



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ANTU (ALPHA-NAPHTHYLTHIOUREA)'NUN
İNDÜKLEDİĞİ AKCİĞER HASARI ÜZERİNDE BETA-
AESCİN'İN ETKİNLİĞİ**

**Dr.Çağlar YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali ÖZDÜLGER
MERSİN-2007**

**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ANTU (ALPHA-NAPHTHYLTHIOUREA)'NUN
İNDÜKLEDİĞİ AKCİĞER HASARI ÜZERİNDE BETA-
AESCİN'İN ETKİNLİĞİ**

**Dr.Çağlar YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali ÖZDÜLGER
MERSİN-2007**

TEŐEKKÜR SAYFASI

Bu tezi hazırlarken, çalıőma sűresince ve yapım aőamasında yapıcı ve bilimsel eleőtirilerini esirgemeyen, her fırsatta bilgi ve deneyimlerini paylaőan deęerli hocam ve tez danıőmanım Sayın Doç.Dr.Ali Őzdűlger'e en içten teőekkűrlerimi sunarım.

Asistanlıęım sűresince tűm sorunlarımıza anlayıőla yaklaőan, bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen deęerli hocalarım Sayın Doç.Dr.Ali Őzdűlger'e, Sayın Doç.Dr.Oęuz Kűksel'e, Sayın Yard.Doç.Dr.Erhan Ayan'a ayrıca tezime verdięi destekten dolayı Karaelmas Őniversitesi Őęretim űyesi Sayın Doç.Dr.Emine Sipahi'ye teőekkűrű bir borç bilirim.

Bu tezin hazırlanmasında ve esas emek gerektiren laboratuvar aőamasında Biyokimya A.D. Őęretim űyesi Sayın Doç.Dr.Lűlűfer Tamer'e ve araőtırma gűrevlisi Sayın Lokman Ayaz'a, Patoloji A.D. Őęretim űyesi Sayın Yard.Doç.Dr.Tuba Karabacak'a ve İstatistiksel deęerlendirmede Bioistatistik A.D. Őęretim űyesi Sayın Doç.Dr.Arzu Kanık'a ve Őęretim gűrevlisi Sayın Semra Erdoęan'a çok teőekkűr ederim.

Son olarak asistanlıęım boyunca birlikte çalıőmaktan zevk duyduęum tűm asistan arkadaőlarıma ve desteęini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme yűrekten teőekkűr ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET.....	5
2.ABSTRACT.....	6
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
4. GENEL BİLGİLER.....	8
4.1. SIVI KOMPARTMANLARI.....	8
4.2. MİKRODOLAŞIM	9
4.3. PULMONER DOLAŞIMIN SIVI DİNAMIĞI.....	13
4.4. AKUT AKCİĞER ÖDEMİ.....	15
4.5. β -AESCİN	18
4.6. ALPHA-NAPHTHYLTHIOUREA (ANTU).....	21
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
5.1. Çalışma Grupları.....	24
5.2. MDA Düzeylerinin Ölçümü.....	25
5.3. MPO Düzeylerinin Ölçümü.....	25
5.4. Serum-BAL Protein Düzeylerinin Ölçümü.....	26
5.5. Doku Yaş ve Kuru Ağırlık Ölçümü.....	26
5.6. Dokunun Histopatolojik İncelemeleri.....	26
5.7. İstatistiksel Analizler.....	26
6. BULGULAR.....	27
6.1. Yaş-Kuru Ağırlık Farkı.....	27
6.2. BAL Protein Miktarı.....	28
6.3. Serum Protein Miktarı	29
6.4. BAL/Serum Protein Oranı.....	31
6.5. Serum ve Doku MPO Düzeyi.....	32
6.6. Serum ve Doku MDA Düzeyi	31
6.7. Histopatolojik Değerlendirme.....	33
7. TARTIŞMA..	36
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
9. KAYNAKLAR.....	41
10. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	47
11. ŞEKİLLER DİZİNİ ve RESİMLER DİZİNİ	48
12. TABLOLAR DİZİNİ.....	49

1. ÖZET

Akut akciğer hasarı (AAH), alveolo-kapiller membranda artmış geçirgenlik ve alveoler alanda proteinden zengin sıvı birikimi ile karakterizedir. Pratik uygulamalarda tedavisi büyük ölçüde destekleyicidir ve yeterli ventilasyon ile oksijenizasyonun sağlanması amaçlanır. Mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteği dışında iyileşme sağlayan standart bir tedavi yöntemi yoktur.

Bu projede ratlarda ANTU (alpha-naphthylthiourea)'nun indüklediği akut akciğer hasarında β -aescin'in etkinliği araştırılmaktadır. ANTU, akciğer mikrovaskülaritesinde permeabilite değişikliği yaparak doza bağımlı şekilde pulmoner ödeme yol açan ve rodentisit olarak kullanılan kimyasal bir ajandır. β -aescin ise kronik venöz yetmezlik, hemoroid, postoperatif ödem ve travmatik beyin ödeminde anti ödematöz etkinliği kliniksel olarak gösterilmiş, bitkisel bir maddedir. Bu çalışmada ratlarda akut akciğer hasarının gelişimini takip etmek için akciğer dokusunun yaş ve kuru ağırlık farkına ait değerler, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısına ait protein, serum protein ve BAL ile serum proteinin oranına ait değerler incelendi. Ayrıca enflamasyona bağlı alveolo-kapiller membran hasarının oluşup oluşmadığını tesbit etmek amacıyla doku-kan Miyeloperoksidaz (MPO) ve doku-kan Malondialdehit (MDA) değerleri saptandı ve doku örnekleri histopatolojik olarak da değerlendirildi. Her biri yedi Wistar Albino rat (200–250 gram) içeren beş grup oluşturuldu. Grup 1'de intraperitoneal 3.75ml/kg serum fizyolojik, Grup 2'de ANTU'nun çözücü maddesi 3.75ml/kg zeytin yağı uygulandı, Grup 3'de tek başına 5mg/kg intraperitoneal β -aescin uygulandı. Grup 4'de 15mg/kg dozunda intraperitoneal ANTU uygulanarak akciğer hasarı oluşturuldu. Grup 5'de ise 15mg/kg dozunda intraperitoneal ANTU ile akciğer hasarı yapılan denekler üzerinde 5mg/kg intraperitoneal β -aescin uygulanarak etkinliği ölçüldü. Sadece ANTU verilen Grup 4'de, yaş ve kuru ağırlık farkının, BAL'da protein ve BAL / serum protein oranına ait değerlerin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar taşıdığı ve histopatolojik bulguların da biyokimyasal bulgular ile uyum içinde olduğu gözlemlendi. Grup 5'de ise bu parametrelerin normal değerlere indiği gözlemlendi ve β -aescinin uygulamasının bu iyileşmede etkili olduğu düşünüldü. Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan yazılı onay alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, ANTU, β -aescin, non-kardiyojenik akciğer ödemi/akut akciğer hasarı.

2. ABSTRACT

Acute lung injury is characterized by the increase in permeability of alveolar capillary membranes and accumulation of protein rich fluid in alveolar area. Its treatment is usually supplemental; efficient oxygenation with ventilatory support is aimed. There is no proven treatment strategy except mechanical ventilation and intensive care unit support. In this study, the efficiency of β -aescin was studied in ANTU induced acute lung injury model in rats. ANTU, a widely used rodenticide, is a chemical agent causing pulmonary edema in a dose dependent manner by changing the permeability of lung microvasculature. β -aescin is an active herbal agent that was shown to have an anti edematous effect in chronic venous insufficiency, hemorrhoids, postoperative edema and traumatic brain edema. On reviewing the literature, there has been no study on its effect on lung edema. To follow up the acute lung injury in rats, differences between the wet and dry weights of lung tissue were examined. Serum protein, protein in BAL and ratio of BAL protein to serum protein were analyzed to observe the accumulation of protein rich fluid in alveolar area. Tissue and blood MPO and tissue and blood MDA values were evaluated to demonstrate the alveolar capillary membrane damage, biochemically. Acute lung injury was also studied histopathologically. Five groups were formed, each including 7 wistar albino rats (200-250grams). Group 1 received 3.75ml/kg saline solution intraoperitoneally. Group 2 was given 3.75ml/kg olive oil, solvent for ANTU. 5mg/kg intraperitoneal β -aescin was applied to the Group 3. In the Group 4, lung injury was created by injecting 15mg/kg of ANTU intraperitoneally (4mg ANTU was suspended by 1ml of olive oil). In the Group 5, efficacy of β -aescin on ANTU induced lung injury was determined by applying ANTU and β -aescin simultaneously according to the above mentioned doses and routes. In only Group 4, there was statistically significant difference regarding wet and dry weights, BAL protein and BAL protein to serum protein ratio compared to other groups. In Group 5, these biochemical parameters returned to normal values. These findings were also shown to be consistent with histopathological findings. This study has been approved by The Ethic Committee of Mersin University School of Medicine.

Key words: Lung, ANTU, β -aescin, non-cardiogenic lung edema/acute lung injury

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut akciğer hasarı, akciğerde kapiller permeabilitenin artmasına bağlı olarak gelişen pulmoner ödeme karakterize, akut solunum yetmezliğinin ani başlangıcını ifade eden genel bir terimdir. Akut akciğer hasarı akciğerlerin mikrovasküler endotel ve alveoler epitel hücrelerinin aşırı inflamatuvar yanıtı bağlı hasarı ile karakterize bir durumdur. Alveolo-kapiller membran hasarı ile birlikte trombosit ve lökosit agregatlarının depolanması, Tip 1 pnömosit hücrelerinin hasarlanması ve böylece interstisyel ödem ve takiben proteinden zengin sıvının alveoler hava boşluğuna sızması ile birlikte alveoler ödem oluşur^{1,2,3}.

Alveolo-kapiller membran bütünlüğündeki bozulmayı tetikleyen nedenler iki grupta incelenmektedir: Lokal (doğrudan) nedenlerde, hastalığı başlatan unsur akciğerlerdedir. Bunlar akciğerin enfeksiyonu, duman-zehirli gaz inhalasyonu, ilaç reaksiyonu gibi nedenlerle oluşan inflamatuvar uyarı ile veya direkt olarak alveoler-kapiller membranda harabiyete neden olurlar^{4,5}. Sistemik (dolaylı) nedenler ise sepsis, travma, mekanik ventilasyon, pankreatit gibi akciğer dışında oluşan inflamatuvar uyarıya bağlı alveolo-kapiller membran hasarı oluştururlar^{6,7}. Akut akciğer hasarının tedavisi büyük ölçüde destekleyicidir, ve yeterli ventilasyon ile oksijenizasyonun sağlanmasını amaçlar. Etkili olduğu saptanan çok az farmakolojik ajan bulunmuş ve bu ajanlarla ancak düşük oranda iyileşme sağlanmıştır. Bunlar sentetik sürfaktan, yüksek dozda glukokortikoidler, inhalasyon yoluyla verilen NO (nitrik oksit) gibi maddelerdir^{1,2,8,9}. Farmakolojik tedavide olanakların sınırlı olması bizi alternatif etkin madde araştırmasına itmiştir.

ANTU akciğer mikrovasküleritesinde doza bağımlı permabilite değişikliği yaparak pulmoner ödeme yol açan kimyasal bir ajandır¹⁰. Rodentisit olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. β -aescin ise kronik venöz yetmezlik, hemoroid, postoperatif ve travmatik beyin ödeminde anti ödematöz ve anti-inflamatuvar etkinliği çalışmalarla gösterilmiş, at kestanesi bitkisinden elde edilen bir kimyasal maddedir¹¹. Literatürde β -aescin'in akciğer ödeminde etkinliğini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık ve bu nedenle ANTU'nun indüklediği akut akciğer hasarında β -aescin'in etkinliğinin araştırılması amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

Ödemin patofizyolojisini anlamak için öncelikle vücut sıvı dinamiğini tanımlamak gerekir.

4.1. SIVI KOMPARTMANLARI

Sağlıklı bir insanda vücut ağırlığının %60'ını su oluşturmaktadır. Vücut ağırlığının %27'si ekstrasellüler kompartmanda, %33'ü de intrasellüler kompartmanda sıvı olarak bulunmaktadır^{12,13}.

İntrasellüler Sıvı: Hücre içinde bulunan sıvıların toplamını oluşturur.

Ekstrasellüler Sıvı: Hücre dışında bulunan sıvıların toplamını oluşturur. Beş kısımdan oluşur^{12,13}.

- **İnterstisyel sıvı:** Vücudun yaklaşık altıda biri interstisyum adı verilen hücreler arası alanlardan oluşur. Bu alanlardaki sıvı da interstisyel sıvı olarak adlandırılır. İnterstisyumdaki sıvı kapillerden gelen plazma ultrafiltratından ibarettir. Gaz, sıvı, besin alışverişinin olduğu, atıkların temizlendiği, mediatörlerin iletiminin sağlandığı kısımdır. İnterstisyel sıvı basıncı genellikle negatif olarak düşünülür (yaklaşık -5mmHg). İnterstisyel sıvı volümü arttıkça interstisyel sıvı basıncı da artar. Lenf sıvısı interstisyel sıvının bir parçası olarak kabul edilir. Lenfatik sistem, interstisyel alana sızmış protein ve fazla sıvıyı dolaşıma geri kazandırır. İnterstisyel sıvı vücut ağırlığının yaklaşık %12'lik kısmını oluşturur^{12,13}.

- **İntravasküler sıvısı (Plazma):** İntravasküler sıvı çoğunlukla plazma olarak isimlendirilir ve vasküler endotel tarafından sınırlandırılmıştır. Pek çok elektrolit interstisyum ve plazma arasında serbestçe geçiş göstermektedir. Bunun sonucunda bu iki kompartman arasındaki elektrolit konsantrasyonları benzer miktardadır. Vasküler endoteldeki sıkı intersellüler bağlantılar proteinlerin intravasküler alandan interstisyel alana geçişini engeller. Bunun sonucu olarak plazma proteinleri interstisyel sıvı ve plazma arasındaki sıvı değişiminde osmotik aktiviteye sahip tek ajan olma özelliği kazanırlar^{12,13}. Proteinlerin oluşturduğu bu osmotik basınca onkotik basınç denir. Kapillerdeki hidrostatik basınç sürekli olarak sıvıyı ve içindeki erimiş maddeleri kapiller porlardan interstisyel alanlara itme eğilimindedir. Fakat bunun aksine plazma proteinleri sıvıyı intravasküler alanda tutmaya çalışırlar. Sıvının intravasküler alandan interstisyel alana kontrolsüz geçmesini önleyen başlıca güç bu onkotik basınçtır^{12,13}.

İnterstisyel alanlara sızan az miktarda protein ve sıvı, lenfatik sistemin kapasitesini aşacak düzeyde ise interstisyel alanda birikir ve ödem oluşur^{12,13}. İntravasküler sıvı vücut ağırlığının yaklaşık %4.5'lük kısmını oluşturur.

- **Kemik dokusuna ait sıvı:** Çok yavaş hareket ettiği için sıvı dinamiğinde herhangi bir önemi yoktur ve vücut ağırlığının yaklaşık %4.5'lük kısmını oluşturur^{12,13}.

