bir fark vardı (P<0.05).

**Kontrol grubu** SO<sub>2</sub> değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**Sham grubu** SO<sub>2</sub>'nın 0. ve 3. saat değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,005).

**DMTU grubu** SO<sub>2</sub>'nın 0. ve 3. saat değerleri ile 3. ve 96.saat değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark vardı (P<0,05).

**0.saat** SO<sub>2</sub> değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arsında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**3.saat** SO<sub>2</sub> değerlerinde her üç grupta birbirinden farklıdır (P<0,05).

**96.saat** SO<sub>2</sub> değerlerinde sham grubu diğer iki gruptan da farklıdır ve burada farkı sham grubu yaratmıştır (P<0,05)

**Tablo 6 Grupların arteriyel kan SO<sub>2</sub> ortalama değerleri(%)**

SO <sub>2</sub>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	93,206±.29	92.40±6.22	87.206±.41
Sham	93.856±.01	71.857±.38	75.85±7.81
DMTU	94.373±.70	82.755±.11	96.663±.55

**IV.3.3. PCO<sub>2</sub> değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması (mmHg):** PCO<sub>2</sub>'nin yapılan ölçümlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.saat, 3. saat ve 96.saatler arasında anlamlı bir fark vardı (P<0.05).

**Kontrol grubu** PCO<sub>2</sub>'nin yapılan ölçümlerinde 0.saat, 3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**Sham grubu** pCO<sub>2</sub>'nin yapılan ölçümlerinde 0.saat, 3.saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**DMTU grubunda** PCO<sub>2</sub>'nin yapılan ölçümlerinde 0.saat, 3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**0.saat** PCO<sub>2</sub>'nin yapılan ölçümlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**3.saat** PCO<sub>2</sub>'nin yapılan ölçümlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark vardır (P<0.05).Bu farkı sham grubu yaratmıştır.

**96.saat** PCO<sub>2</sub> nin yapılan ölçümlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**Tablo 7 Grupların arteriyel kan PCO<sub>2</sub> (8mmHg) ortalama değerleri**

PCO <sub>2</sub>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	27.60±3.43	31.60 ±3.50	39.20 ±4.32
Sham	24.71± 9.21	24.57± 2.37	33.57 ±14.61
DMTU	31.50± 2.07	29.87± 3.22	33.00± 4.19

#### **IV.3.4. pH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**

Grupların pH değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0. 3. ve 96.saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (P>0,05).

**Kontrol grubu** pH değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**Sham grubu** pH değerlerinde 0. 3. ve 96.saatler arasındaki ölçümlerde fark vardı ( P<0,05).

**DMTU grubunda** pH ise 3. ve 96.saatler arasındaki ölçümlerde fark vardı ( P<0,05).

**0.saat** pH değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05)

**3.saat** pH değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (  $P<0,05$ ).

**96.saat** pH değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (  $P<0,05$ ).

**Tablo 8 Grupların arteriyel kan pH ortalama değerleri**

<b>pH</b>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	7.40±0.06	7.38±0.06	7.390±.07
Sham	7.410±.04	7.36±0.03	7.32±0.05
DMTU	7.40±0.05	7.30±0.04	7.35±0.10

**IV.3.5 Grupların arteriyel kan HCO<sub>3</sub> ortalama değerlerinin karşılaştırılması:** HCO<sub>3</sub> değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0. 3.ve 96.saatlerde gruplar arasında istatistiki bir fark vardı (  $P<0.05$ ).

**Kontrol grubu** HCO<sub>3</sub> değerlerinde 3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (  $P<0.05$ ).

**Sham grubu** HCO<sub>3</sub> değerlerinde 0 .saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (  $P>0,05$ ).

**DMTU grubu** HCO<sub>3</sub> değerlerinin 0. ve 96. saat ölçümleri arasında statistiki olarak anlamlı fark vardı (  $P<0.05$ ).

**0.saat** HCO<sub>3</sub> değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (  $P<0.05$  ). HCO<sub>3</sub> değerlerindeki fark sham grubundan kaynaklanmaktadır.

**3.saat** HCO<sub>3</sub> değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (  $P<0.05$  ). HCO<sub>3</sub> değerlerindeki fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır.

**96.saat** HCO<sub>3</sub> değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (  $P<0.05$  ). HCO<sub>3</sub> değerlerindeki fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır.

**Tablo 9 Grupların arteriyel kan HCO<sub>3</sub> ortalama değerleri**

HCO <sub>3</sub>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	20.40± 4.03	17.40± 1.67	23.54± 2.08
Sham	18.85± 4.37	18.28± 1.11	18.71 ±4.46
DMTU	24.75 ±3.37	22.12± 2.99	16.80± 2.77

**IV.3.6. Grupların arteriyel kan BE ortalama değerlerinin karşılaştırılması:**Grupların BE değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0. 3. ve 96.saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (P>0,05).

**Kontrol grubu** BE 0.saat, 3.saat ve 96.saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05).

**Sham grubu** BE 0.saat,3.saat ve 96.saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05).

**DMTU grubu** BE 0.saat ve 96.saat değerleri ile 3.saat ve 96.saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05).

**0.saat** BE değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır.

**3.saat** BE değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05). Bu fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır.

**96.saat** BE değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05). Bu fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır.

**Tablo 10 Grupların arteriyel kan BE ortalama değerleri**

BE	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	-5.80±5.49	-9.20±3.83	-2.82±2,79
Sham	-7,75±6.66	-8.42±1.39	-7.28±7.99
DMTU	-0.37±4.10	-3.46±3.80	-13.50±3.39

#### IV.4.Biyokimyasal parametrelerin Değerlendirilmesi

**IV.4.1.Üre değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**Üre değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.,3. ve 96.saatlerde gruplar arasında istatistiki bir fark vardır ( $P<0.05$ ).

