

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER TRANSPLANTASYONU
SONRASI REPERFÜZYON İNJÜRİSİNDE
N-ASETİL SİSTEİN BLOKAJI**

Dr. Erhan AYAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ali RAHMAN

Tez 726 nolu proje ile FÜBAP tarafından desteklenmiştir.

ELAZIĞ 2003

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU

DEKAN



Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd.Doç.Dr. Akın Eraslan BALCI

Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı



Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ali RAHMAN
Danışman



Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Osman DOĞRU

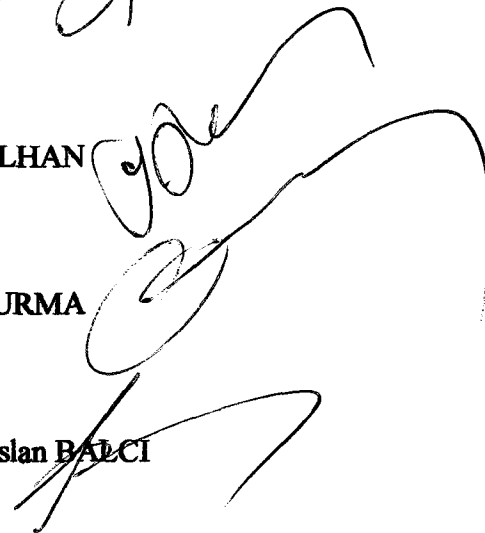


Doç. Dr. Ali RAHMAN

Doç. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Yrd. Doç. Dr. Oktay BURMA

Yrd. Doç. Dr. Akın Eraslan BALCI



TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince yetişmemde büyük emekleri olan, kendilerinden çok şeyler öğrendiğim ve örnek aldığım sayın hocalarım Prof.Dr.Ahmet ÇEKİRDEKÇİ, Doç.Dr. Ali RAHMAN, Yrd. Doç. Dr. Oktay BURMA'ya Asistanlık ve Tez çalışmaları sırasında her konuda benden anlayış ve desteğini esirgemeyen sevgili Eşim ve Kızım Sena'ya, Tezin deney aşamasında yardımcı olan Dr. Mehmet DURAN ve Teknisyen İlhan YILMAZ Destek ve dostluklarını unutmayacağım sevgili asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

Dr.Erhan AYAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1- ÖZET.....	1
2- ABSTRACT.....	2
3- GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4- GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Tarihçe.....	5
4.2. Akciğer Transplantasyonu Endikasyonları.....	6
4.2.a. Obstrüktif Akciğer Hastalıkları.....	7
4.2.b. Restriktif Akciğer Hastalıkları.....	7
4.2.c. Enfeksiyöz Son Dönem Hastalıklar.....	7
4.2.d. Pulmoner Vasküler Hastalıklar.....	8
4.3. Akciğer Transplantasyonu Kontrendikasyonları.....	8
4.4. Donör Akciğeri.....	8
4.5. Akciğerin İskemi Sırasında Korunması.....	9
4.5.a. Akciğerin İskemi sırasındaki pozisyonu.....	10
4.5.b. Koruma Solüsyonunun Isısı ve kompozisyonu.....	10
4.5.c. Koruma Sırasında Farmakolojik Uygulama.....	10
4.5.d. Akciğerin İskemi Sırasında Metabolizması.....	11
4.6. Reimplantasyon Cevabı.....	11
4.7. Reperfüzyon Pulmoner Ödemin Etiyolojisi.....	12
4.8. Akciğerde İskemi ve Reperfüzyon Hasarı.....	12
4.8.a. Serbest Radikaller.....	17
4.8.b. Serbest Radikallerin Hücredeki Başlıca Zararlı Etkileri.....	18
4.8.c. Lipid Peroksidaz.....	18
4.9. N-Asetilsisteinin Farmakolojik Özellikleri.....	19
4.10. Bir Antioksidan Olarak N-Asetilsistein.....	20
4.11. Akciğerde İskemik Hasarın Moniterizasyonu.....	21

5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
5.1. Deneysel Gruplar.....	22
5.2. Anestezi.....	22
5.3. Cerrahi Teknik.....	22
5.4. Kardiyopulmoner Değerlendirme.....	25
5.5. Lökosit Aktivasyonunun Biyokimyasal Değerlendirilmesi.....	25
5.5.a. Beta N-Asetil Glukozaminidaz.....	25
5.5.b. Nitrik Oksit.....	26
5.5.c. Lipid Peroksidaz.....	26
5.5.d. Süperoksid Dismutaz.....	26
5.5.e. Glutasyon Peroksidaz.....	26
5.6. Histolojik İnceleme İçin Dokuların Hazırlanması.....	27
5.7. İstatiksel Değerlendirme.....	27
6. BULGULAR.....	28
7. TARTIŞMA.....	41
8. KAYNAKLAR.....	49
9. ÖZGEÇMİŞ.....	58