- **Sıkı bağ dokusu sıvısı:** Kemik dokusu sıvısında olduğu gibi yavaş hareket ettiği için sıvı dinamiğinde herhangi bir önemi yoktur. Vücut ağırlığının yaklaşık %4.5'lük kısmını oluşturur^{12,13}.

- **Transsellüler sıvı:** Epitel ile dōşeli boşluklarda tutulan sıvıları içerir. Transsellüler sıvılarının önemi özelleşmiş fonksiyonlarının olmasıdır. Değişik bölgelerde bulunan bu sıvıların her birinin elektrolit kompozisyonları birbirinden farklıdır. Bunlar serebrospinal sıvı, gastrointestinal sıvı, idrar, humör aköz sıvı, plevral sıvı ve eklem sıvıdır. Vücut ağırlığının yaklaşık %1.5'lük kısmını oluşturur^{12,13}.

4.2. MİKRODOLAŞIM

Arteriol ve venül arasında yer alan, kan ile dokular arasında madde alışverişinin gerçekleştiği kapiller olarak adlandırılan damar kesimindeki dolaşımdır^{12,13}. Kapillerlerin en önemli fonksiyonu dokularla dolaşım kanı arasında gaz, besin maddeleri ve hücrenel artıkların değişimini sağlamaktır¹⁴. Her organın mikrodolaşımı, o organın kendi gereksinimlerine göre özel olarak gelişmiştir. Bununla beraber genelde, her organa giren arter çapı 40 mikron kadar olan arteriyol haline gelinceye kadar altı ya da sekiz kez dallanarak inceliklenir. Sonra arteriyolde iki veya üç kez daha dallanarak çapı 9 mikrona indikten sonra kapillerlerle devam eder. Kan arteriyolden, metarteriyole, buradan kapillerlere ve buradan da venüllere geçerek dolaşımın venöz tarafına akar. Kan genellikle kapillerlerde sabit bir debi ile akmaz, zaman zaman kesintiye uğrayarak akar. Bunu etkileyen en önemli faktör dokudaki oksijen konsantrasyonudur. Oksijen konsantrasyonu düşünce kan akımı başlar, yükselince kesilir, bunu sağlayan prekapiller sfinkterlerdir¹⁴. Plazma ile interstisyel sıvı arasında madde geçişini sağlayan en önemli mekanizma diffüzyondur. Karbondioksit ve oksijen kapiller hücre membranından kolayca geçerler. Diffüzyon hızı açısından ikinci sırada olan molekül sudur. Kapiller membranların protein ve üre gibi diğer maddeler için

geçirgenliği o maddelerin molekül ağırlığı ile orantılıdır. Bu maddeler içinde molekül ağırlığı en büyük olan albümindir ve normal biyolojik membranlardan çok az bir oranda geçebilir. Proteinlerin kapiller membranlardan az geçişinin en önemli sonucu, interstisyel sıvı onkotik basıncının gerekenden yüksek olmasının engellenmesidir^{12,13,14}.

Starling Denklemi

Starling denklemine göre sıvı hareketi kapillerlerdeki ve interstisyumdaki hidrostatik ve onkotik basınçların ilişkisine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Starling denkleminde 4 kuvvet yer almaktadır^{12,13}.

Bu kuvvetler:

1. Kapiller hidrostatik basınç(P_c), kapiller alan sıvı basıncıdır. Sıvıyı kapiller alandan interstisyel alana iten kuvvettir^{13,15}.

2. İnterstisyel hidrostatik basınç(P_i), interstisyel alan sıvı basıncıdır^{13,15}. Pozitif olduğu zaman sıvıyı interstisyumdan kapiller içine iter ve sızmaya engel olur, negatif olduğu zaman ise sıvıyı interstisyuma çeken kuvvettir^{13,15}.

3. Plazma onkotik basıncı(c), kapiller alanda proteine bağlı olan basınçtır. Sıvıyı damar içinde tutmaya çalışan kuvvettir^{13,15}.

4. İnterstisyel onkotik basınç(i), interstisyel alan protein basıncıdır. Sıvıyı kapillerden interstisyel alana çeken kuvvettir^{13,15}.

$$\text{Net filtrasyon} = Q_f = K_f \cdot [(P_c - P_i) - s \cdot (c - i)]^{12,13}$$

Q_f : Net filtrasyon

K_f : Filtrasyon katsayısı. Kapiller membranın sıvı geçirgenlik kapasitesini gösteren katsayısı

P_c : Kapiller hidrostatik basınç

P_i : İnterstisyel hidrostatik basınç

s : Yansıma katsayısı. Kapiller membranın proteinlere olan geçirgenlik katsayısı

c : Kapiller onkotik basınç

i : İnterstisyel onkotik basınç

Yansıma Katsayısı (s): Kapiller duvar boyunca ölçülen onkotik basınç gradientine uygulanan bir düzeltme faktörüdür. Bütün proteinler sıvı tutmada aynı derecede etkin değildir, bu nedenle etkin kapiller onkotik basınç ölçülen onkotik basınçtan düşüktür. Yansıma katsayısı ise efektif onkotik basıncı tespit etmek için ölçülen onkotik basınç gradientini düzeltme amaçlı kullanılır. “s” değeri 0 ile 1 arası bir değere sahiptir. Örneğin glomerüler filtrat ve serebrospinal sıvıda protein konsantrasyonu düşüktür, bundan dolayı “s” değeri 1’e yakındır. Hepatik sinüzoidler gibi protein geçişi kolay, protein konsantrasyonu yüksek olan dokularda “s” değeri 0’a yakındır. Pulmoner kapillerlerde ise “s” değeri yaklaşık 0.5 civarındadır^{12,13}.

Filtrasyon Katsayısı (Kf): İki ayrı komponente bağlı olarak değişir.

1. Sıvı transferinin gerçekleştiği duvar alanı
2. Kapiller alanın suya geçirgenliği

Filtrasyon katsayısı bu iki komponentin çarpımına eşittir. Filtrasyon katsayısı kapillerlerin bulunduğu organın yapısına göre değişkenlik gösterir. Kf, akciğerde 0.07-0.25 arasında değişmektedir^{12,13}.

Tablo 1: Kapillerlerdeki basınçlar

BASINÇLAR	ARTERİYEL UÇ	VENÖZ UÇ
Kapiller hidrostatik basınç	25 mmHg	10 mmHg
İnterstisyel hidrostatik basınç	-6 mmHg	-6 mmHg
Kapiller onkotik basınç	25 mmHg	25 mmHg
İnterstisyel onkotik basınç	5 mmHg	5 mmHg

Tablo 1’de de görüldüğü gibi net basınç gradienti arteriel uçta sıvıyı damar dışına, venöz uçta ise damar içine doğru yönlendirir. Bu değişikliğin nedeni kapiller hidrostatik basıncın kapiller boyunca azalmasıdır.

Starling denkleminin klinik olarak kullanımı zordur, çünkü 6 bilinmeyen ölçümüne ihtiyaç vardır^{12,13}.

Lenfatik Sistem:

Sıvının arteriyel uçta kapiller dışına, venöz uçta ise kapillerlere doğru geçtiği yukarıda belirtilmişti. Normalde filtre edilen sıvının %90’ı kapillerlere tekrar reabsorbe edilir. İnterstisyel sıvının reabsorbe edilmeyen %10’luk kısmı lenfatik

sistem ile intravasküler kompartmana geri döner^{12,13}. Arteriyel uçtan, dokular arasına sıvı sızarken az miktarda protein de buna eşlik eder^{13,15}. Lenfatikler ile kana geri dönen sıvı miktarının az olmasına karşın proteinler gibi molekül ağırlığı büyük maddelerin interstisyel alandan uzaklaştırılmasını sağlayan tek yol lenfatik sistemdir^{13,15}. Lenf akımının hızını, interstisyel hidrostatik basınç ve lenfatik pompanın aktivitesi belirler^{13,15}.

Lenfatik Pompa Aktivitesi:

Toplayıcı lenfatiklerin veya daha büyük lenf damarlarının duvarındaki düz kasların sıvı ile gerilmesi sonucunda otomatik olarak intrensek kasılmalar oluşur^{13,15}. Lenf damarlarının bu intrensek kasılmaları ile meydana gelen pompalamaya ek olarak aralıklı bir şekilde lenf damarını sıkıştıran herhangi bir eksternal faktör de pompalamaya katkı sağlayabilir. Bölgesel vücut kaslarının kasılması, arteriyel pulsasyon gibi durumlar bu eksternal faktörler arasında sayılabilir^{13,15}.

İnterstisyel Basıncı Artıran Durumlar:

- Kapiller hidrostatik basıncın yükselmesi; damar içindeki sıvı daha yüksek oranda damar dışına (interstisyel alana) kaçır^{13,15}.
- Plazma proteinlerin azalması; sıvıyı damar içinde tutan onkotik basıncın düşmesi daha fazla sıvının interstisyel alana kaçmasına sebep olur^{13,15}.
- İnterstisyel sıvıda protein miktarının artması; interstisyel alanda onkotik basınç yükselir ve daha fazla sıvı interstisyuma çekilir^{13,15}.
- Kapiller geçirgenliğin fazlalaşması; kapiller membrandan hem protein hem de sıvı interstisyel alana geçer^{9,16}. Böylece net filtrasyon artar.

Ödem Güvenlik Faktörleri

1. Yükselen interstisyel hidrostatik basıncın yarattığı güvenlik faktörü: Normalde negatif olan interstisyel basıncın yükselmesi Starling kanununa göre kapiller filtrasyonu azaltır ve çok yükseldiğinde engelleyebilir¹⁵. İnterstisyel alan hacmi küçük olduğundan az miktarda sıvı geçişi interstisyel hidrostatik basınçta büyük artış yapar. Böylece daha fazla sıvının interstisyel alana filtrasyonuna engel olur¹⁵.

2. Artmış lenf akımının yarattığı güvenlik faktörü: İnterstisyel basınçta oluşan en ufak bir yükseliş lenfatik akımı artırır¹⁵. Filtre olan fazla miktardaki sıvıyı ve proteinleri uzaklaştırarak, interstisyel alanda fazla miktarda sıvı birikmesini önler¹⁵.

3. İnterstisyel alanlardan proteinin uzaklaştırılmasıyla yaratılan güvenlik faktörü: Kapillerden interstisyel alana sızan protein lenfatikler aracılığı ile hemen uzaklaştırıldığı için interstisyel alanda protein konsantrasyonu sürekli düşük tutulur¹⁵. Bu durum kapillere etki eden net filtrasyon kuvvetini düşürür ve daha fazla sıvı birikimini önler¹⁵.

4.3. PULMONER DOLAŞIMIN SIVI DİNAMIĞI

Akciğerin en önemli fonksiyonu gaz değişimidir. Alveolo-kapiller membran 0.5-1.0 µm kalınlığındadır. Alveolo-kapiler membranda, pulmoner kapiller endotel ile alveoler epitelin birbiriyle bu kadar yakın temas halinde bulunmaları, kapillerdeki kanın gaz değişimini kolaylaştırır^{12,13}.

Pulmoner Mikrodolaşımın Önemli Özellikleri:

1. Pulmoner kapillerlerin ince duvarlara sahip olmalarından dolayı diffüzyon daha kolay olur^{12,13}.

2. Alveoler duvarlarda kapillerler yoğun bir ağ oluşturur; bu özellik, kapiller yüzey alanının büyük ve buna bağlı olarak da gaz değişimi sahasının geniş olmasını sağlar^{12,13}.

3. Pulmoner dolaşıma ait basınçlar ve dirençler sistemik dolaşımdan daha düşüktür¹⁷. Pulmoner arter basıncı ayakta duran sağlıklı yetişkinde akciğerin en üst kesimlerini kısmen perfüze etmeye yetecek kadardır^{12,13,17}.

Starling denklemi pulmoner mikrosirkülasyonda da diğer dokularda olduğu gibi uygulanır.

Pulmoner Kapiller Yatakdaki Basınçlar:

1. Pulmoner Kapiller hidrostatik basınç, arteriol uçta 13 mmHg, venöz uçta 6mmHg'dir. Ancak yer çekiminin hidrostatik etkilerine bağlı olarak akciğerin farklı seviyelerinde değişiklik gösterir^{12,13}.

2. Pulmoner interstisyel hidrostatik basınç değişkendir. Sıfır ile negatif değerler arasında değişkenlik gösterir^{12,13}.

3. Pulmoner kapiller onkotik basınç sistemik kapillerlerle aynıdır ve 25 mmHg civarında bir değere sahiptir^{12,13}.

4. Pulmoner İnterstisyel onkotik basınç 17 mmHg civarındadır^{12,13}.

Pulmoner Onkotik Basınç Gradienti:

Pulmoner İnterstisyel onkotik basınç, sistemik interstisyel onkotik basınca göre yüksektir. Bunun nedeni pulmoner kapillerlerin ince duvar yapısından dolayı daha fazla sıvı ve proteinin interstisyel alana sızmasıdır. Yansıma katsayısı 0.5 olarak tahmin edilmektedir^{12,13}.

Pulmoner Hidrostatik Basınç Gradienti:

Kapillerler intraalveoler damarlar olarak adlandırılırlar. Büyük arter ve venler ekstraalveoler damarlar olup, alveollerin dışındaki elastik doku içindedirler ve intraplevral basınca maruz kalırlar. Etrafında alveollerin bulunduğu, gaz değişiminin gerçekleştiği alveoler damarlar, esas olarak pulmoner kapillerlerdir ve intraalveoler basıncın etkisi altında kalırlar. Alveoler damarların çeperleri çok incedir. Etraflarındaki basınç değişikliği ile kolaylıkla gerilebilir ya da kollabe olabilirler. Pulmoner kapillerler etrafındaki basınç normal solunum sırasında atmosferik basınca yakındır. Fakat değişik nedenlerle, örneğin zorlu bir ekspirasyon sırasında intraalveoler basınç artabilir ve damarların kollabe olmasına neden olabilir. Normal pulmoner arteriyel basınç koşullarında kapillerlerin yaklaşık yarısı kapalıdır. Basıncın artmasıyla birlikte kapalı kapillerler açılarak dolaşıma katılır. Bu olay yedeklerin devreye girmesi (recruitment) dir. Böylece artan basınca rağmen vasküler direnç azalmaktadır^{12,13}.

Kapiller hidrostatik basınç yerçekimine bağlı olarak akciğer tabanındaki damarlarda apekse göre daha yüksektir^{12,13}. Basınç farkı akciğer tabanı ile apeksi arasındaki uzunluğa eşittir ve boya göre değişmekle birlikte yaklaşık 30cm yükseklik için basınç farkı 30 cmH₂O (23 mmHg) civarındadır. Pulmoner vasküler sistemde normal şartlar altında sistolik basınç 25 mmHg, diastolik basınç 8 mmHg ve ortalama basınç 15 mmHg'dir. Akciğerin perfüzyon basıncı, pulmoner arter basıncı ile hidrostatik basınç toplamına eşittir dolayısıyla akciğerin bazal ve apeksinde farklı basınçlar olmasına bağlı olarak pulmoner kan akımı da değişkenlik göstermektedir. Diğer bir deyişle, akciğerin bazal kesimlerindeki perfüzyon, apikal kesimlerden daha fazladır.