**Kontrol grubu** Üre değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**Sham grubu** Üre değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0,05$ ).

**DMTU grubu** Üre değerlerinde 3.saat ve 96.saat değerleri arasında anlamlı bir fark vardır ( $P<0.05$ ).

**0.saat** Üre değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**3.saat** Üre değerlerinde değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0.05$ ). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır

**96.saat** Üre değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Tablo 11 Grupların ÜRE ortalama değerleri**

ÜRE	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	38.60±12.38	25.80±4.81	24.80±3.42
Sham	42.42±4.39	47.28±9.25	38.14±13.6
DMTU	48.00±4.65	49.50±5.20	36.16±9.51

**IV.4.2.Kreatinin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**Grupların kreatinin değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.,3. ve 96.saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**Kontrol grubu** kreatinin değerlerinde 0.saat ve 3. saat değerleri arasında anlamlı bir fark vardır ( $P<0.05$ ).

**Sham grubu** kreatinin değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**DMTU grubu** kreatinin 0.saat.3.saat ve 96.saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır( $P<0.05$ ).

**0.sa**at kreatinin değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatiks

**3.sa**at kreatinin değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatiks

**96.sa**at kreatinin değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatiks

**Tablo 12 Grupların Kreatinin ortalama değerleri**

<b>Kreatinin</b>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	0.84±0.08	1.08±0.09	1.04±0.15
Sham	0.87±0.07	0.98±0.08	1.00±0.22
DMTU	1.15±0.16	1.03±0.13	0.81±0.10

**IV.4.3. ALT değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:** Grupların ALT değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.,3.ve 96.sa

**Kontrol grubu** ALT değerlerinde 0.sa

**Sham grubu** ALT değerlerinde 0.sa

**DMTU grubu** ALT değerlerinde 0.sa

**0.sa**at ALT değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatiks

**3.sa**at ALT değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatiks

**96.sa**at ALT değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatiks

**Tablo 13 Grupların ALT ortalama değerleri**

ALT	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	79.40±20.09	74.40±23.58	62.00±30.53
Sham	66.14±13.37	63.42±11.10	73.71±37.88
DMTU	63.87±10.98	74.37±14.72	71.16±28.65

**IV.4.5.AST değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**Grupların AST değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.,3.ve 96.saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**Kontrol grubu** AST değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**Sham grubu** AST değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**DMTU grubu** AST değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $P<0.05$ ).

**0.saat** AST değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0.05$ ). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır

**3.saat** AST değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0.05$ ). Bu fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır

**96.saat** AST değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Tablo 14 Grupların AST ortalama değerleri**

AST	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	53.40±25.36	22.80±8.61	36.80±20.36
Sham	26.00±8.36	41.14±14.12	43.57±33.90
DMTU	21.12±7.27	47.75±12.56	26.16±5.94

**IV.4.6 LDH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:**Grupların LDH değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.,3.ve 96.saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**Kontrol grubu** LDH değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $P>0,05$ ).

**Sham grubu** LDH değerlerinde 0.saat ve 3.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0,05$ ).

**DMTU grubu** LDH değerlerinde 0.saat ve 3.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0,05$ ).

**0.saat** LDH değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**3.saat** LDH değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $P<0,05$ ). Bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır

**96.saat** LDH değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Tablo 15 Grupların LDH ortalama değerleri**

LDH	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	195.60±42.33	146.42±93.86	462.60±417.49
Sham	133.14±46.19	389.57±210.93	350.42±362.06
DMTU	182.25±113.64	360.50±62.72	258.83±205.87

**IV.4.7. CK-MB değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:** CK-MB değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.,3.ve 96.saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Kontrol grubu** CK-MB değerlerinde 0.saat ve 3.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $P<0,05$ ).

**Sham grubu** CK-MB değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**DMTU grubu** CK-MB değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**0.saat** CK-MB değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**3.saat** CK-MB kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $P<0,05$ ). Bu fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır

**96.saat** CK-MB kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $P<0,05$ ). Bu fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır

**Tablo 16 Grupların CK-MB ortalama değerleri**

<b>CK-BM</b>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	1507.80±438.65	1606.00±961.90	1982.20±523.01
Sham	1021.423±77.61	3389.141±649.00	1570.42±1093.77
DMTU	1924.50±1110.76	9850.62±7574.66	5091.502±418.00

**IV.4.8. Kardiak Troponin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:** Grupların Troponin değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0.,3.ve 96.saatlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Kontrol grubu** kardiak Troponin değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Sham grubu** kardiak Troponin değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**DMTU grubu** kardiak Troponin değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**0.saat** kardiak Troponin ölçümlerinde Kontrol grubu ,Sham grubu ve DMTU grubunda troponin değerlerinde gruplar arası fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**3.saat** kardiak Troponin ölçümlerinde Kontrol grubu ,Sham grubu ve DMTU grubunda troponin değerlerinde gruplar arası fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**96.saat** kardiak Troponin ölçümlerinde Kontrol grubu ,Sham grubu ve DMTU grubunda troponin değerlerinde gruplar arası fark yoktu ( $P>0,05$ ).

**Tablo 17 Grupların kardiak Troponin ortalama değerleri**

<b>Troponin</b>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	0.53± 0.92	0.01± 0.00	0.01± 0.00
Sham	0.01± 0.00	0.01± 0.00	0.42± 0.70
DMTU	0.01± 0.00	0.01 ±0.02	0.01± 0.00

**IV.4.9. WBC değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması:** WBC değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubunda 0. ,3. ve 96.saatlerde gruplar arasında istatistiki bir fark vardı (P<0.05).