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No
Grafik 1 : Doku nitrik oksit düzeyleri	30
Grafik 2 : Doku MDA düzeyleri	31
Grafik 3 :Doku süperoksit dismutaz düzeyleri	32
Grafik 4: Doku glutatyon peroksidaz düzeyleri	33
Grafik 5 : Serum β N-asetil glukozaminidaz düzeyleri	34
Grafik 6: Pulmoner arter basınç değerleri	35
Grafik 7: Pulmoner vasküler rezistans değerleri	36
Grafik 8: Kardiyak output değerleri	37
Grafik 9: Parsiyel oksijen basıncı değerleri	38
Grafik 10: Alveolo-arteriel gradient değerleri	39

RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1: Pulmoner arter ve ven kanüle edilmiş durumda	23
Resim 2: Sol ana bronkus divize edilmiş görünümde	24
Resim 3: Grup 1 deneklerde histopatolojik görünüm	40
Resim 4: Grup 2 deneklerde histopatolojik görünüm	41



KISALTMALAR

FEV ₁	= 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
PaO ₂	= Arteriel Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO ₂	= Arteriel Parsiyel Karbomdioksit Basıncı
HIV	= İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
Fi O ₂	=
PEEP	= Pozitif Ekspirasyon Sonu Volümü
H ₂ O	= Su
CMV	= Sitomegalovirüs
HLA	= Doku Uygunluk Antijeni
PGE ₁	= Prostaglandin E ₁
ATP	= Adenozin Trifosfat
H ₂ O ₂	= Hidrojen Peroksid
OH ⁻	= Hidroksil
O ₂	= Oksijen
NADPH	= Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
LTB ₄	= Lökotrien B ₄
Tx A ₂	= Tromboksan A ₂
DNA	= Deoksiribo Nükleik Asit
NO	= Nitrik Oksit
A-aDO ₂	= Alveolo- arteriel gradient Farkı
MAP	= Ortalama Arteriel Basıncı
PVR	= Pulmoner Vasküler Rezistans
PCWP	= Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
β NAG	= Beta N-Asetil Glukozaminidaz
MDA	= Molandialdehid
SOD	= Süperoksid Dismutaz
GPx	= Glutasyon Peroksidaz

ÖZET

N-Asetilsisteinin iskemi sonrası başlayan reperfüzyonun etkisiyle ortaya çıkan reperfüzyon injurisi üzerine yararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışma sol akciğer ototransplantasyonu yapılan köpeklerde N-asetilsistein tedavisinin gelişen reperfüzyon injurisini iyileştirmedeki rolünü gösteren deneysel bir çalışmadır

Çalışmada, 2 eşit gruba (kontrol ve N-asetilsistein) ayrılan 10 adet yetişkin sokak köpeği kullanıldı. Pulmoner arter ve venin klemplenmesiyle 2 saatlik iskemi sonrası sol ana bronkus divize edilerek ve reperfüzyonun başlamasından önce yeniden anastomoz yapıldı. Kontrol grubuna (n=5) saline solusyonu verildi, N-asetilsistein grubuna iskemi öncesi 30dk. 60mg/kg N-asetilsistein verildi. Ardından iki saatlik sürede 4⁰ C Euro-Collin's ile yıkandıktan sonra ortotopik tek akciğer ototransplantasyonu uygulandı. Reperfüzyon döneminde sağ pulmoner arterin 5 dakikalık klemplenme testinin ardından sol pulmoner arter basıncı (L-PAP), Sol pulmoner vasküler rezistans (L-PVR), kardiak output (CO), sistemik arteriel oksijen basıncı (PaO₂), Alveolo-arteriel gradient farkı (A-aDO₂) değerleri ölçüldü. Akciğer dokuları yapısal değişiklikler olarak ve polimorfonükleer lökosit (PNL)birikimi açısından değerlendirilerek karşılaştırıldı.

İstatistiksek değerlendirmede: Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanılmıştır.