Pulmoner dolaşım düşük dirence sahiptir. Bu direncin yarısı duvarlarında kas olmayan pulmoner kapillerlerden kaynaklanmaktadır. Kapiller hidrostatik basınç, pulmoner arter basıncından ve sol atrium basıncından kolaylıkla etkilenir^{12,13}.

Normal şartlarda pulmoner interstisyel alana çok az sıvı ve protein sızması olur; bunun da pulmoner lenf akım hızına eşit olduğu kabul edilir. Ölçülen düşük lenf akımları nedeniyle, pulmoner kapiller alandan sıvıyı interstisyel alana iten net hidrostatik basınç gradientine ve proteine kısmen geçirgen pulmoner kapillerlerin varlığına rağmen interstisyel alana kaçan sıvının az olduğu düşünülmektedir^{12,13}. Yapılan çalışmalar sonucunda, bu sızıntının yaklaşık 10-20 ml/dak olduğu ve pulmoner kan akımının da sadece %2'sine karşılık geldiği bildirilmektedir^{12,13}.

Pulmoner Ödemi Önleyen Güvenlik Faktörleri:

Pulmoner ödemin oluşabilmesi için fazla sıvının önce interstisyumda birikmesi (interstisyel ödem), daha sonra alveollere hareket etmesi (alveoler göllenme) gerekir. Akciğer rölatif olarak ödem oluşumuna dirençlidir, bu da bazı güvenlik faktörleri ile olur. Alveolo-kapiller membran sağlam olduğu takdirde bu güvenlik faktörleri çalışır^{12,13}.

- **Artan Lenfatik Akım:** Artmış sıvı filtrasyonuna bağlı olarak interstisyel alanda biriken sıvı lenfatik akımın artmasına neden olur, böylelikle interstisyel alandan fazla sıvı uzaklaştırılır^{12,13}.

- **Yüksek İnterstisyel Komplians:** Orantısal olarak büyük hacimlerdeki sıvı, fazla bir basınç artışına neden olmadan interstisyumdaki jel içinde birikir. İnterstisyel jel sıvıya doyduğunda basınç artar. Bu korunma mekanizması özellikle kapiller hidrostatik basınç artışı ile birlikte olan pulmoner ödemi önlemekte oldukça etkindir^{12,13}. Alveoler göllenme olmadan kapiller hidrostatik basıncın, normalin üç katına kadar çıkabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca sürfaktan, lipofilik özelliğinden dolayı alveoller göllenmeyi engellemekte yardımcıdır.

4.4. AKUT AKCİĞER ÖDEMI

Büyük miktarda sıvının intravasküler alandan interstisyum ve alveollere hareketi sonucunda ortaya çıkar. Hem kardiyak hem de non-kardiyak sebeplerden kaynaklanabilir. Patofizyolojisinde kapiller hidrostatik basınçta artış, kapiller onkotik basınçta azalma, akciğer kapiller geçirgenliğinde artma ve lenfatik akımın azalması bulunur.

Sebeplerine bağlı olarak iki tip akciğer ödemi tarif edilmiştir, Starling denkleminin komponentleri bu ödemin sınıflandırılmasında yardımcı olur^{1,18}.

- Hidrostatik Ödem (Kardiyojenik Ödem):

Pulmoner kapiller hidrostatik basınç artmasıyla ortaya çıkar^{1,18,19}.

İnterstisyel alana sıvı akışı, interstisyel ve kapiller alandaki küçük basınç değişikliklerinden kolayca etkilenir^{1,18}. Sol kalp yetmezliği veya aşırı hidrasyon gibi durumlarda sol atrial basınç artar, bu da pulmoner kapiller hidrostatik basınçta artışa neden olur. Kapiller hidrostatik basınç artışı interstisyel alana daha fazla sıvı sızmasına neden olur. Fakat alveoler duvarlar arasındaki kollajen ağı ile interstisyel boşluktaki alveoler mikrodamarlar sıkıca sarılmış olduklarından ve böylelikle de iki alveoler epitelyal tabaka ve arasında bulunan kapiller yatak genişlemeyen sandöviç modeli oluşturduğundan sızıntı, sözü edilen bu alanda ancak çok sınırlı bir miktarda gerçekleşebilir^{1,18}. Ekstraalveoler arterioller ve venüller ise oldukça ince duvarlıdır ve alveoler epitelyum ile desteklenmemişlerdir. Bu yüzden interstisyel alana sıvı sızıntısı öncelikle ekstraalveoler kısımdaki kapillerlerden başlar. Özellikle pulmoner mikrodamarlar etrafındaki interstisyel basınç artışı, alveollerdeki sürfaktanın yüzey gerilimini azaltma etkisi ile düşürülür. Bu nedenle hasar gören bir akciğerde sürfaktan kaybına bağlı yüzey gerilimi artışı ödeme neden olabilir. Ekstraalveoler damarlar etrafındaki basınç plevral aralıktaki basınca yakındır ve inspirasyonda bu basınç daha da negatifleşir ve bu da interstisyel alana rölatif olarak daha fazla sıvı sızmasına yol açabilir^{1,18}.

- Permiabilite Ödemi (Nonkardiyojenik Ödem, Akut Akciğer Hasarı)

Bu tip pulmoner ödem, endotelial hasarlanmaya bağlı olarak membrandan aşırı miktarda sıvı ve protein geçmesi sonucu gelişir^{1,20}. Sonuç olarak, non-kardiyojenik pulmoner ödemde major patofizyolojik olay, artmış vasküler geçirgenliktir ve bu durum da alveoler alanda proteince zengin sıvının toplanmasıyla karakterizedir^{1,2,20}. Zamanla alveoller içinde fibrin ve diğer proteinlerden oluşan hyalen membranlar oluşur. Bu patolojik süreç hem alveol içinde mevcut olan sürfaktanın fonksiyonunu bozar ve hem de Tip 2 pnömositlerde hasara yol açarak yeni sürfaktan üretimini önler. Böylece alveol içinde yüzey gerilimi düşürülemediği için alveoler kollapsa neden olur^{1,2,20}. Sonuçta, pulmoner komplians azalır, solunum yükü artar ve bunu oksijenasyonda bozulmaya bağlı solunum sıkıntısı takip eder. Bu patofizyolojik sürecin son aşaması ağır solunum yetmezliğidir^{1,2,20}.

Akut Akciğer Hasarında Klinik Tanı:

North American European Consensus Conference (NAECC) kriterlerine göre yapılır^{22,23}. NAECC kriterleri, Positive End-Expiratory Pressure: Pozitif Ekspiryum Sonu Basınç (PEEP) düzeyine bakılmaksızın PaO₂/FiO₂ oranının (parsiyel oksijen basıncı/inspire edilen fraksiyone oksijen) 300mmHg'nin altında olması, pulmoner arter wedge basıncının 18mmHg'nin altında olması veya sol atrial hipertansiyona bağlı klinik bulguların olmaması ve akciğer grafisinde kardiyomegali olmaksızın bilateral diffüz infiltratların görülmesi olarak tanımlanmıştır^{3,22,23}.

- **Klinik Bulgular, Fizik Muayene:** Belirti ve semptomlar nonspesifiktir. Tipik olarak hızlı ve yüzeysel solunum mevcuttur ve hastalar dispneden yakınır. Göğüs oskültasyonunda ek ses duyulmayabilir ya da raller, ronküsler veya whezing duyulabilir. Sıklıkla AAH'yı tetikleyen hastalığa ait klinik bulgu ve semptomlara da rastlanabilir².

- **Bronkoalveoler Lavaj:** Bronkoalveoler lavaj proteinin, plazma proteinine oranının 0.5'in altında olduğu durumlarda kardiyojenik (hidrostatik) akciğer ödeminin olduğu, oranın 0.7 ve üstüne çıktığı durumlarda ise nonkardiyojenik (inflamatuar) akciğer ödeminin söz konusu olduğu düşünülür^{1,2,3}. Bu yüzden ödem sıvısında protein konsantrasyonunun artması vasküler geçirgenlik artışının da bir göstergesi olarak kullanılabilir. Ayrıca bronkoalveoler lavajda tümör nekrotizan faktör (TNF_{alfa}) ve interlökin (IL) artışı da gösterilebilir^{1,2,3}.

- **Hemodinamik Profil:** Spesifik bir hemodinamik profil mevcut değildir^{1,2,3}.

Akut Akciğer Hasarında Klinik ve Patolojik Fazlar:

- **Eksüdatif Faz:** Kapiller endotel ve alveoler epitel hasarı sonucu alveollerin protein açısından zengin sıvı ile dolması aşamasıdır².

- **Fibroproliferatif ve Fibrotik Faz:** 3-4 gün içinde başlar, alveol boşluklar hyalen doku ile dolarak gaz değişimini daha da bozar. Ateş, taşikardi gibi sistemik inflamasyon bulguları vardır. Fibrozis 8-10 gün sonra başlar, 3-4 hafta sonra da yaygın kistik, fibrotik değişiklikler ortaya çıkar².

- **Tamir ve İyileşme Fazı:** Aylarca sürer. Olguların %75'inde hafif-orta derecede fonksiyonel kayıp vardır².

Akut Akciğer Hasarında Patogenez ve Mediatorler:

AAH'nin patogenezinde kontrolsüz inflamatuvar cevap vardır²¹. Bir uyarı (örn: endotoksin ile karşılaşma) makrofaj ve/veya monositlerden bazı faktörlerin salınımına neden olur²¹. Bu faktörler; tümör nekrotizan faktör, interlökin (IL 1-6-8) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi mediatorlerdir^{2,3}. Bu mediatorler lökositlerin ve endotelin aktivasyonuna ve lökositlerin endotele yapışmasının kolaylaşmasına neden olur^{1,2}. Sonuçta aktive olan nötrofillerden açığa çıkan oksijen radikalleri, proteazlar ile araziidonik asit aktivasyonu ile prostanoidler ve lökotrienler endotelial hücrede harabiyete neden olurlar²¹. Bu kapiller endotel permeabilitesinde hem su hem de proteinlere karşı geçirgenliğin artmasına neden olur^{1,2,3}.

Alveolleri döşeyen hücrelerin %95-98'ini Tip-1 pnömosit hücreler oluşturur²⁴. Tip-1 pnömosit hücreleri yassı hücrelerden oluşur ve gaz alış-verişinde görev yapar²⁴. Alveoler epitelin geri kalan kısmını Tip-2 pnömosit hücreleri oluşturur²⁵. Tip-2 pnömosit hücreleri küboidal hücrelerdir ve sürfaktan üretiminde görev yaparlar²⁶. Epitelial hücre tutulumu hem Tip-1 pnömositlerdeki hasarı hem de Tip 2 pnömositlerin disfonksiyonunu içerir³.

Son araştırmalarda, akciğer hasarında başka biomarkerların da rol oynadığı gösterilmiştir²⁷. Bunlar 'triggering reseptör expressed on myeloid cells (TREM-1)', 'Human alveoler Tip-1 hücre spesifik apikal membran proteini (HT-156)' ve sürfaktan proteinleridir²⁷.

Akut Akciğer Hasarının Tedavisi:

AAH'nin tedavisi büyük ölçüde destekleyicidir; yeterli ventilasyon ile oksijenizasyonu kapsar ve bunun dışında spesifik bir tedavisi yoktur^{1,7,28}. Etkinliği kesin olarak kanıtlanmış farmakolojik ajan bulunmamıştır^{2,20}.

Deneyisel olarak ise üzerinde çalışılan birçok madde vardır. Bunlar yüksek dozda glukokortikoidler, inhale nitrik oksit, anti-sitokinler, anti-adhezyon molekülleri, alveoler sürfaktanlar gibi bir kısım maddelerdir^{2,8,20}. Çalışmamızda kullandığımız β -aescin de bunlardan biridir.

4.5. β -AESCİN:

Latince adı Aesculus Hippocastanum olan at kestanesinin temel aktif maddesini oluşturmaktadır¹¹. At kestanesi ağacı, çevresel koşullara mükemmel dayanıklılığı nedeniyle dünyaya yayılmış bir bitkidir²⁹. İran, Kuzey Hindistan,

Balkanlar, Orta Asya ve Amerika Birleşik Devletlerinde bolca yetişmektedir²⁹. Bitkinin tıpta kullanılan kısmı tohumları ve genç dallarının kabuklarıdır²⁹. At kestanenin meyvası dikenli, küçük, yuvarlak bir kapsül şeklindedir. Olgunlaştıkça sertleşir ve 2 - 4 arasında tohum içerir. Tohumları yuvarlak, düzgün ve parlak yüzeylidir²⁹. Aesculus Hippocastanum'un tohumları saponin karışımları içermektedir²⁹. Bu saponinler aescin (hemolitik) ve prosapogenin (non-hemolitik) olarak ikiye ayrılır. Ayrıca bu tohumlardan quercetin, kaempferol gibi bioflavonoidler ile proanthocianidin A2, esculin ve fraksinden oluşan kumarinler de elde edilmiştir²⁹.

1960'larda anti-ödem, anti-eksudatif ve vazoprotektif aktivitelerinin hipocastanus ekstrelerinden sadece aescin'e bağlı olduğu sonucuna varılmıştır^{29,30}. Aescin, tritarpen saponinlerin doğal bir karışımıdır³¹. Alfa ve beta olmak üzere aescin 2 formda bulunur. Bunlar erime noktaları, özel rotasyonları, hemolitik indeksleri ve suda çözünürlüklerine göre birbirlerinden ayrılabilir^{29,31}. Alfa-aescin, β -aescinin sulu çözeltisinin 100°C ısıtılmasıyla C₂₁, C₂₂, C₂₈ (Karbon 21,22,28) pozisyonlarındaki hidroksil gruplarının asillik migrasyonu ile oluşmaktadır^{29,31}. β -aescin, karışımın aktif komponenti olarak görülmektedir ve moleküler formu piyasadaki farmosotik ürünler içerisinde mevcuttur¹¹.

β -aescin için 3 çeşit farmakodinamik etki atfedilmiştir.

1. Anti-ödem özellik, 2. Anti-inflamatuar özellik, 3. Venotonik özellik

- **Anti-ödem Özelliği:** Enflamasyonun eksudatif fazında ödemin gelişmesini önlemede etkindir^{29,30}. Bu fazda kapiller permabilitede artış gözlenir²⁹. β -aescin, deney hayvanlarının pençelerinde ovalbümin, dekstran, pamuk topu, carrageenin, bradikinin gibi irritatif ajanların etkisi ile oluşturulan ödemin ilk eksudatif faz döneminde etkilidir, geç proliferatif fazın inflamasyonunu engellemede etkili değildir²⁹. β -aescinin mikrovasküler geçirgenlik ve ödem formasyonunu önlemedeki etki mekanizması halen kesinlik kazanmamıştır³².