**Kontrol grubu** WBC değerlerinde 0.saat,3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

**Sham grubu** WBC değerlerinde 0.saat ve 3. saat ile 3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05).

**DMTU grubu** WBC değerlerinde 0.saat ve 3. saat ile 3. saat ve 96.saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05).

**0.saat** WBC değerlerinde Kontrol grubu ,Sham grubu ve DMTU grubu değerlerinde gruplar arası fark yoktu (P>0,05).

**3.saat** WBC değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05). Bu fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır

**96.saat** WBC değerlerinde kontrol grubu,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P<0.05). Bu fark DMTU grubundan kaynaklanmaktadır

**Tablo 18 Grupların WBC ortalama değerleri**

<b>WBC</b>	0.saat	3.saat	96.saat
Kontrol	5.02±2.67	6.38±3.41	7.20±2.70
Sham	5.51±0.98	7.752±.27	6.14±1.71
DMTU	6.85±1.71	10.60±2.07	10.86±3.71

**AKCİğER YAş-KURU AğIRLIKLARI:** Kontrol grubu ,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0,05).

#### **IV.4.10. AKCİĞERİN HISTOPATOLOJİK BULGULARI:**

- 1. Atelektazi:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $P < 0.05$ ).
- 2. Nötrofil Yaygınlığı:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $P < 0.05$ ).
- 3. Apoptoz:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ).
- 4. Nötrofil Yığılımı:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $P < 0.05$ ).
- 5. Amfizem:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ).
- 6. Kanama derecesi:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ).
- 7. Alveolar nötrofil:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $P < 0.05$ ).
- 8. Mukus:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $P < 0.05$ ).
- 9. Ödem:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ).
- 10. Bronş hasarı:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ).
- 11. Septal kanama:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ).
- 12. Nötrofil infiltrasyonu:** Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ).

## V. TARTIŞMA

ALI ve ARDS her iki akciğeri de içine alabilen nonkardiyojenik özellikte diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği tablosudur. ALI/ARDS son yıllarda daha sık görülmeye başlanan klinik bir durumdur ve özellikle ağır hastalarda ciddi bir komplikasyon olarak görülmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan klinik ve deneysel çalışmalar ALI/ARDS hakkında önemli bilgi birikimi sağlamışsa da, başlangıçtaki inflamatuvar cevabı düzenleyen mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (2).

ALI ve ARDS yoğun bakımların en önemli problemlerinden olup, yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle agresif tedavi gerektirir. ALI/ARDS'nin insidansları halen tam olarak bilinmemekle birlikte, ABD'de mortalitesi 1/36000'dir. ALI/ARDS'den ölüm oranı 20 yıl önce %90 iken, günümüzde %30-40 seviyelerine düşmüştür. Buna rağmen taburcu sonrası hastalarda pulmoner ve nonpulmoner morbiditenin en önemli nedeni ALI/ARDS'dir (76).

ALI/ARDS'deki patofizyolojik değişiklikler, artmış kapiller permeabilite ve alveolar diffüzyon kapasitesi ile artmış intrapulmoner şantlardan kaynaklanır. ALI ve ARDS sıklıkla sepsis, şok gibi altta yatan hastalığa ait sistemik bulguları da içerir. Tedaviye dirençli ALI/ARDS hastaları solunum yetmezliğinden ziyade, çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) sebebiyle ölmektedir (76).

ALI/ARDS akciğer parankiminde diffüz enflamasyonla karakterize bir hastalık sürecidir. Serbest radikalleri ve lipid peroksidasyonu aracılığıyla meydana gelen akut akciğer doku hasarı ARDS patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Kapiller vasküler endotelde oluşan bu hasar, ALI/ARDS'nin ana karakteristiği olan vasküler permeabilite artışına sebep olur (77,78).

Günümüzde ALI/ARDS patofizyolojisinin tam tedavisi mümkün olmadığından dolayı tedavi semptomatik ve destekleyici olmaktan ileri gidememektedir. Hayat kurtarıcı olan ventilatör tedavisinde ise en popüler olanlar akciğer koruyucu ventilasyon, permisif hiperkapni, optimal PEEP ve pron pozisyonudur. Ekstrakorporal yaşam desteği, yüksek frekansla ventilasyon, likit ventilasyon ve farmakolojik tedavi standart tedaviye girmemekle beraber bazı araştırmalarda, klinik sonuç üzerine umut verdiği gösterilmiştir. ALI ve ARDS'nin kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, fizyopatolojiye yönelik çeşitli ajanlar denenmektedir. Kaydedilen ilerlemeler sayesinde ALI/ARDS patofizyolojisinde rol alan mediyatörler ve sitokinler tanımlanarak, vücutta gelişen patofizyolojik metabolik değişimler belirlenme çalışmaları devam etmektedir (41). Bizde çalışmamızda ALI fizyopatolojisinden sorumlu tutulan SOR'a yönelik güçlü bir antioksidan olan DMTU tedavisinin klinik, laboratuvar ve histopatoloji üzerine olan etkisini araştırdık.