Enflamasyon durumunda, oksijen tedarikindeki azalma, Adenozin-tri-fosfat (ATP) miktarında azalma ve mitokondrial oksidatif fosforilasyonda yavaşlama olur³³. ATP miktarındaki bu azalma sitozolik kalsiyum (Ca) konsantrasyonunda artmaya, inflammatuar prostaglandinler gibi inflammatuar mediatörlerin salınımına ve PAF salınımına yol açan bir seri hücrel reaksiyona neden olmakta ve bu da polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) adhezyonuna ve hasarlı bölgede birikmesine

yol açmaktadır^{32,34,35,36}. PAF'ın ve prostaglandinlerin (PG) serbest bırakılması, nötrofillerin göçü, adhezyonu ve aktivasyonu, varikoz hastalıklardaki ödeme ve venöz staza yol açmaktadır³².

β -aescin, ATP miktarındaki azalmaya ve enflamatuar mediatörlerin açığa çıkmasından sorumlu olan Fosfolipaz A2 artışına zıt etki göstermektedir³⁷. Bununla birlikte nötrofil adhezyon ve aktivasyonunda da azalmaya yol açarak ödemin gerilemesini sağlamaktadır³⁸.

Prostaglandinlerden PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ akciğer vasküler endotelinden salınan mediatörlerdir³⁹. $PGF_{2\alpha}$ vazokonstrüksiyon yaparak artmış kapiller permabiliteyi engeller ve bronkokonstrüksiyon yapar³⁹. β -aescin izole rat akciğerinde $PG F_{2\alpha}$ salınımını stimüle eder. Doku-fragmantografik analizi ile β -aescin verilmesi sonrası akciğer sıvısında $PGF_{2\alpha}$ salınımının arttığı gösterilmiştir^{29,40}. β -aescinin anti-ödem aktivitesinin $PGF_{2\alpha}$ artışına bağlı olduğu düşünülmektedir^{29,40}.

- **Anti-inflamatuar Özelliği:** β -aescin anlamlı anti-inflamatuar özelliğe sahiptir^{11,29}. Deneysel olarak β -aescin, lökosit aktivasyonu olan plörezili ratlarda lökosit göçünü baskılamış, hipoksi ile aktive olan endotel hücrelerinde nötrofillerin yapışmasını engellemiş ve inflammatuar mediatörlerin salınımını azaltmıştır⁴¹. Ratlarda inflammatuar granülomların azalmasına neden olmuştur⁴¹. Aynı çalışma β -aescinin ödem oluşumunu azalttığını, ratlarda azalmış kapiller permabilite ve artmış hidroksi-triptamin (serotonin) ve histamin düzeyleri ile açıklamaktadır⁴¹.

Yapılan bir çalışmada β -aescin ratlarda plazma Adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyesini 10 kat, plazma kortikosterol seviyesini 20 kat artırmıştır⁴². Aynı çalışma β -aescinin adrelektomize ve hipofizektomize hayvanlarda anti-inflamatuar etki göstermediğini de ortaya koymuştur⁴². β -aescinin adrenal bezi stimüle edici etkisinin anti-inflamatuar etkisi ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir⁴².

Ratlarda a.cerebralis media oklüzyonu sonrası β -aescin uygulanması ile serebral infarkt alanının, nörolojik defisit ve miyeloperoksidaz enzim aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı gözlemlenmiştir⁴³.

Travmatik beyin hasarı oluşturulan ratlarda β -aescinin, inflammatuar sitokinleri inhibe ederek beyin ödemi azalttığı gözlemlenmiştir^{44,45}.

- **Venotonik Özelliği:** Köpek venlerinin β -aescine maruziyeti venöz kontraktilitede anlamlı artışa neden olur²⁹. Venöz tonusdaki artışın mekanizması, artmış $PGF_{2\alpha}$ oluşumu ile ilişkilidir⁴⁶. Aynı zamanda PGE_2 'yi $PGF_{2\alpha}$ 'ya çeviren

alfa-keto redüktaz enziminin aktivasyonu sonucu da $PGF_{2\alpha}$ düzeyi artar^{29,46} β -aescinin, tavşanlarda artmış kapiller permabiliteyi azalttığı gösterilmiştir^{29,46}.

β -aescinin Toksikolojisi:

β -aescin bazı çalışmada gösterildiği gibi iyi tolere edilir²⁹. At kestanesine bağlı zehirlenmelerde hemoliz görülür²⁹. β -aescin tavşanlara bir ay boyunca teropötik dozunun on katı seviyesinde intravasküler olarak verilmiştir ve sonrasında minimal hemoliz gözlenmiştir²⁹. Bu da klinik bulguya yol açmamış ancak artmış eritropoez ile tesbit edilmiştir²⁹.

β -aescinin Absorbsiyonu ve Kinetiği: β -aescinin oral alımı sonrası gastrointestinal yoldan yavaş bir şekilde absorbe edilir; parantral yoldan uygulamada ise ilk geçiş etkisine uğrar^{3,29}. Absorbsiyon yarı ömrü bir saattir. Maksimum serum seviyesine ulaşması 2-3 saati, vasküler koruyucu serum cevabının alınması ise 16-20 saati bulur^{3,29}. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Glomerüler filtrasyon ile elimine edilir^{3,29}. Tübüler sekresyona ve reabsorbsiyona uğramaz^{3,29}.

4.6. ALPHA-NAPHTHYLTHIOUREA (ANTU):

Doza bağımlı olarak akciğer mikrovasküleritesinde permabilite değişikliği yaparak pulmoner ödeme yol açan rodentisit amaçlı geniş kullanım alanı olan bir kimyasal ajandır². Elektron ve ışık mikroskopisinde yapılan morfolojik çalışmalarda, ANTU'nun primer etki bölgesinin akciğer kapiller endotel hücreleri olduğu tesbit edilmiştir⁴⁸. ANTU'nun endotelial hasarı, hücre yüzeyinin bülleşme ve pullanması sonunda endotelial bariyerin kaybı şeklinde ortaya çıkar⁴⁹. Endotelial bariyerin kaybı, kapiller permabilitenin artmasına ve buna bağlı interstisyel alveoler ödemin ortaya çıkmasına neden olur⁴⁹. Ratlara intraperitoneal olarak ANTU uygulamasından 4 veya 5 saat sonra akciğer ödemi oluşmaktadır. Akciğer ödeminin şiddeti alınan doza bağlıdır. Oluşan ödem ya 24-48 saat içinde tamamen kaybolmakta ve hasarsız akciğer dokusuna geri dönüşmektedir, ya da ilerleyip kemirgenin ölümüne yol açmaktadır².

ANTU'nun, karaciğerde kısa ömürlü bir aktif metabolite dönüşerek akciğerde hasara neden olduğu düşünülmektedir ancak tam etki mekanizması kesinlik kazanmamıştır⁴⁸. ANTU'ya bağlı akciğer ödeminin, pulmoner vasküler yatak ve hava yolundan kaynaklandığı düşünülen bir kısım vazoaaktif maddeler aracılığıyla olduğu veya ANTU'nun doğrudan hasarı sonrası bu vazoaaktif

maddelerin ortaya çıktığı düşünülmektedir¹⁶. Ayrıca bu hasarın kısmen araşidonik asit metabolitleri aracılığıyla da olduğu gösterilmiştir¹⁶. Ancak araşidonik asit metabolitleri artışının ödeme sebep olmaktan çok ilk hasara cevap şeklinde olduğu düşünülmektedir¹⁶.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ANTU tarafından indüklenen L-arjinin/Nitrik oksit yolağının akciğer ödemeine sebep olduğu gösterilmiştir⁵⁰. Bu çalışmalarda ANTU öncesi NO-sentaz inhibitörü olan N^G-nitro-L-arjinin metil ester uygulanmasının sonrasında akciğer ödeminin önemli ölçüde inibe olduğu gösterilmiştir⁵⁰. Sonuç olarak nitrik oksitin ANTU sonrası gelişen akciğer hasarında bir serbest radikal, sitotoksik molekül olarak hareket ettiği düşünülmektedir⁵⁰.

Üretan, tiopental ve pentotalin gibi anestezik maddelerin ANTU'ya bağlı pulmoner hasarı azalttıkları ve bunu da kısmen NO inhibisyonu ile gerçekleştirdikleri gösterilmiştir⁵¹. Aynı şekilde morfinin de NO sentazı inibe ederek, ANTU'ya bağlı pulmoner hasarı azalttığı belirtilmektedir⁵².

Attalah ve arkadaşları bir çalışmada AAH'nı fareler üzerinde üç şekilde oluşturmuşlardır⁵³. Bunlar alveollerin lipopolisakkarit, bakteriler (*Pseudomonas aeruginosa*) ve ANTU ile maruziyeti şeklindedir⁵³. AAH oluşturulan üç fare modeli kendi arasında karşılaştırılmıştır. ANTU dışındaki diğer iki modelde alveoler boşlukta tip 2A sekretuar fosfolipaz A₂ aktivitesinde artış ve alveoler nötrofil infiltrasyonu gözlenmiştir⁵³. Akut akciğer hasarında alveoler makrofajlardan TNF_{alfa}'nın kontrolünde üretilen bir enzim olan tip 2A sekretuar fosfolipaz A₂'nin sürfaktan yıkımında rol oynadığı çalışmada gösterilmiştir⁵⁴. ANTU ile oluşturulan modelde saptanmayan bu fark alveoler-makrofaj aktivasyonunun ve dolayısıyla nötrofillerden kemokin sekresyonunun olmamasıyla açıklanabilir. Bunu destekler şekilde son zamanlarda ANTU hasarı sonrası TNF-alfa sekresyonunun da artmadığı gösterilmiştir⁵⁵.

Daha önce bahsettiğimiz gibi akciğer endotelial hücrelerinde prostaglandinler gibi mediatörler sentezlenebilir, inaktive ve aktive edilebilir¹. PGE₂'nin vazodilatasyon, kapiller permabilite artışı ve bronkodilatasyon gibi etkileri mevcuttur³⁹. Ratların izole edilmiş akciğerinde yapılan çalışmada PGE₂'nin pulmoner dolaşımdan tek bir geçişte %90 oranında inaktive olduğu gösterilmiştir^{52,57}. ANTU uygulanan ratlarda ise PGE₂'yi inaktive eden 15-hidroksi prostaglandin dehidrojenaz enziminin akciğer metabolizmasında azaldığı tespit

edilmiştir. Buna bağlı olarak PGE₂ inaktivasyonu azalmış ve dolaşımdaki miktarı artmıştır^{56,58,59,60,61,62}.

Sonuç olarak, ANTU'nun inflamasyona bağlı değil doğrudan akciğer mikrovasküleritesinde permabilite değişikliği yaparak akut akciğer hasarına yol açtığı düşünülmektedir. β-aescinin anti-ödematöz etkisinin oluşan bu akciğer ödemi önlemedeki etkinliğini ortaya koymak amacıyla bu çalışmamızı yaptık.

Malondialdehit:

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit, oksidatif hasarın bir indikatörüdür. MDA, oluşum yerinden kolayca diffüze olup membran yapısındaki lipid ve proteinlere çapraz bağlanarak bir zincirleme reaksiyonla membran bütünlüğünü bozar ve membran permeabilitesinin değişmesine neden olur. MDA ölçümü lipid peroksidasyonun değerlendirilmesi için en sık kullanılan yöntemdir⁶³.

Miyeloperoksidaz:

Miyeloperoksidazın polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun indeksi olduğu bilinmektedir. MPO, PMNL'lerin sitoplazmasında azurofilik granüller halinde bulunur. Dokularda hiçbir şekilde bulunmaması nedeniyle dokuda inflamasyonun şiddetini ve invaze olan nötrofillerin miktarını tayin etmede, doku MPO aktivitelerinin ölçülmesi büyük önem taşımaktadır⁶⁴.

Bronkoalveoler Lavaj:

Bronkoalveoler lavaj, bronşial ağacın en distalinde bulunan respiratuar bronşioler ve alveoler hakkında fikir edinmemizi sağlar. Akut akciğer hasarı; mikrovasküler endotel ve alveoler epitel hücrelerinin aşırı inflamatuvar yanıtı bağlı hasarı sonucu alveoler ödem, proteinden zengin sıvının alveoler boşluğa sızması ile seyreder. BAL ise proteinden zengin sıvının, inflamasyona sebep olan çeşitli mediatörlerin ve artmış hücrelerin varlığını tesbit etmemize yardımcı olur. Biz de çalışmamızda oluşturduğumuz akut akciğer hasarını ve tedavisini gözlemlemek amacıyla bronkoalveoler lavajda protein miktarına baktık.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (20.07.2005 tarih, B.30.2.MEÜ.0.01.00.00./2870 sayılı onay belgesi ektedir).

Deney Hayvanları ve Deneyin Yapıldığı Ortam

Çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nden sağlanan ağırlıkları ortalama 200 gram olan, toplam 35 adet, Wistar Albino türü, cinsiyet farkı gözetmediğimiz ratlar kullanıldı. Ratların barınması ve tüm deneysel cerrahi girişimler, ilaç uygulamaları ve sakrifikasyon işlemleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Barınma süresince deney hayvanları 21⁰C oda sıcaklığı, standart beslenme ve barınma koşullarına tabi tutuldu.

5.1. Çalışma Grupları

Deney hayvanları, her grupta yedi rat olacak şekilde beş gruba ayrıldı. Grup 1, sham grubu, Grup 2, zeytin yağı grubu, Grup 3, β -aescin grubu, Grup 4, ANTU grubu ve Grup 5, ANTU+ β -aescin grubu olarak belirlendi. Deney hayvanlarında tüm cerrahi girişimler için 40mg/kg intraperitoneal tiopental enjeksiyonu ile anestezi sağlandı. ANTU (15mg/kg) ve β -aescin (5mg/kg) için uygulanan dozlar önceki çalışmalar dikkate alınarak belirlenmiştir^{42,52,65}.

Bronkoalveoler Lavaj Uygulaması: Proctor ve arkadaşlarının BAL metoduna uygun olarak yapıldı⁶⁶. Ratların trakeaları prepare edildikten sonra ince bir kanül ile trakeaya girildi; 2ml serum fizyolojik verilip, geri alındı⁶⁶.

Sham Grubuna Yapılan İşlemler (Grup 1)

Sham grubundaki ratlara, anestezi altında 3.75ml/kg intraperitoneal olarak serum fizyolojik uygulandıktan 4 saat sonra sakrifiye edildiler. Kan, doku ve BAL örnekleri alındı.

Zeytin Yağı Grubuna Yapılan İşlemler (Grup 2)

Ratlara anestezi altında 3.75ml/kg olarak intraperitoneal zeytin yağı uygulandıktan 4 saat sonra sakrifiye edildiler. Kan, doku ve BAL örnekleri alındı.

β -aescin Grubuna Yapılan İşlemler (Grup 3)

Ratlara anestezi altında 1mg liyofilize β -aescin 0.5ml serum fizyolojik ile çözüldükten sonra 5mg/kg (2.5ml/kg) olarak intraperitoneal yoldan uygulandı. Ratlar 16 saat sonra sakrifiye edildiler ve kan, doku ve BAL örnekleri alındı⁴².