Gonzales ve arkadaşları endotoksinle indüklenmiş ARDS modellerinde oksidatif stresin rolünü araştırmışlardır. Profilaktik olarak uyguladıkları katalaz ve SOD gibi antioksidanların mükemmel koruma sağladığını göstermişlerdir. (79)

ALI/ARDS'de pulmoner arteriyel hipertansiyon tabloya eşlik eder. NO'nun pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. ALI/ARDS'de nitrikoksit sentetazın (NOS) pulmoner damarlarda NO artışına yol açtığı bilinmektedir. Endotelin-1, tromboksan B2 ve mikrotrombo embolizmin de pulmoner hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (80). Kazunori Murakami ve arkadaşları NO inhibitörlerinin ve antioksidan ajanların ALI tedavisinde hücresel yaralanmanın azaltılmasında etkili olduğunu göstermişlerdir (81). Bizim çalışmamızda da duman inhalasyonuna bağlı gelişen ALI'de antioksidan ajan olarak kullanılan DMTU, arteriyel kan gazı parametrelerinde klinik iyileşme sağlamıştır. Çalışmamız bu yönüyle diğer çalışmalarla uyumludur.

F. Chabot ve arkadaşları nonenzimatik antioksidanlar olan E vitamini, N-asetilsistein ve dimethylthioureanın ALI/ARDS hastalarının diyetlerine ilavesi sonucu oluşabilecek değişiklikleri incelenmişler ve DMTU'nun OH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve HOCl ile reaksiyona girdiğini, yarı ömrünün çok uzun olup hücre membranlarına dağılımının yüksek düzeyde olduğunu bulmuşlardır (82).

Fleisher ve ark. intravitreal olarak endotoksin verdikleri tavşanlarda yüksek doz DMTU tedavisi ile belirgin olarak iridal hiperemide, aqueous hücre sayısında ve prostoglandin-E salıverilmesinde azalma tespit etmişlerdir. İntravitreal endotoksine inflamasyon cevabının belirgin azalmasının ve toksik oksijen metabolitlerinin inhibe olmasının DMTU'nun etkisine bağlı olduğunu bulmuşlardır (83).

Sepsis ve multipl travma gibi olaylara eşlik eden ALI/ARDS'nin patogeneğinde (NO)'nun önemli bir rolü olduğu bulunmuş ve hastalardaki oksidan strese karşı antioksidan cevapların kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (82). Ancak bizim çalışmamızda NO düzeyleri bakımından, sham, DMTU ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0.05). Sonuçlarımız antioksidanlarla yapılan diğer çalışmalarla uyumlu değildir. Bunun nedenini yaptığımız deneyin fizyopatolojik olarak ALI basamağında kalıp ARDS'ye ilerlememesi olarak düşündük.

Domenighetti ve ark. ALI/ ARDS gelişen hastalarda antioksidan ajanların kullanılmasının PO<sub>2</sub> düzeyinde düzelme sağladığını ve ventilatör desteği süresini kısalttığını bulmuşlardır. Ventilatör desteğindeki yoğun bakım hastalarında iv antioksidan ajan verilmesi plazma lipid peroksidasyon ürünleri, trakeal mukus ve klinik durumu etkileyerek daha iyi klinik düzelmeyi hızlandırdığını tespit etmişlerdir (84).

Phorbol myristate acetate (PMA) ile oluşturulan deneysel akciğer ödemi çalışmasında DMTU, hem pulmoner ödem oluşumunu hem de vasküler permeabiliteyi koruyarak akciğer ödemi azaltmıştır. Bu çalışmada PMA tarafından indüklenen ALİ semptomları düzelmekte, akciğer ağırlık değerleri ile pulmoner arter basınç değerleri düşmekte ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki protein miktarı azalmaktadır (63). Bizim çalışmamızda grupların kan PO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Sham grubunda 3.saat PO<sub>2</sub> değerleri ile DMTU grubunda 3.saat PO<sub>2</sub> değerlerinin azalma ve 96.saat PO<sub>2</sub> değerlerinde belirgin bir artış olmuştur. DMTU grubunda 0.saat ve 3.saat değerlerine göre 96.saat PO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> değerlerinde belirgin bir düzelmenin olması DMTU tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda farklı bir model kullanılmakla beraber DMTU tedavisinin kan gazı PO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> değerlerini düzeltmede etkili olması antioksidanlarla yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

Richard B.Fox, PMA ile oluşturulan deneysel akciğer yaralanmasında nötrofil aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri salınması ile pulmoner vasküler konstriksiyon, endotelial hücre hasarı ve akut pulmoner ödem oluştuğunu bulmuşlardır. DMTU'nun akciğer hasarı üzerine olumlu etkileri olduğu gibi, böbrekte iskemik hasarı düzelttiği de belirtilmektedir. Toksik oksijen metabolitleri ve nötrofil infiltrasyonu ile oluşturulan akciğer doku hasarı DMTU tarafından antagonize edilmektedir. Nötrofil aktivatörlerinin deney hayvanlarının akciğerlerine verilmesi sonucu akciğer ağırlığında artışlar olduğu tespit edilmiş ve DMTU'nun bu ağırlık artışlarını % 79 oranında düşürdüğü bulunmuştur (64). Bizim çalışmamızda da grupların kan gazı pO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak olumlu anlamda fark tespit edildi (p<0.05). Sham grubu 0.saat SO<sub>2</sub> değerlerine göre 3.saat değerlerinin düşük olması, DMTU grubu 3.saat değerlerine göre 96.saat SO<sub>2</sub> değerlerinin tedavi ile düzelmiştir. Çalışmamız bu yönüyle ALİ'de gelişen akciğer hasarını önleme de güçlü bir antioksidan ajan olan DMTU'nin tedavideki etkinliğini göstermiştir.

Çalışmamızda grupların kan PCO<sub>2</sub> değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Sham grubu 3.saat PCO<sub>2</sub> değerlerinin azalması bu farkın nedenidir ve bu değer hipoksiye sekonder gelişen hiperventilasyona bağlanmıştır. DMTU tedavisinin kan gazı PCO<sub>2</sub> değerleri açısından olumlu veya olumsuz bir etkisi olmamıştır.