ANTU Grubuna Yapılan İşlemler (Grup 4)

4mg ANTU 1ml zeytin yağı ile suspense edildi. ANTU suspansiyonu ratlara anestezi altında 15 mg/kg (3.75ml/kg) olarak intraperitoneal uygulandı ve ratlar 4 saat sonra sakrifiye edildiler^{52,65}. Kan, doku ve BAL örnekleri alındı.

ANTU + B-aescin Grubuna Yapılan İşlemler (Grup 5)

Uygulamayı takiben ANTU'nun 4, β -aescinin ise 16 saat sonra etkileri maksimum düzeye ulaşmaktadır. Bu nedenle ANTU (15 mg/kg) uygulanan ratlar üzerinde β -aescinin etkinliğini göstermek için ANTU verilmeden 12 saat önce β -aescin uygulaması yapıldı. Böylece β -aescin (5mg/kg) uygulamasının 16. saati ile ANTU uygulamasının 4. saatinin birbiriyle çakıştığı zamanda ratlar sakrifiye edilmiş oldu. Kan, doku ve BAL örnekleri alındı.

5.2. MDA Düzeylerinin Ölçümü:

Serum ve doku örneklerindeki MDA düzeyleri Uchiyama ve arkadaşlarının geliştirdikleri yöntemle göre saptandı⁶⁷. Serum ve doku örneklerindeki MDA düzeyleri lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın tiyobarbitirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe renkli çözeltinin renk şiddetinin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Sonuçlar (nmol/ml olarak) aynı yöntemle çalışılarak değişik konsantrasyonlarda hazırlanan standart eğri yardımı ile hesaplandı⁶⁷.

5.3. MPO Düzeylerinin Ölçümü:

Serum ve doku örneklerindeki MPO düzeyleri Golowich ve arkadaşlarının geliştirdikleri yöntemle göre saptandı⁶⁸. Yöntem hidrojen peroksitin homojenat tarafından oksitlenerek o-dianozidini redüklemesi ve redükte o-dianozidin solüsyonununun 410 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Hazırlanan kör ve çalışma örnekleri 37°C'de 30 dakika bekletildi. 0.2 ml 3 M HCl eklendikten sonra 410 nm.'de kör örneklerle karşılaştırılarak okutuldu. Sonuçlar dokuda Ünite / gram, serumda Ünite /Litre olarak hesaplandı⁶⁸.

5.4. Serum-BAL Protein Düzeylerinin Ölçümü:

Serum ve BAL örneklerindeki total protein miktarları Lowry ve arkadaşlarının geliştirdikleri yönteme göre saptandı⁶⁹. 0.3ml örnek + 3 ml Lowry C solusyonu ile karıştırıldı. Sonra 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra Lowry D solusyonundan 0.3 ml eklenek karıştırıldı ve 30 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Örneklerin 750 nm'de köre karşı spektrofotometrik absorpsiyonları okundu. Okunan absorpsiyonlardan elde edilen grafiksel eğriler standart grafiksel eğrilerle karşılaştırılıp, değerleri mg/ml olarak hesaplandı⁶⁹.

5.5. Doku Yaş ve Kuru Ağırlık Ölçümü:

Her bir gruptaki akciğer doku parçaları alınarak yaş ağırlığı (mg olarak) tartıldı. Daha sonra ağırlığını önceden tarttığımız alüminyum folyo parçasına sarılarak 95⁰C'de 24 saat boyunca ısıtıldı ve soğutularak tekrar tartıldı. Alüminyum folyo ağırlığı çıkartılarak kuru ağırlığı elde edildi. Yaş ağırlıktan kuru ağırlık çıkarılarak yaş kuru ağırlık farkı mg olarak elde edildi.

5.6. Dokunun Histopatolojik İncelemeleri

Doku örnekleri %10'luk formalin içerisinde 24 saat fikse edildikten sonra standart dehidratasyon ve parafine gömme prosedürleri uygulandı. Preparatlar standart metodlar kullanılarak hematoksilin-eosin ile boyandı. Tüm örnekler deney gruplarından habersiz olan bir patolog tarafından değerlendirildi. Akciğer hasarı saptanan kesitlerde konjesyon, interstisyel ödem ve nötrofil lökosit infiltrasyonu değerlendirildi.

5.7. İstatistiksel Analizler

Bütün değişkenler için gruplar arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını araştırmak amacıyla 'Tek Yönlü Varyans Analizi' (One Way-Anova) kullanıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını ortaya koymak amacıyla çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Her bir değişken için gruplar arasındaki farklılık ve anlamlılık düzeyleri 'Error Bar' grafiği ile şematize edildi. Bu istatistikler SPSS 11.5 paket programı kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.01$ olarak belirlendi.

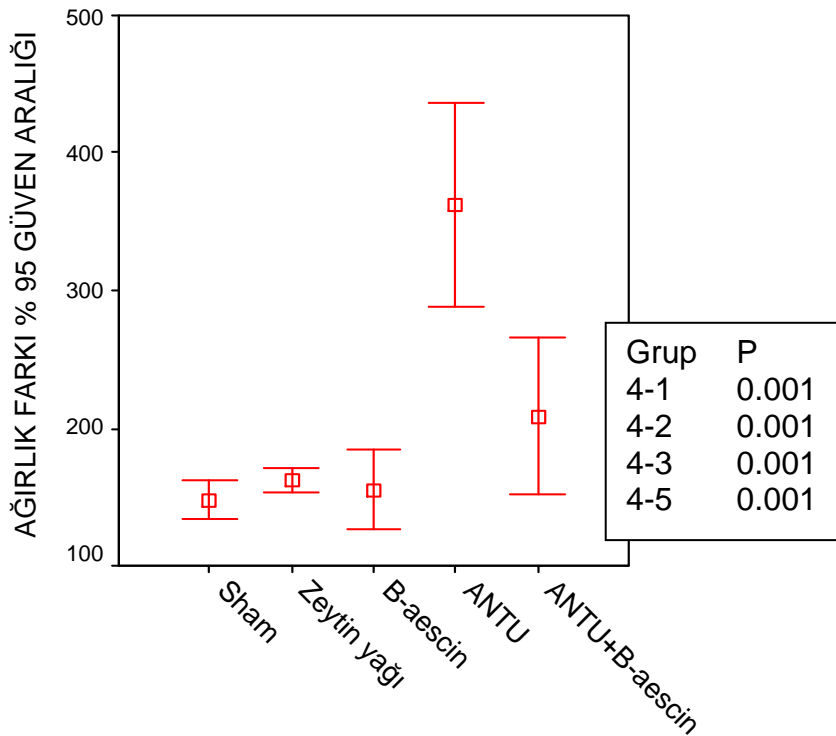
6. BULGULAR

6.1. Yaş-Kuru Ağırlık Farkı:

Yaş-kuru ağırlık farkı değişkenine ait tanıtıcı istatistikler Tablo 2'de verilmektedir. Bu değişkene göre gruplar arasında farklılık olup olmadığını test ettiğimizde; ANTU grubu ile Sham, Zeytin yağı, β -aescin ve ANTU+ β -aescin grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir; farklılıklara ait p değerleri ise Şekil 1'de verilmektedir.

Tablo 2: Yaş-kuru ağırlık farkı değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri (SD)

Gruplar	Yaş-Kuru Ağırlık Farkı (mg \pm SD)
Sham (Grup 1)	147.75 \pm 5.72
Zeytin yağı (Grup 2)	162.41 \pm 3.74
β -aescin (Grup 3)	155.46 \pm 11.08
ANTU (Grup 4)	361.68 \pm 28.85
ANTU+ β -aescin (Grup 5)	208.57 \pm 23.19



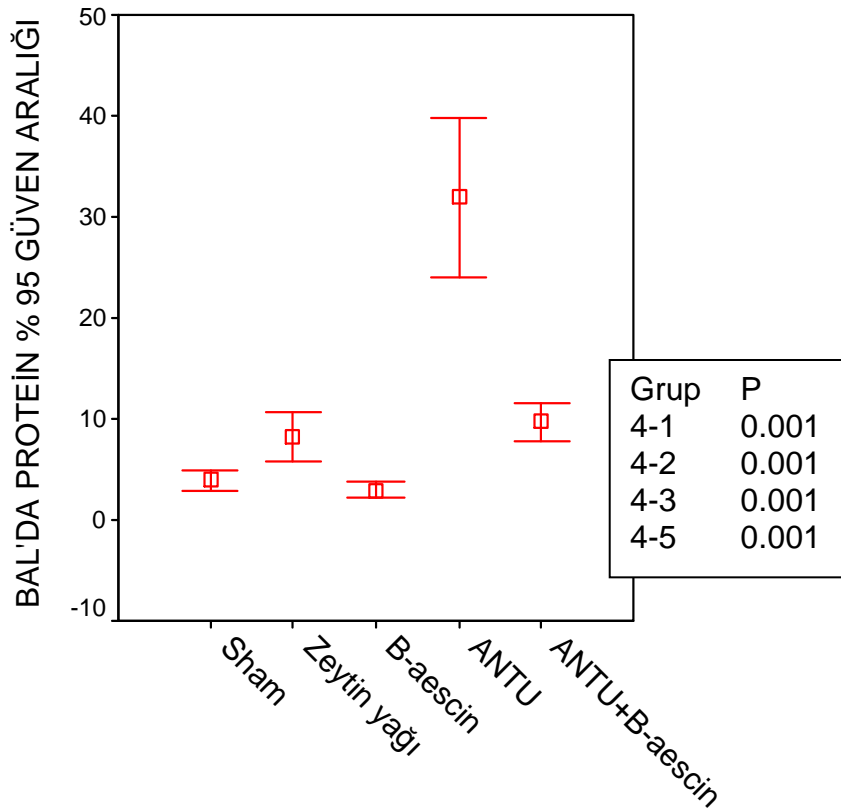
Şekil 1: Yaş-kuru ağırlık farkı değişkenine ait gruplar arasındaki farklılıklar ve p değerleri

6.2. BAL Protein Miktarı:

BAL protein içeriğine ait gruplar arası farklılıklar incelenmiş ve ANTU grubu ile Sham, Zeytin yağı, β -aescin ve ANTU+ β -aescin grupları arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Tanıtıcı istatistikler Tablo 3'de, bu veriler ait farklılıklar ve p değerleri de Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo 3: BAL Protein değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	BAL Protein (mg/ml \pm SD)
Sham (Grup 1)	3.92 \pm 0.39
Zeytin yağı (Grup 2)	8.19 \pm 0.98
β -aescin (Grup 3)	2.95 \pm 0.28
ANTU (Grup 4)	31.91 \pm 3.04
ANTU+ β -aescin (Grup 5)	9.67 \pm 0.78



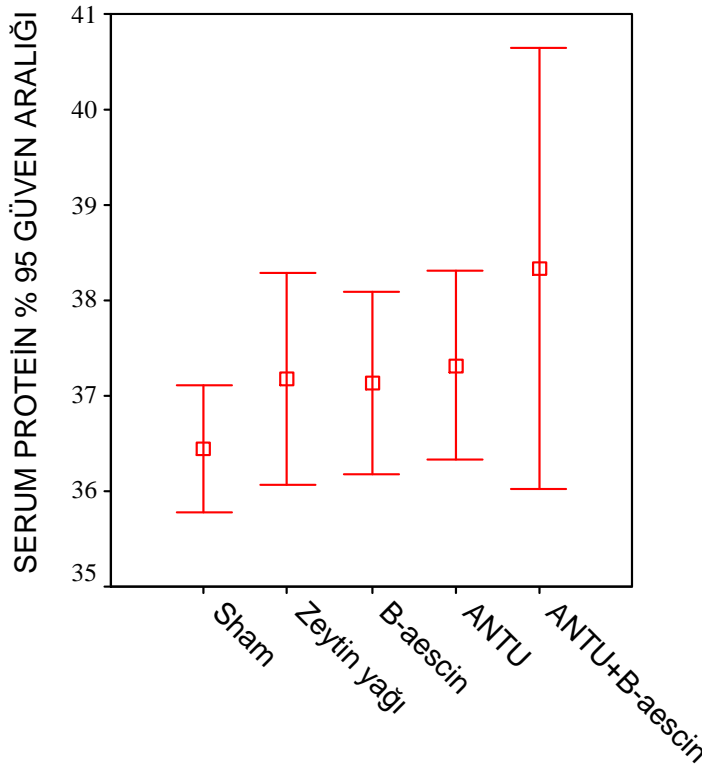
Şekil 2: BAL Protein değişkenine ait gruplar arasındaki farklılıklar ve p değerleri

6.3. Serum Protein Miktarı:

Bu değişken incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu değişkene ait tanıtıcı istatistikler Tablo 4'de, bu veriler ait grafik Şekil 3'de verilmiştir.

Tablo 4: Serum Protein değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	Serum Protein (mg/ml±SD)
Sham (Grup 1)	36.44±0.73
Zeytin yağı (Grup 2)	37.18±1.19
β-aescin (Grup 3)	37.12±0.91
ANTU (Grup 4)	37.31±0.94
ANTU+ β-aescin (Grup 5)	38.33±2.49



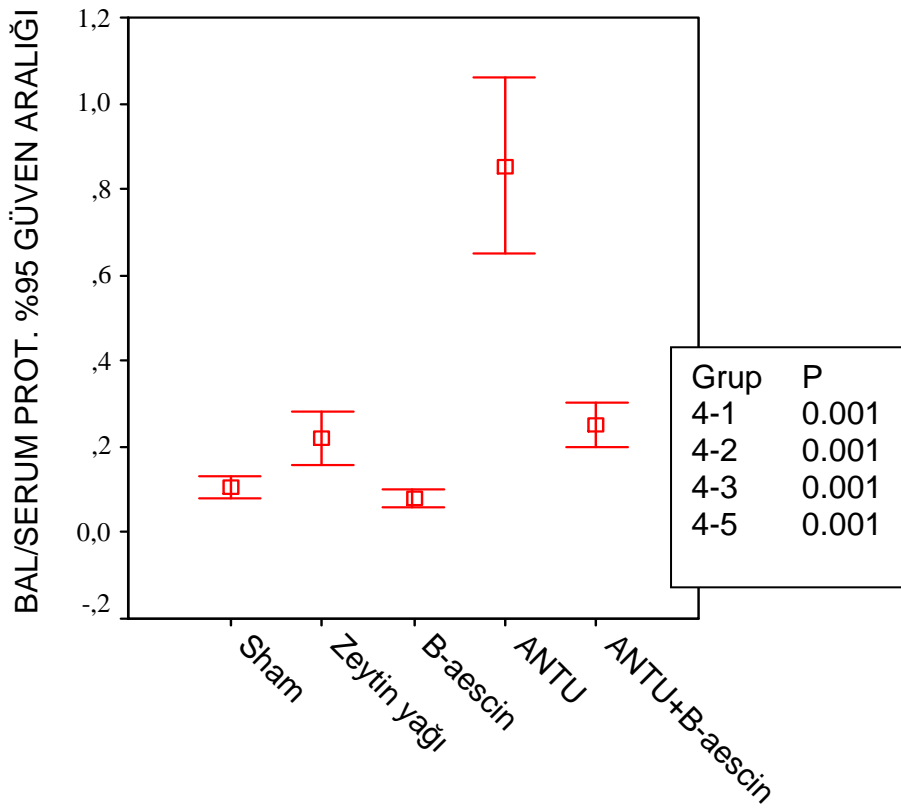
Şekil 3: Serum protein değişkenine ait grafik

6.4. BAL/ Serum Protein Oranı:

BAL/Serum proteinine ait gruplar arası farklılıklar incelenmiş ve ANTU grubu ile Sham, Zeytin yağı, β -aescin ve ANTU+ β -aescin grupları arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Tanıtıcı istatistikler Tablo 5'de, bu verilere ait farklılıklar ve p değerleri de Şekil 4'de görülmektedir.