Çalışmamızda grupların kan pH değerleri karşılaştırıldığında sham ve DMTU gruplarının 0.ve 96. saat pH değerleri açısından ölçümlerde anlamlı bir fark vardı (P<0,05). Sham grubu 0.saat değerlerine göre 3. ve 96.saatlerde belirgin düşme tespit edilmiştir.DMTU grubunda 0.saat değerlerine göre 3.saat kan pH'ındaki belirgin düşüş,96.saatte ise 3.saat değerlerine göre önemli

bir düzelme görülmüştür. Çalışmamızda DMTU grubu 3.saat değerlerinde kan pH değerlerine DMTU tedavisinin olumlu etkisi olmuştur.

Çalışmamızda arteriyel kan HCO<sub>3</sub> düzeyinin DMTU grubunda 0. ve 3.saat değerlerine göre 96.saat değerlerinin azalması hipoksiye sekonder gelişen metabolik duruma bağlı olduğunu düşündük.

Arteriyel kan BE düzeyinin DMTU grubunda 0. ve 3.saat değerlerine göre 96.saat BE değerlerinin artması HCO<sub>3</sub> düzeyi azalmasında eşlik ettiği hipoksiye bağlı gelişen metabolik durumla ilişkilendirdik.

Çalışmamızda kan üre ve kreatinin düzeylerindeki düşme açısından sham grubu 3. saat ve 96.saatler ile DMTU grubu 3.saat ve 96.saat değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0,05). Üre ve kreatinin değerleri her iki grupta da ( DMTU ve sham grubu) 3.saat değerlerine göre 96.saat üre değerlerindeki düşme Richard B.Fox'un DMTU ile yaptığı deneysel çalışma ile uyumlu bulunmuştur (64). Bu durum (böbreklerde hipoksiye sekonder gelişen erken dönem iskemi) verilen DMTU tedavisi ile postoperatif bakımın etkinliğine bağlanmıştır

Çalışmamızda kan ALT, AST ve LDH değerlerinin DMTU grubunda 3.saatte artıp,96.saatte düşmeleri DMTU tedavisinin karaciğerdeki iskemik doku hasarını da olumlu katkısını göstermiştir (64). Bu durumda DMTU sadece ALI'deki akciğer hasarlanmasında değil, ALI'de hipoksi sonucu gelişen böbrek ve karaciğerdeki iskemide de etkili olmuştur.

Çalışmamızda kan CK-MB kontrol grubunun 0.ve 3.saat değerlerinde istatistiksel olarak farklı olması anlamlı bulunmadı.Her üç grupta da 3.saat CK-MB değerlerindeki bariz artışın 96.saatlerde düşmesi verilen anestezi ve duman inhalasyonuna bağlı gelişen solunum yetmezliğine sekonder gelişen hipoksiye bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda kan Troponin ve İL-6 değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmemiştir (P>0,05).

Çalışmamızda kan WBC değerlerinde her üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilsede bu durumun daha çok akut inflamasyon sonucu olduğu düşündük.Bu sonuç DMTU tedavisi ile ilişkilendirilmemiştir.

Yaptığımız bu çalışmada grupların akciğer histopatolojik incelemesinde amfizem, kanama, bronş hasarı, septal kalınlaşma ve nötrofil infiltrasyonu derecesi açısından kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (P>0,05). Ancak akciğer histopatolojik incelemesinde atelektazi, ödem, nötrofil yaygınlığı, nötrofil yığılımı,alveolar nötrofil ve mukus değerleri açısından sham grubu ve DMTU grubu değerleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $P < 0.05$ ). Çalışmamızda akciğer yaş-kuru ağırlıkları açısından kontrol grubu ,sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $P > 0.05$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda duman inhalasyonu ile geliştirilen ALİ'de tedavi amacıyla kullanılan DMTU'nun akciğer hasarı ve histopatolojisi üzerine olumlu etkileri yapılan deneysel çalışmalarla da gösterilmiştir (64). Bu olumlu etki güçlü bir antioksidan ajan olan DMTU'nun ALI tedavisinde yer bulması bakımından önemlidir.

## SONUÇ

ALİ/ARDS kritik hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve sık görülen bir sendromdur.

ARDS'nin altında yatan enflamatuvar patogeneze daha iyi anlaşıldıkça, immun yanıtı modüle eden tedavi stratejilerinin daha da önem kazanması, bunun da prognozu daha iyiye götürmesi beklenmektedir. ARDS hastalarının çoğu ARDS nedeniyle değil, hastalık sürecinde ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromuna bağlı ölümlerin ancak % 5'i solunum yetmezliğine geri kalan kısım ise hastalık sürecinde ortaya çıkan sepsis ve multipl organ yetmezliğine bağlıdır. Hastalığın kompleks doğası onun tek bir ajan ile tedavi edilme olasılığını güçleştirmektedir. Hastalık sürecinde klinik duruma uygun farklı kombinasyonların uygulanmasının başarı şansını arttıracakları düşünülmektedir. Daha iyi nütrisyonel ve ventilatuar stratejiler ile ARDS'de mortalite azalmaktadır.

Duman inhalasyonu ile oluşturulan ALİ/ARDS modelinde antioksidan ajan olan DMTU uygulanmasında arteriyel  $PO_2$ ,  $SO_2$  ve pH düzeylerine olumlu etkileri ALİ/ARDS tedavisi için çok önemli bir sonuçtur. DMTU tedavisinin duman inhalasyonuna bağlı ALI tedavisinde etkinliğinin kan gazı parametrelerinde etkili olması daha önceki çalışmalarla da uyumludur. DMTU tedavisinin duman inhalasyonuna bağlı ALI'nda bakılan  $PO_2$ ,  $SO_2$  ve pH dışında kan üre, kreatinin, ALT, AST, LDH gibi böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerinde olumlu katkısı olmuştur. DMTU tedavisi kan NO düzeyi, kardiak troponin, İL-6 ve akciğer yaş-kuru ağırlıkları değerleri üzerine istatistiksel açıdan olumlu bir etki yaratmamıştır.