Tablo 5: BAL/Serum protein değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	BAL/Serum Protein Oranı
Sham (Grup 1)	0.11±0.03
Zeytin yağı (Grup 2)	0.21±0.06
β -aescin (Grup 3)	0.08±0.02
ANTU (Grup 4)	0.85±0.19
ANTU+ β -aescin (Grup 5)	0.25±0.06



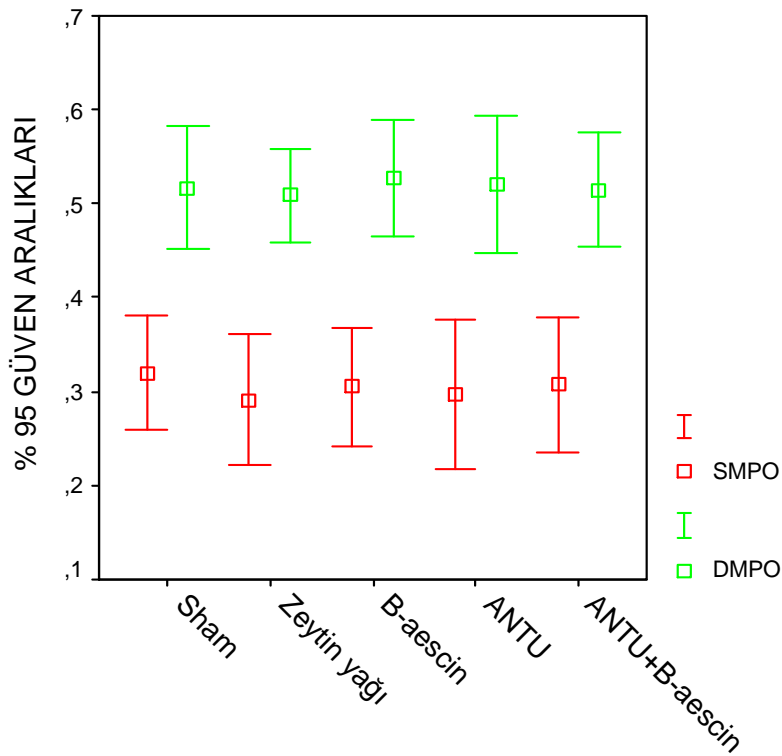
Şekil 4: BAL/Serum protein değişkenine ait gruplar arasındaki farklılıklar ve p değerleri

6.5. Serum ve Doku MPO Düzeyi;

Bu değişkenler incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Serum ve Doku MPO değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 6'da, bu verilere ait grafik Şekil 5'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Serum ve Doku MPO değerlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	Serum MPO (Ünite/Litre±SD)	Doku MPO (Ünite/Gram±SD)
Sham (Grup 1)	0.32±0.06	0.51±0.07
Zeytin yağı (Grup 2)	0.29±0.07	0.50±0.05
β-aescin (Grup 3)	0.30±0.06	0.52±0.05
ANTU (Grup 4)	0.29±0.07	0.52±0.06
ANTU+ β-aescin (Grup 5)	0.30±0.07	0.51±0.06



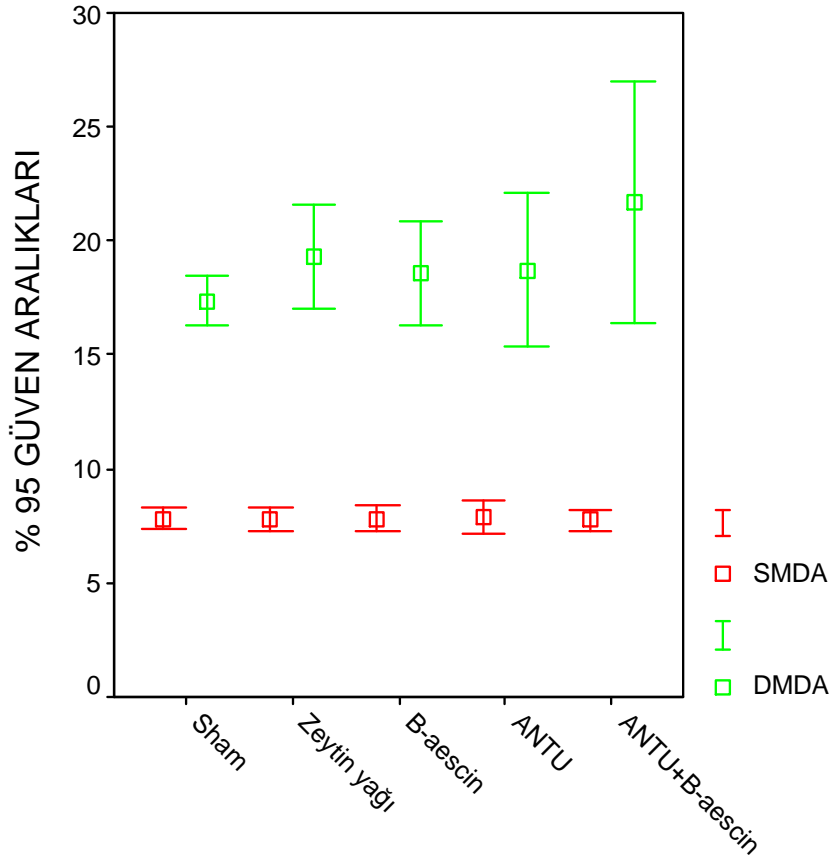
Şekil 5: Gruplar içinde serum ve doku MPO değerlerine ait grafik

6.6. Serum ve Doku MDA Düzeyi;

Bu değişkenler incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Serum ve Doku MDA değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 7'de, bu verilere ait grafik Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 7: Serum ve Doku MDA değerlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar	Serum MDA (nm/ml±SD)	Doku MDA (nm/ml±SD)
Sham (Grup 1)	7.82±0.51	17.37±1.15
Zeytin yağı (Grup 2)	7.77±0.53	19.28±2.48
β-aescin (Grup 3)	7.81±0.55	18.59±2.15
ANTU (Grup 4)	7.77±0.51	18.73±3.20
ANTU+ β-aescin (Grup 5)	7.81±0.52	21.69±5.69

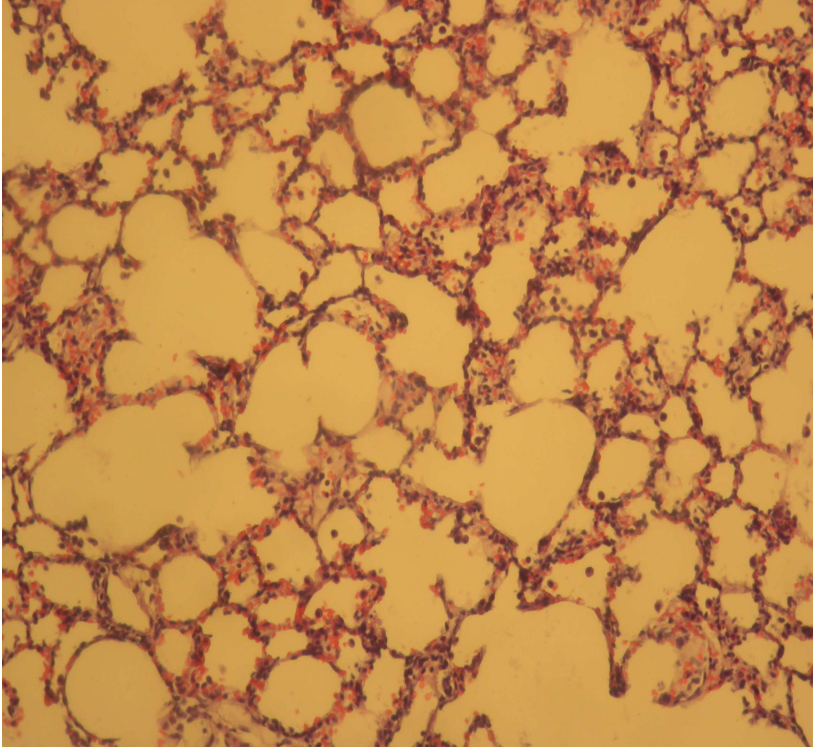


Şekil 6: Gruplar içinde serum ve doku MDA değerlerine ait grafik

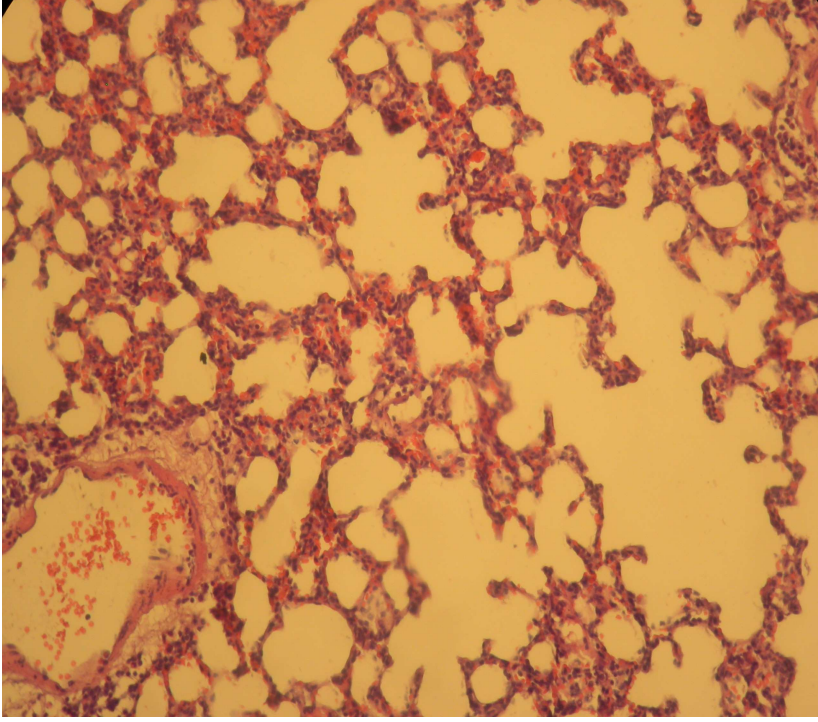
6.7. Histopatolojik Değerlendirme:

Sham grubuna (Grup 1) ait preparatlarda normal akciğer histopatolojisi ve yer yer az sayıda nötrofil lökosit infiltrasyonu izlenmiştir (Resim-1). Zeytin yağı grubuna (Grup 2) ve β -aescin grubuna (Grup 3) ait preparatlarda da Sham grubuna (Grup 1) ait histopatolojik bulguların aynıları saptanmıştır (Resim-2 ve Resim-3). ANTU grubuna (Grup 4) ait preparatlarda ise akciğer dokusunda şiddetli interstisyel ve intra-alveolar ödem sıvısı dikkati çekmiş ve yer yer az sayıda nötrofil lökosit infiltrasyonu izlenmiştir (Resim-4). ANTU + β -aescin grubunda (Grup 5) akciğer dokusunda interstisyel ve intra-alveolar ödem mevcut olmadığı ve alveolar septumda az sayıda nötrofil lökosit infiltrasyonunun bulunduğu gözlenmiştir (Resim-5).

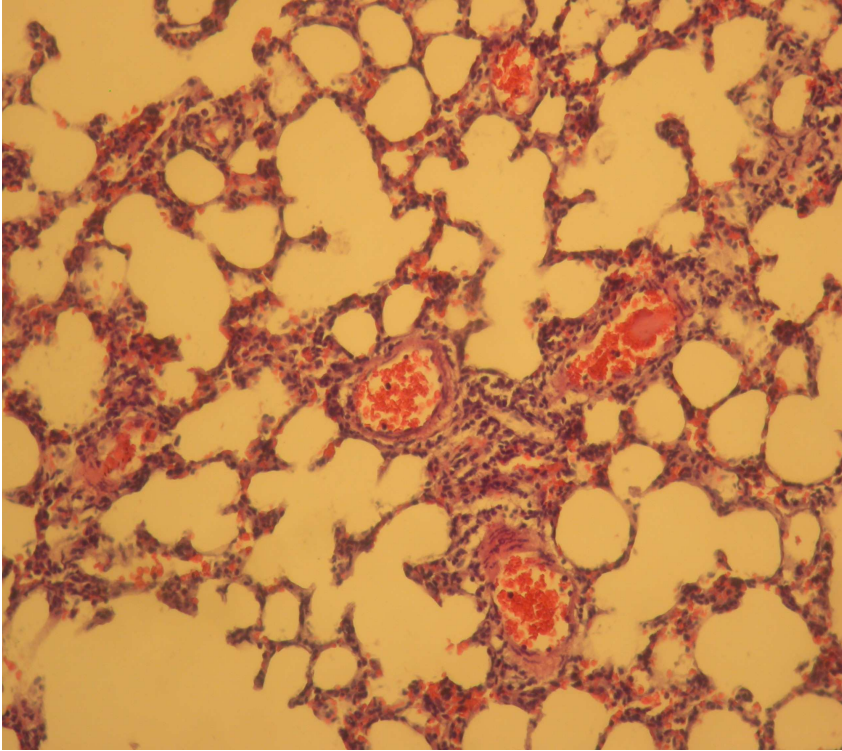
Az sayıda nötrofil ve lökosit infiltrasyonunun cerrahi işlemlere bağlı olduğu düşünülmektedir.



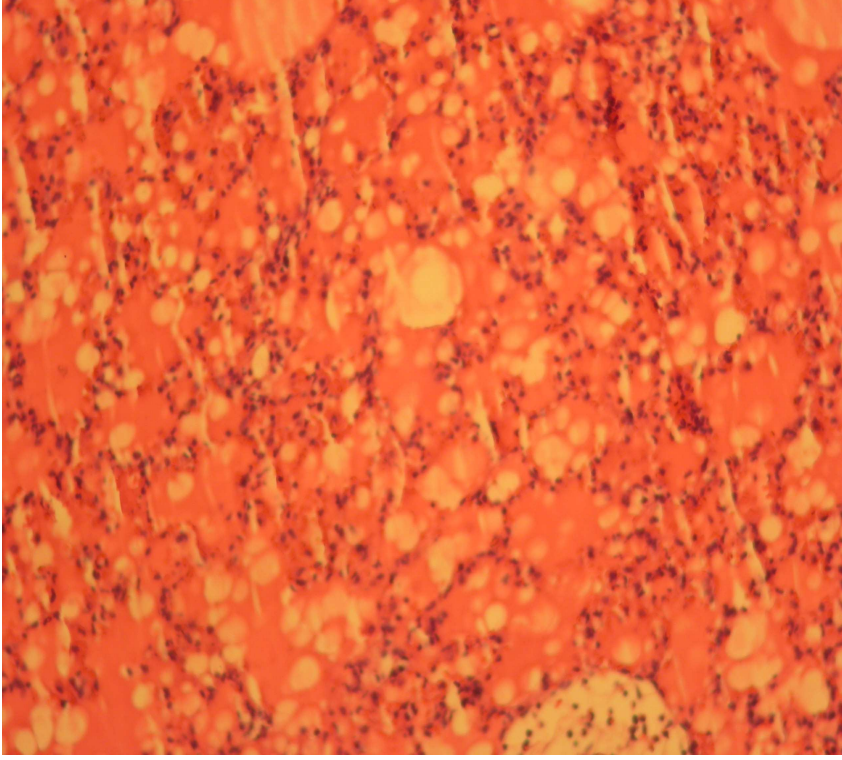
Resim-1: Sham grubuna ait (Grup 1) akciğer histopatolojisi



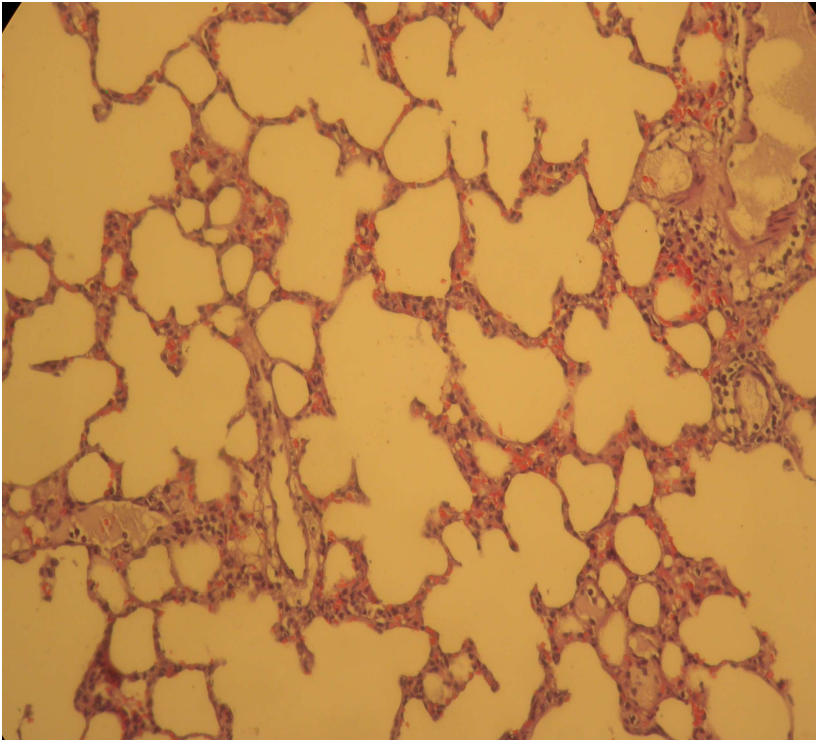
Resim-2: Zeytin yağı grubuna (Grup 2) ait akciğer histopatolojisi



Resim-3: β -aescin grubuna (Grup 3) ait akciğer histopatolojisi



Resim-4: ANTU grubuna (Grup 4) ait akciğer histopatolojisi



Resim-5: ANTU + β -aescin grubuna (Grup 5) ait akciğer histopatolojisi

7. TARTIŞMA

Akut akciğer hasarı, akciğerde kapiller permeabilitenin artmasına bağlı olarak gelişen pulmoner ödeme karakterize, akut solunum yetmezliğinin ani başlangıcını ifade eden genel bir terimdir³. Klinik olarak akut başlangıçlı, inatçı hipoksemi, akciğer grafisinde pulmoner ödeme bağlı bilateral diffüz infiltratlar ve komplansta önemli derecede azalma ile karakterizedir^{1,2,20}. Doğrudan ve dolaylı nedenleri olabilir. Bazı durumlar akciğeri ve alveoler epiteli doğrudan hasarlarken, bazıları dolaylı mekanizmalar ve hematojen yolla oluşan inflamatuvar mediatörler aracılığı ile hasara neden olmaktadır^{2,4}. Dolaylı mekanizmalar normal inflamatuvar cevabın aşırı olmasından kaynaklanır. Bir uyarı örneğinin endotoksin ile karşılaşma, makrofaj ve/veya monositlerden bazı faktörlerin salınımına neden olur. Bu faktörler; tümör nekrotizan faktör, IL 1-6-8 ve platelet aktive edici faktör gibi mediatörlerdir^{1,2,3}. Bu mediatörler, lökositlerin ve endotelin aktivasyonuna ve lökositlerin endotele yapışmasının kolaylaşmasına yol açarlar^{2,3}. Sonuçta nötrofillerden açığa çıkan oksijen radikalleri, proteazlar ile araziidonik asit aktivasyonu sonucunda prostanoidler ve lökotrienler endotelial hücrelerde harabiyete neden olurlar^{1,2,3}. Akciğerlerin mikrovasküler endotel ve alveoler epitel hücrelerinin bu aşırı inflamatuvar yanıtı bağlı hasarı sonucu proteinden zengin sıvı alveoler boşluğa sızar^{1,2,20}. Bu sıvının içinde bulunan fibrin ve diğer proteinler hyalen membranların oluşumuna neden olur, sellüler hasara bağlı olarak azalmış sülfaktan üretimi de alveoler kollapsa sebep olarak oksijenasyonun bozulmasıyla sonuçlanır^{2,20}. Sonuç olarak, bu patolojik sürecin temelinde nonkardiyojenik ödeme neden olan endotelial hücre fonksiyon bozukluğu yatar, olayın ilerlemesi ile hem endotelial hem de epitelial hücre fonksiyonlarının bozulması sonucu klinik görünüm AAH'nı oluşturur^{1,2,20}.

Alpha-Naphthylthiourea, doza bağımlı olarak akciğer mikrovasküleritesinde permabilite değişikliği yapan ve pulmoner ödeme yol açan rodentisit olarak geniş kullanım alanı bulunan bir kimyasal ajandır¹⁰. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, etkisini enflamatuvar bir süreç ile yapmadığı önceki çalışmalarla ortaya konmuştur^{10,16}. ANTU uygulanan deneklerde, alveoler-makrofaj aktivasyonun ve dolayısıyla nötrofillerden kemokin sekresyonunun gözlenmediği, ayrıca, alveoler boşlukta tip 2A sekretuar fosfolipaz A₂ aktivitesinde artış ve alveoler nötrofil infiltrasyonunun da olmadığı bildirilmiştir⁵³. Biz de çalışmamızda, ANTU'nun bir enflamasyona yol açmadığını doku ve serum MPO

ve MDA düzeylerinde gruplar arasında hiçbir fark olmadığını ortaya koyarak gösterdik.

Bir enflamasyon söz konusu olmadığı için ANTU'nun doza bağlı etkisi 24 - 48 saat içinde gerileme ve kaybolma eğilimindedir. Ancak bu süre içinde yüksek doza bağlı olarak aşırı derece akciğer ödemi gelişirse kemirgen ölür, aksi halde yukarıda da belirtildiği gibi ödem 24 - 48 saat içinde gerileyerek kaybolur ve hasarsız bir iyileşme gerçekleşir^{48,49}.

Attalah ve arkadaşları fareler üzerindeki bir çalışmalarında AAH'nı lipopolisakkarit, bakteri (*Pseudomonas aeruginosa*) ve ANTU uygulayarak üç ayrı şekilde oluşturmuşlardır⁵¹. Sonuç olarak farklı mekanizmalarla da olsa her modelde benzer pulmoner ödemin geliştiğini ve ANTU ile oluşan permeabilite akciğer ödeminin uygun ve kullanılabilir bir deney modeli oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Akut akciğer hasarının tedavisi büyük ölçüde destekleyicidir ve yeterli ventilasyon ile oksijenizasyonun sağlanmasını amaçlar^{2,7,20}. Pratikte genel kabul görmüş etkin bir medikal tedavisi yoktur^{2,7,20}. Yapılan çalışmalarda bazı farmakolojik ajanların etkili olabileceği düşünülmüşse de günlük pratiğe yansıyan bir uygulama mevcut değildir. Bunlar arasında sentetik sürfaktan, yüksek dozda glukokortikoidler ve inhale NO gibi ajanlar en önemlileridir^{2,8}. Farmakolojik tedavideki sınırlı ilaç olanakları bizi alternatif etkin madde araştırmasına itmiştir. Bu amaçla, çalışmamızda ratlarda alpha-naphthylthiourea ile oluşturulan non-kardiyojenik pulmoner ödem/akut akciğer hasarı modelinde β -aescinin etkinliğini araştırdık.

β -aescin, at kestanesinin temel aktif maddesini oluşturmaktadır. Anti-ödem, anti-inflamatuar ve venotonik olmak üzere üç çeşit farmakodinamik etkisi mevcuttur³¹. β -aescinin bu özelliklerinden sorumlu olan etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte; enflamatuar mediatörlerin açığa çıkmasından sorumlu olan fosfolipaz A₂ artışını engelleyerek ve nötrofil adhezyon ve aktivasyonunu azaltarak veya plazma ACTH ve plazma Kortikosterol seviyelerini artırarak ödemin düzelmesine yol açtığı düşünülmektedir^{35,36,40,41}. Aynı zamanda anti-eksüdatif bir madde olan β -aescinin akciğer sıvısında PGF_{2 α} salınımını artırdığı ve bu artışın da anti-eksüdatif aktivitesiyle bağlantılı olduğu görüşü mevcuttur³⁸. Ayrıca tavşanlarda artmış kapiller permabilitiyi azalttığı ve venlerin tonusunu artırdığı da gösterilmiştir^{30,45}. Yapılan bir çalışmada, β -aescinin

postoperatif ödem, permeabilite artışını ve lokal inflamatuvar süreci bloke ederek azalttığını ortaya konmuştur³⁰. Anti-enflamatuar ve anti-ödem özelliklerinden dolayı postoperatif ödem, beyin ödemi ve periferik ödem üzerine etkin olduğu gösterilmiş olan β -aescin ile permeabilite akciğer ödemi tedavisine yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmamızda, yukarıda ifade edildiği gibi, ANTU ile oluşturulan akciğer hasarı bir inflamasyon sürecinden sonra oluşmayıp, doğrudan akciğer mikrovaskülaritesinde permeabilite artışı sonucu geliştiğinden, β -aescinin sadece anti-ödem etkinliği araştırma konusu olmuştur.

DeneySEL çalışmamızda; pulmoner ödem oluşumu, yaş-kuru ağırlık oranı ve histopatolojik incelemeyle; vasküler geçirgenliğe bağlı ödem sıvısında protein konsantrasyonunun artması ise; bronkoalveoler lavajda protein/plazmada protein oranı tayiniyle değerlendirildi. Ayrıca ödem oluşumunun mediatörler aracılığı ile değil de doğrudan alveolo-kapiller membranda geçici hasar sonucu oluştuğunu göstermek için de serum ve doku MPO-MDA düzeyleri değerlendirildi.

Bu çalışmamızda, akciğer dokusunun yaş kuru ağırlık farkı ANTU grubunda (Grup 4) yüksek iken diğer gruplarda normal bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0.01$). ANTU+ β -aescin grubu (Grup 5) ile Sham grubu (Grup 1) arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Böylece, ANTU ile oluşturulan akciğer ödeminin, β -aescin tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir. Bu saptama histopatolojik olarak da teyid edilmiştir.

Akut akciğer hasarında; alveolo-kapiller membranda artmış geçirgenlik ve alveoler alanda proteinden zengin sıvı birikimi olmakta ve buna bağlı BAL protein düzeyi artmaktadır. BAL protein/serum protein oranındaki yükseklik ödemin permeabilite artışına bağlı olduğunu gösteren bir bulgudur. Çalışmamızda BAL protein düzeyleri ve BAL protein/plazma protein oranına ait değerler, ANTU grubunda (Grup 4) diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ANTU+ β -aescin grubuna (Grup 5) ait değerlerin Sham grubundan (Grup 1) istatistiksel olarak farklı olmaması ise β -aescin uygulaması ile artmış permeabilitenin düzeltilebileceğini göstermektedir.

Akut akciğer hasarı doğrudan ve dolaylı etkilerin sonucunda meydana gelir. Dolaylı mekanizmalar, normal inflamatuvar cevabın aşırı olmasından kaynaklanır. Bu aşırı inflamatuvar cevaba bağlı hasarın önemli bir kısmında lipid peroksidasyonu sorumludur. Oksidatif hasarın biyokimyasal göstergesi de kan ve doku MDA düzeyleridir⁶³. MDA lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak

kullanılmaktadır ve akut akciğer hasarının incelendiği bir çok çalışmada MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Fakat ANTU'nun oluşturduğu akciğer hasarı inflamatuvar mediatörler aracılığıyla olmamakta, alveolo-kapiller membranı doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle çalışmamızda, beklendiği şekilde, doku ve serum MDA düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. PMNL akut akciğer hasarının gelişmesinde majör bir rol oynamaktadır. MPO ise dokuda sadece PMNL tarafından salgılandığından PMNL infiltrasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. MPO aktivitesinin de enflamasyonla seyreden olaylarda yükseldiği bilinmektedir⁶⁴. Ancak, bu güne değin yapılan çalışmalarda, ANTU ile oluşturulan akciğer hasarında PMNL infiltrasyonu gösterilmemiştir⁵³. Biz de, ANTU ile oluşturulan deneysel akciğer hasarı modelimizde beklendiği şekilde, gruplar arasında histopatolojik olarak anlamlı bir PMNL infiltrasyonu farkı gösteremediğimiz gibi biyokimyasal olarak da MPO aktivitesinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemedik.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, ANTU'ya bağı akciğer hasarının oluştuğu (Grup 4), akciğer dokusunun yaş - kuru ağırlık farkının, BAL protein düzeyinde artışın ve buna bağı BAL protein/serum protein oranının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmasıyla gösterilmiştir. β -aescin ile tedavi edilen grupta (Grup 5) ise bu farklılıkların ortadan kalktığı saptanmıştır. Bu bulgu, β -aescinin permeabilite akciğer ödeminde tedavi edici etkisini göstermesi açısından önemlidir.

Kesin olmamakla birlikte, farklı deney modellerinde gerçekleştirilen önceki çalışmalar, β -aescinin tedavi edici etkisinin $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'yı arttırmasına bağı olarak ortaya çıkan anti-eksüdatif ve venotonik özelliklerinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda β -aescinin genel anti-ödem etkisinin yanında permeabilite artışına bağı akciğer ödeminde de ödemi azaltıcı yönde etkili olabileceğine dair bulgular elde etmemize rağmen etki mekanizması karanlık kalmıştır.