Duman inhalasyonunun neden olduğu ALI'de akciğer histopatolojik incelemesinde atelektazi, ödem, nötrofil yaygınlığı, nötrofil yığılımı, alveolar nötrofil ve mukus miktarına patolojik düzeyde önlemede etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Deneyisel duman inhalasyonu modelinde DMTU tedavisinin etkileri akut dönem dikkate alınarak yapıldığı için,yapılacak yeni çalışmalarla ALI'nın subakut döneminin değerlendirilerek duman inhalasyonu tedavisinde antioksidan bir ajan olan DMTU yeri daha iyi anlaşılacaktır. Deneyde akut dönem dikkate alındığından ALI'nda DMTU tedavisi etkinliğini biyokimyasal, akciğer fonksiyonlarını ve patolojik verileri inceleme amacımız için yeterli süre sağlamamıştır. Duman inhalasyonuna bağlı ALI tedavisinde DMTU'nun dozu daha önce yapılmış deneysel çalışmalarda kullanılan dozlar baz alınarak yapılmıştır.

Bu çalışmada, ALI ve ARDS hastalarında tedaviye DMTU'nun eklenmesi ancak ilacın yeni doz ayarlamaları ve yeni yapılacak daha uzun süreli çalışmalarla olumlu veya olumsuz etkilerini ortaya konulacaktır.

## VI. ÖZET

**Amaç:** Deneysel duman inhalasyonuna bağlı gelişen ALI/ARDS modelinde antioksidan ajan olan dimethylthiourea (DMTU) tedavisinin akciğer doku hasarı olan etkisini incelemektir.

**Materyal ve metod:** Çalışmada yeni Zelanda tipi 24 dişli deney tavşanı kullanıldı. Kontrol grubu için 8 tavşan, Sham grubunda 8 tavşan ve DMTU grubu içinde 8 adet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu haricindeki tavşanlarda balon-duman-entübasyon yöntemi kullanılarak ALI oluşturuldu. Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU(600mg/kg) grubu şeklinde gruplar oluşturulup ilaçları duman inhalasyonundan hemen sonra verildi. Deneyin 0. 3., 96. saatlerinde arter kan gazları, plazma NO değerleri, hemogram ve biyokimyasal tetkikler için kan örnekleri alındı. Deneyin sonunda histopatolojik incelemeler ve akciğer kuru-yaş ağırlıklarını belirlemek için akciğerden doku örnekleri alındı.

**Bulgular:** DMTU grubunun arteriyel kan PO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> ve arteriyel kan pH değerleri kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak artmış (p<0.05) bulundu. Akciğer histopatolojik incelemesinde atelektazi, ödem, nötrofil yaygınlığı, nötrofil yığılımı, alveolar nötrofil ve mukus değerleri açısından sham grubu ve DMTU grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P<0.05). Kontrol, sham ve DMTU grupları arasında kan NO düzeyi, kardiyak troponin, İL-6 ve akciğer yaş-kuru ağırlıkları değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (P>0,05).

**Sonuç:** ALI/ARDS akciğer veya akciğer dışı nedenlere bağlı olarak gelişen kritik hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve sık görülen bir sendromdur. Daha iyi yoğun bakım şartları ,yeni tedavi olanakları ve ventilatör stratejiler ile ALI/ARDS'de mortalite hızı azalmaktadır. Çalışmamızda antioksidan ajan olan DMTU'nun deneysel olarak oluşturulan akut akciğer hasarında pO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> ve arteriyel kan pH dışında kan üre, kreatinin, ALT, AST, LDH gibi böbrek ve karaciğer fonksiyonları testleri ile akciğer histopatolojisine üzerinede olumlu katkısı olmuştur. DMTU tedavisi kan NO düzeyi, kardiyak troponin, İL-6 ve akciğer yaş-kuru ağırlıkları değerleri üzerine olumlu bir etkisi olmamıştır. Tedavide dimethylthiourea(DMTU) kullanılması ancak yeni yapılacak uzun süreli çalışmalarla mümkün olacaktır.

## VII.SUMMARY

**Purpose:** Our aim is to determine the effect of an antioxidant agent dimethylthiourea (DMTU) acute lung damage in experimental ballon-smoke-entubation model to see the effect on organ function failure ,lung tissue damage prevention

**Material and Methods:** 24 female New Zealand type rabbits were used. Rabbits were separated in three groups: 8 rabbits for the control group and 8 rabbits each for Sham and DMTU groups. ALI was performed by ballon-smoke-entubation method to all groups, except the control group. In separated control, Sham and DMTU (600mg/kg) groups, drugs were given right after the smoke inhalation. In the 0., 3.,96. hours blood samples for oxygenation levels and blood samples for plasma NO were taken. After the experiment, lung tissue samples were taken for histopathologic investigations and to evaluate dry-wet lung weight.

**Findings:** In DMTU group, arterial PO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> and pH values were increased meaningfully, compared to control and Sham groups (p<0.05) In histopathologic examinations, atelectasia, eudema, neutrophil expanse, alveolar neutrophil and mucus levels were statistically different between Sham and DMTU groups (p<0.05). Between control, Sham and DMTU groups, blood NO levels, cardiac troponin levels,IL-6 levels and dry-wet lung weights did not differ statistically (p>0.05).