Gelecek günlerde, β -aescinin henüz tam anlaşılmamış etki mekanizmasını da detaylı şekilde ortaya koyacak çalışmalarla β -aescinin, mortalitesi çok yüksek olan akut akciğer hasarının farmakolojik tedavisinde yeni bir umut olması sağlanabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Culver HB, Sevransky J, Brower R. Chapter 4-Pulmonary Circulation. Albert: Clinical Respiratory Medicine 2nd ed., 2004.
2. Melek Tulunay. 18. Bölüm, Akut Akciğer Hasarı ve ARDS. İlker Ökten ve Adem Güngör Göğüs Cerrahisi kitabı 1. Baskı 2003:427-460.
3. Perina DG. Noncardogenic pulmonary edema. Emerg Med Clin N Am 2003; 21:385-393.
4. Gattioni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Aute respiratory distress syndrome cause by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:3-11.
5. Thompson BT, Hayden D, Matthay MA, et al. Clinicians approach to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. Chest 2001; 120:1622-7.
6. Abraham E, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, akut lung injury and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. Crit Care Med 2000; 28:232.
7. The Acute Respiratory Distress Syndrome network. Ventilation with lover tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med 2000; 342:1301-1308.
8. Meade MO, Jacka MJ, Cook DJ, Dodek P, Griffith L, Guyatt GH, fort he Canadian Critical Care Trials Group. Survay interventions of the prevention and treatment of acut respiratory distress syndrome. Crir Care Med 2004; 32(4):946-954.
9. Tasaka S, Ishizaka A. Pharmacology of Acute lung injury. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by J.-L.Vincent 2005;73-79.
10. Richter CP. The physiology and cytology of pulmonary edema and pleural effusion produced in rats by alphanaphthylthiourea(ANTU). J Thorac surg 1952; 23:66-90.
11. Mary C. McLellan. Horse Chestnut. The Longwood Herbal Task Force and The Center for Pediatric Education and Research 2000; 1-17.
12. Kerry Brands. Fluid Physiology. <http://www.anaesthesiamcq.com/FluidBook>. Erişim tarihi: Şubat 2007.

13. Taylor AE: Capillary fluid filtration. Starling forces and lymph flow. *Circ Res* 1981; 49:557-575.
14. Little RC, Ginsburg JM. The physiologic basis for clinical edema. *Arch Intern Med* 1984; 144:1661-1664.
15. Guyton AC, Hall JE. 16. Bölüm, Mikrodolaşım ve Lenfatik sistem. *Tıbbi Fizyoloji kitabı* 10. baskı 2001:162-174.
16. Pankhania JJ, Bakhle YS. Effect of pulmonary oedema by alphanaphtylthiourea on synthesis of cyclooxygenase products in isolated rat lungs. *Prostaglandins* 1985; 30:37-49.
17. Metin Baştuğ. 2. Bölüm, Solunum sistemi fizyolojisi. İlker Ökten ve Adem Güngör, *Göğüs Cerrahisi kitabı* 1. Baskı 2003:77-112.
18. Guyton AC, Hall JE. 38. Bölüm, Pulmoner dolaşım, pulmoner ödem, plevra sıvısı. *Tıbbi Fizyoloji kitabı* 10. baskı 2001:444-451.
19. Barış İkitimur, Hakan Karpuz. Akciğer Ödemi. *Solunum* 2003; 5(6):291-297.
20. Hudson LD, Steinberg KP. Chapter 167-Acute Respiratory Distress Syndrome: clinical features, management and outcome. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* 3rd ed 1998; 2:2549-2565.
21. Lee-Chiong T, Matthay RA. Drug induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2004; 25:95-104.
22. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care: acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 2002; 57:452-458.
23. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824.
24. The American Physiological Society. Regulation of ion and fluid transport across the distal pulmonary epithelia: new insights. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L595-L598.
25. Crandall ED, Matthay MA. Alveolar Epithelial Transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 162:1021-1029.
26. Matthay M, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82:569-600.

27. Determann RM, Vroom MB, Schultz MJ. Biomarkers for Pulmonary Injury in Critically Ill Patients. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by J.-L. Vincent 2005; 63-72.
28. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. Chest 2001; 120:1347-1367.
29. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. Pharm Res 2001; 44(3):183-193.
30. Oschmann R, Biber A, Lang F et al. Pharmacokinetic of beta-aescin after administration of various Aesculus extract containing formulations. Pharmazie 1996; 51:577-581.
31. Costantini A. Escin in pharmaceutical oral dosage forms: quantitative densitometric HPTLC determination. II Farmaco 1999; 54:728-732.
32. Arnould T, Janssens D, Michiels C et al. Effect of aescin on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. Eur J Pharmacol 1996; 315:227-233.
33. Janssens D, Michiels C, Delaive E, Eliaers F, Drieu K, Remacle J. Protection of hypoxia-induced ATP decrease in endothelial cells by Gingo biloba extract and bilobalide. Biochem Pharmacol 1995; 50(7):991-999.
34. Arnould T, Michiels C, Alexandre I, Remacle J. Effect of hypoxia upon intracellular calcium concentration of human endothelial cells. J Cell Physiol 1992; 152(1):215-221.
35. Michiels C, Arnould T, Knott I, Dieu M, Michiels C, Remacle J. Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. Am J Physiol 1993; 264(4 pt 1):C866-C874.
36. Arnould T, Michiels C, Remacle J. Increased PMN adherence on endothelial cells after hypoxia: involvement of PAF, CD11b/CD18 and ICAM-1. Am J Physiol 1993; 264(5 pt 1):C1102-C1110.
37. Bazzoni G, Dejana E, Del Maschio A. Platelet-neutrophil interactions. Possible relevance in the pathogenesis of thrombosis and inflammation. Haematologica 1991; 76:491-499.
38. Bougelet C, Roland IH, Ninane N, Arnould T, Remacle J, Michiels C. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. Eur J Pharm 1998; 345:89-95.

39. Oğuz Kayaalp. 3. cilt, 93. Bölüm, Eikozanoidler (Araşidonik asid metabolitleri) ve Diğer Otakoidler. Tıbbi Farmakoloji kitabı 6. baskı 1993:2987-3029.
40. Berti F, Omini C, Longiave D. The mode of action of aescin and the release of prostaglandins. *Prostaglandins* 1977; 14(2):241-249.
41. Guillaume M, Padioleau V. Venotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneim-Forsch* 1994; 44:25-35.
42. Hiai S, Yokoyama H, Oura H. Effect of escin on adrenocorticotropin and corticosterone levels in rat plasma. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1981; 29:490-494.
43. Xiao et al. Effects of Beta-Aescin on the expression of nuclear factor-kappaB and tumor necrosis faktor-alfa traumatic brain injury in rats. *Zhejiang Univ SCI* 2005; 6B(1):28-32.
44. Xiao et al. Effects of Beta-Aescin on the expression of nuclear factor-kappaB and tumor necrosis faktor-alfa traumatic brain injury in rats. *Zhejiang Univ SCI* 2005; 6B(1):28-32.
45. Hu XM, Zhang Y, Zeng F. Effects of Beta-aescin on apoptosis induced by transient focal cerebral ischemia in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25(10):1267-1275.
46. Longiave D, Omini C, Nicosia S et al. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF₂ α . *Pharmacol Res Commun* 1978; 10:145-152.
47. Pearson PJ, Vanhoutte PM. Vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endotelium. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1993; 122:1-68.
48. Cunningham AL, Hurley ajv. Alpha-naphthylthiourea-induced pulmonary edema in the rat: a topographical and electron microscopy study. *J Pathol* 1972; 106:25-35.
49. Pine MB, Beach PM, Cottrell TS, Scala M, Turino GH. The relationship between right duct lymph flow and extravascular lung water in dogs given ANTU. *J Clin Invest* 1976; 58:482-492.

50. Sipahi E, Hodoğlugil U, Üstün H, Zengin H, Türker RK, Ercan ZS. An unexpected interaction between N^G-nitro-L-arginine methyl ester and L-arginine in alpha-naphthylthiourea-induced pulmonary oedema in rats. *Eur J Pharm* 1997; 321:45-51.
51. Sipahi E, Üstün H, Ayoglu FN. Acute effects of pentobarbital and urethane on lung oedema induced by alpha-naphthylthiourea(ANTU). *Pharm Res* 2002; .45(3):235-239.
52. Comert M, Sipahi EY, Ustun H, Isikdemir F, Numanoglu G, Barut F, Altunkaya H, Ozer Y, Ayoglu FN, Sipahi TH, Tekin IO, Banoglu ZN. Morphine modulates inducible nitric oxide synthase expression and reduces pulmonary oedema induced by alpha-naphthylthiourea. *Eur J Pharm* 2005; 511:183-189.
53. Attalah HL, Wu Y, Alaoui-El-Azher M, Thouron F, Koumanov K, Wolf C, Brochard L, Harf A, Delclaux C, Touqui L. Induction of type-IIA secretory phospholipase A2 in animal models of acute lung injury. *Eur Respir J* 2003; 21:1040-1045.
54. Arbibe L, Vial D, Rosinski-Chupin I, et al. Endotoxin induces expression of type II phospholipase A2 in macrophages during acute lung injury in guinea pigs: involvement of TNF-alpha in lipopolysaccharide-induced type II phospholipase A2 synthesis. *J Immunol* 1997; 159:391-400.
55. Azoulay E, Eddahibi S, Maros E, Levame M, Harf A, Schlemmer B, Adnot S, Delclaux C. Granulocyte colony-stimulating factor enhances alpha-naphthylthiourea-induced pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 2003; 94:2027-2033.
56. Minty BD, Scudder CM, Grantham CJ, Jones JG, Bakhle YS. Sequential changes in lung metabolism, permability and edema after ANTU. *J Appl Physiol* 1987; 62(2):491-496.
57. Bakhle YS. Inhibition by clinically used dyes of prostaglandin inaction in rat and human lung. *Br J Pharmacol* 1981; 72:715-722.
58. Chaudhari A, Sivarajah K, Warnock R, Eling TE, Anderson MW. Inhibition of pulmonary prostaglandin metabolism by exposure of animals to oxygen or nitrogen dioxide. *Biochem J* 1979; 184:51-57.

59. Crutchley DJ, Boyd JA, Eling TE. Enhanced thromboxane B₂ release from challenged guinea pig lung after oxygen exposure. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:695-699.
60. Parkes DP, Eling TE. The influence of environmental agents on prostaglandin biosynthesis and metabolism by the lung. *Biochem J* 1975; 146:549-556.
61. Toivonen H, Hartiala J, Bakhle YS. Effects of high oxygen tension on the metabolism of vasoactive hormones in isolated perfused rat lung. *Acta Physiol Scand* 1981; 111:185-192.
62. Bakhle YS. Decreased inactivation of prostaglandin E₂ in isolated lungs from rats with alpha-naphthyl thiourea-induced pulmonary oedema. *Biochem Pharmacol* 1982; 31:3395-3401.
63. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In: D. Armstrong eds. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. Plenum Press, New York: 1994: 1-15.
64. Schlaifer D, Cooper MR, Attal M, Sartor OA, Trepel JB, Myers CE. Myeloperoxidase: an enzyme involved in intrinsic vincristine resistance in human myeloblastic leukemia. *Blood* 1993; 81:482-489.
65. Sipahi EY, Tekin IO, Comert M, Barut F, Ustun H, Sipahi TH. Oxidized low-density lipoproteins accumulate in rat lung after experimental lung edema induced by alpha-naphthylthiourea. *Pharm Res* 2004; 50:585-591.
66. Proctor LM, Strachan AJ, Woodruff TM, Mahadevan IB, Williams HM et al. Completed inhibitors selectively attenuate injur follow administration of cobra venom factor at rats. *Int. Immunopharmacology*. 2006; 6:1224-1232.
67. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malondialdehyde precursors in tissues by thiobarbutiric acid test. *Anal Biochem* 1978; 86: 279-286.
68. Golowich SP, Kaplan SD. *Methods in enzymology*, vol II. New York, Aca. Press Inc 1955:769.
69. Lowry O, Rosebrough N, Farr L, Randall R. Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 182:265-275.

10. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/Kısaltma	Açıklama
ANTU	Alpha-naphthylthioürea
AAH	Akut akciğer hasarı
C ₂₁ ,C ₂₂ ,C ₂₈	Karbon 21,22,28
BAL	Bronkoalveoler lavaj
NO	Nitrik Oksit
PaO ₂	Parsiyel oksijen basıncı
V/P	Ventilasyon/Perfüzyon
FiO ₂	İnspire edilen fraksiyone oksijen
MPO	Myeloperoksidaz
MDA	Malondialdehit
NAECC	North American European Consensus Conference
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PCWP	Pulmoner kapiller wedge basınç
gr	Gram
mg	Miligram
Po ₂	Oksijen basıncı
cm.su	Santimetre su
PG	Prostaglandin
TNF _{alfa}	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-1-8	İnterlökin-1-8
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2alfa}
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
O ₂	Oksijen
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
Ca	Kalsiyum
ATP	Adenozin tri fosfat
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ml	mililitre
kg	kilogram
mmHg	milimetre civa
TREM-1	Triggering reseptör expressed on myeloids cells-1
HT-156	Human alveoler tip-1 hücre spesifik apikal membran proteini- 156
β-aescin	Beta-aescin

11. ŞEKİLLER DİZİNİ ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil No	(Açıklama)	Sayfa
Şekil-1	(Yaş-kuru ağırlık farkı değişkenine ait gruplar arasındaki farklılıklar ve p değerleri)	27
Şekil-2	(BAL Protein değişkenine ait gruplar arasındaki farklılıklar ve p değerleri)	28
Şekil-3	(Serum Protein değişkenine grafik)	29
Şekil-4	(BAL/Serum Protein değişkenine ait gruplara arasındaki farklılıklar ve p değerleri)	30
Şekil-5	(Gruplar içinde serum ve doku MPO değerlerine ait grafik)	31
Şekil-6	(Gruplar içinde serum ve doku MDA değerlerine ait grafik)	32

Resim-No	(Açıklama)	Sayfa
Resim-1	Sham grubuna (Grup 1) ait akciğer histopatolojisi	33
Resim-2	Zeytin yağı grubuna (Grup 2) ait akciğer histopatolojisi	34
Resim-3	β -aescin grubuna (Grup 3) ait akciğer histopatolojisi	34
Resim-4	ANTU grubuna (Grup 4) ait akciğer histopatolojisi	35
Resim-5	ANTU + β -aescin grubuna (Grup 5) ait akciğer histopatolojisi	35

12. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No	Açıklama	Sayfa
Tablo-1	(Kapillerlerdeki basınçlar)	11
Tablo-2	(Yaş-kuru ağırlık farkı değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri)	27
Tablo-3	(BAL Protein değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri)	28
Tablo-4	(SERUM Protein değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri)	29
Tablo-5	(BAL/Serum Protein değişkenine ait ortalama ve standart sapma değerleri)	30
Tablo-6	(Serum ve Doku MPO değerlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri)	31
Tablo-7	(Serum ve Doku MDA değerlerine ait ortalama ve standart sapma değerleri)	32