**Results:** ALI/ARDS are a common syndrome in critical patients, caused by lung pathologies or other systemic pathologies, with high rate of morbidity and mortality. With better ICU care, advanced treatment methods and smart ventilator strategies, mortality rates are decreasing.

In our study, on an experimental lung injury model, an anti-oxidant agent ; DMTU, had positive effects on pO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, arterial blood oxygenation, liver function tests like ALT, AST, LDH and kidney function tests like blood-urea and creatinin levels along with lung histopathology. The DMTU treatment didn't have any positive effect on blood NO, cardiac troponin, IL-6 and dry-wet lung weight. Before using DMTU as an effective agent in treatment, several and long term studies must be performed.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Bernard GR, Argitas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legali JR, Morris A, Spragg R. American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824)
2. Cedeno A, Galera A, Torres A, Rodriguez-Cintron W. Acute lung injury / acute respiratory distress syndrome: a need for education. *P R Health Sci J* 21(4): 305-8, 2002.
3. Artigas A, Bernard G, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS Part 2. *Am J Respir Crit. Care Med.* 157:1332-1347, 1998
4. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, et al: Treatment of ARDS. *Chest* 120:1347-1367, 2001
5. Lange-tıbbi fizyoloji: İstanbul 2002; 625-648
6. Ausbaugh DG, Bigelow SB, Pety TL. Acute Respiratory Distress in Adults *Lancet*, 1967; 2:319-323
7. Kayhan Z. Klinik Anestezi . Logos Yayıncılık 3. Baskı İstanbul 2004; 866-869
8. Bongard F S, Sue DY. Current Clinical Care Diagnosis & Treatment 2nd ed. Lange USA 2002; 321-337
9. Pety TL, Ausbaugh DG: The adult Respiratory Distress syndrome clinical features, factors influencing, prognosis and principles of management. *Chest* 60:273-279, 1971
10. Fialkow L, Vieira SR, Fernandes AK. American-European Consensus Criteria. Acute Lung Injury Acute Respiratory Distress Syndrome *Intensive Care Med*, 2002; 28(11):1644-1648
11. Gürsel G. Akut solunum sıkıntısı sendromu. *Göğüs Hastalıkları Acilleri*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000:197-210.
12. *Am J Respir Crit. Care Med.* 1994; 149:818-824)
13. Hudson LD. New therapies for ARDS. *Chest* 108:79-91, 1995.
14. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2118-2124.
15. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(6):355-361.
16. 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* 2000; 342(18):1301-1308.

17. Kayaalp O. Kortikosteroidler ve ACTH. Tıbbi farmakoloji1. Cilt. 3. Baskı. Ankara 1984.
18. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, DeLeo J. Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1518-26.
19. McHugh LG, et al. Recovery of function in survivors of the ARDS. *Am J Respir Crit. care Med.* 1994;150:90-4
20. American Thoracic Society. Acute lung injury. Round table conference. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:675-679.
21. Desai SR. Acute respiratory distress syndrome: Imaging of the injured lung. *Clin Radiol* 2002;57:8-17.
22. Elliott CG. Pulmonary sequelae in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:789-800.
23. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1995;332:27-37.
24. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1701-11.
25. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1998;138:720-3.
26. COŞAN F: Hidroklorik asitle tavşanlarda oluşturulan ALİnda lidokainin tedavi edici etkisi ve kullanım şeklinin araştırılması (uzmanlık tezi) istanbul ünüversitesi CTF. Anesteziyoloji A.D, 2001.
27. Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1996; 17(3):555-75.
28. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22(10):1568-78.
29. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino PS, Schuster D: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145:990-998,1992.
30. Gadek J, DeMichele S, Karlstad M, et al Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-1420

31. Atabai L, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care : Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: definition and epidemiology. *Thorax* 2002;57:452-458.
32. Seidenfeld JJ, Pohl DF, Bell RC, Haris GD, Johanson WG jr Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:12-16.
33. Montgomery AB, Stager MA, Carrigo CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-489.
34. Lyrene RK, Truog WE. Adult respiratory distress syndrome in a pediatric intensive care unit: predisposing conditions, clinical course and outcome. *Pediatrics* 1981;67:790-795.
35. Monchi M, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1076-81.
36. Luhr OR, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1849-61.
37. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980; 492:153-168.
38. Moller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact* 1996; 102:17-36.
39. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/ free radicals. *Jpn J Physiol* 1996; 46(1):15-32.
40. Ertan T, Soran A, Kılıç M, Aşlar AK, Koç M, Cengiz Ö. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi. *Cerrahi Tıp Bülteni* 2001,2;4: 154-167.
41. Martinez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 1995; 77:147-161.
42. Uysal M Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-oksidan dengesini etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*, 1998; 11:336-340
43. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL: Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 25: 612–628, 2004.
44. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I: Antioxidant Status and Lipid Peroxidation in Type II Diabetes Mellitus. *Cell Biochem Func*. 21: 291-296, 2003.
45. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C: Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*. 39: 841 – 852, 2005.

46. Yu BP. Cellular defences against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994; 74:139-162).
47. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: Its mechanism, measurement and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 715S-725S)
48. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radic Res* 1996; 25:57-74
49. Papas AM. Determinants of antioxidant status in humans. *Lipids* 1996; 31: 77S-82S.
50. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14S-21S.
51. Kopani M, Celec P, Danisovic L, Biro C. Oxidative stress electron spin resonance. *Clin Chim Acta* 2006; 364:61-66
52. Liu KZ, Cuddy TE, Pierce GN. Oxidative status of lipoproteins in coronary disease patients. *Am Heart Journal*, 1992; 123:285-290
53. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 54:176-186, (2001)
54. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4):569-605
55. Ünlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları* 1999; 10:207-11.
56. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: curiosity, cause, or consequence *Lancet*, 1994; 344:721-72
57. Akaike T, Ando M, Oda T et al. Dependence on generation by xanthine oxidase of pathogenesis of influenza virus infection in mice. *J Clin Invest* 1990; 85:739 - 745.
58. Kenneth L. Role of free radicals in lung injury. *Chest* 1986; 89 (6): 859-863.
59. Van Antwerpen L, Theron A J, Myer MS et al. Cigarette smoke-mediated oxidant stress, phagocytes, vitamin C, vitamin E, and tissue injury. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 28:53-65.
60. Harris WS. The prevention of atherosclerosis with antioxidants. *Clin Cardiol* 1992; 15 (9): 636 - 640.
61. Cam M, Yavuz O, Guven A, Ercan F, Bukan N, Ustundag N: Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res.* 35:212-20, 2003.
62. Sözmén EY: Yaşlanma Biyokimyası. In Onat T, Emerk K, Sözmén EY (Eds) *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara pp: 665-674. 2002

63. Chou CL, Chen HI, Hsu K, Li MH, Wang D. Proc. Natl Sci Counc Repub China B. 1990 Jan;14(1):33-9.
64. Richard B. Fox Prevention of Granulocyte-mediated Oxidant Lung Injury in Rats by a Hydroxyl Radical Scavenger, Dimethylthiourea. J. Clin Invest. 1984;74:1456-64
65. Roberts ES, Richards JH, Jaskot R, Dreher KL. Inhal Toxicol. 2003 Nov;15(13):1327-46.
66. Granger DL, Taintor RR, Boockvar KS, et al. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. Methods Enzymol 1996; 268: 142-151.
67. Kayaalp O. Otokoidler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt 1467-1539. 2000
68. Schoen F. Inflammation and repair. Robins; 51-93. 1994
69. Frostell GC, Blomqvist H, Hedentierna G, et al: Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. Anesthesiology 78:413-416, 1993.
70. Perenlei Enkhbaatar, Kazunori Murakami, Katsumi Shimoda, Akio Mizutani. The Inducible Nitric Oxide Synthesis Inhibitor BBS-2 Prevents Acute Lung Injury in Sheep after Burn and Smoke Inhalation. Injury Am J Respir Crit Care Med, 2003; Vol 167. pp1021-1026
71. Rialp G, Betbese A.J, Marquez M.P: Short term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extra pulmonary acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med, 2001; 164:243-249.
72. Perenlei Enkhbaatar, Kazunori Murakami, Katsumi Shimoda, Akio Mizutani, Roy McGuire. Inhibition of neuronal nitric oxide synthesis by 7-nitroindazole attenuates acute lung injury in an ovine model. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003; 285: R366-R372
73. Perenlei ENKHBAATAR and Daniel L. TRABER Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury Clinical Science, 2004; 107, (137-143)
74. MacIntyre NR, Fulherson WJ. Acute/adult respiratory distress syndrome. In: Burton GG, ed. Respiratory Care Unit. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 1097-106.
75. Radermacher P, Santak B, Joachim W, et al: Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: Effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. Anesthesiology, 1990; 72: 238-244.
76. LUH Shi-ping, CHIANG Chi-huei J. Zhejiang Univ. Sci B 2007 8(1):60-69

77. Chu SJ, Chang DM, Wang D, Lin HI, Lin SH, Hsu K. Protective effect of U74500A on phorbol myristate acetate-induced acute lung injury. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol* (2004) 31, 523-529
78. Fukuto JM, Hobbs AJ, Ignarro LJ. Conversion of nitroxyl (HNO) to nitric oxide (NO) in biological systems: the role of physiological oxidants and relevance to the biological activity of HNO. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196:707-713
79. Gonzales PK, Malfroy B, Benson BF, Zhuang J, Doctrow SR, Menconi MJ, Fink MP. *Shock*. 1996; 6 Suppl 1: S23-6.
80. Bellington GJ. The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002; 57: 540-546.
81. Kazunori Murakami, Roy McGuire, Robert A. Cox, Jeffrey M. Jodoin Heparin Nebulization Attenuates Acute Lung Injury In Sepsis Following Smoke Inhalation In Sheep. *Shock*, 2002; Vol. 18, No. 3, pp. 236-241
82. F. Chabot, J.A. Mitchell, J.M.C. Gutteridge, T.W. Evans *Eur Respir J* 1998; 11: 745-757
83. Fleisher LN, Ferrell JB, Olson NC, McGahan MC. *Exp Eye Res*. 1989 Apr; 48(4): 561-7
84. Xie E.F., Yang Z.C., Wang D., Fu Q.F., Wei J.J. A Rat Model Of Smoke Inhalation Injury *Annals of Burns and Fire Disasters*, June 1998; vol. XI – n 2.
85. Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care*. 1997 Dec; 12(4): 177-82

## **IX.TEŞEKKÜR**

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta ana bilim dalı başkanımız **Sayın Doç.Dr.Başar CANDER** olmak üzere tüm hocalarım,eğitimimde bana yol gösteren,önderlik eden tez hocam **Sayın Yrd.Doç.Dr.Mehmet Ertuğrul KAFALI**'ya, tezimin her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Acil Tıp Ana Bilim Dalından **Sayın Dr.Şerife ÖZDİNÇ** ve **Sayın Dr.Mesut YILDIZ**'a , Halk Sağlığı Ana Bilim Dalından **Sayın Prof.Dr.Tahir Kemal ŞAHİN** ve **Sayın Dr.Mehmet UYAR**, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalından **Sayın Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN**, Patoloji Ana Bilim Dalından **Sayın Yrd.Doç.Dr.Hatice TOY**, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden **Sayın Uzm.Salim EKER**, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm acil servis personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr.Hasan KARA**

05.01.2009