L-PAP, L-PVR,CO, PaO₂, A-aDO₂ ölçümleri, Beta N-asetil glukozaminidaz, Nitrik Oksit, Malonil Dialdehid; Süperoksid Dismutaz ve Glutasyon peroksidaz değerleri N-Asetilsistein grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı idi (p< 0,05). Histolojik olarak N-Asetil sistein grubunda akciğer ödemi çok hafifti ve PNL infiltrasyonu anlamlı biçimde düşüktü (p<0,05).

N asetilsistein kullanımının akciğer ototransplantasyonu uygulanan köpeklerde İskemi Reperfüzyon (I/R) injurisi üzerine yararlı etkileri bulunmaktadır.

ABSTRACT

N-acetylcistein is know to have benefical effects in ischemia-reperfusion (I/R) injury through post-ischemic reperfusion injury. The aim of study was to investigate the effects of N-acetylcistein on I/R injury in canine left, single, lung oto-transplantation model.

We used 10 adult dogs were divided into two equally groups. Ischemia was induced 2 hours by clamping the pulmonary arteries and veins. The left main bronchus was transected and re-anastomosed prior to perfusion. The control group (n=5) treated with a saline, the N-acetylcistein group (n=5) in which N-acetylcistein was administered intravenous from 30 minutes during the before ischemic period. After 2 hour preservation with 4⁰C Euro-Collins solution, orthothopic left, single, lung transplantation was performed. During a 5 minute clamping test of the right pulmonary arter, left pulmonary arterial pressure (L-PAP), left pulmonary vacular resistance (L-PVR), arterial oxygen pressure (PaO₂) and alveolar-arteriel oxygen pressure difference (A-aDO₂) were measured. The lung specimens were harvested for histologic study and polymorphonuclear neutrophils (PNL) were counted.

LPAP, LPVR, PaO₂, AaDO₂ measurement and serum beta N-acetylglucosaminidase level revealed significantly (p<0,05) better in the N-acetylcistein group than in the control group. Histologically, lung edema was milder, and PNL infiltration was significantly (p<0,05) lower in the N-acetylcistein group than in the control group

N-acetylcistein appears to generate a protective effect on I/R injury in lung oto-transplantation in dogs.

3.GİRİŞ

Böbrek, karaciğer ve kalbin ileri dönem yetmezliklerinde transplantasyon yıllardır başarıyla uygulanmaktadır. Akciğer transplantasyonu konusunda ise çığır açacak gelişmeler yeni yeni başlamıştır. Günümüzde özellikle yoğun sigara içimi, çevresel toksinlerin giderek artış göstermesi terminal akciğer hastalıklarının morbidite ve mortalitesinde artışlara sebep olmaktadır. Son dönem pulmoner fibrozis amfizem, kistik fibrozis hastaları akciğer transplantasyonu için öncelikli adaylardır.

Değişik akciğer patolojilerinde üç şekilde akciğer transplantasyonu başarı ile yapılmaktadır. Bunlar kalp-akciğer, tek akciğer ve bilateral akciğer transplantasyonudur. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, sadece pulmoner transplantasyon ile pulmoner fibrozis sonucu gelişen sağ kalp yetmezliğinin de düzeldiği gözlemlenmiştir. Böylece kalp-akciğer transplantasyonu sahası daralırken, tek akciğer transplantasyonu alanı daha da genişlemiştir.

Akciğer transplantasyonunda donör organ kalitesi çok önemlidir. Akciğer hava keseleri ve kapillerlerin birbirine yakınlığı nedeni ile oldukça nazik bir organdır. Bu nedenle küçük travmalar bile ciddi bozukluklar yaratabilir. Akciğerde oluşabilecek geçici (reversible) bozukluklar bile akciğer transplantlı hastaların hayatlarında kalıcı değişikliklere neden olabilir. Bu yüzden elde edilmesi oldukça kısıtlı olan donör organın enfeksiyon ve ödemden korunması oldukça önemlidir. Transplantasyon yapılan bir organın transplantasyon sonrası görevini yeteri kadar yapamaması organın yeteri kadar iyi korunamamasına, iskemik sürenin uzamasına, operasyon tekniğine ve immünsüpresyonun yeterli olmamasına bağlıdır.

1982 yılından itibaren immünsüpresyon konusunda sağlanan yüz güldürücü gelişmeler transplantasyon alanında gözle görülür başarıların elde edilmesini sağlamıştır. Son yıllarda erişilen bilgi ve tecrübelerle birlikte organ nakli çalışmaları daha da yaygınlaşmıştır. Akciğer transplantasyonu konusunda yapılan çalışmaların büyük kısmını donör organın korunmasına yönelik çalışmalar oluşturmaktadır. Bu çalışmaların ana konuları akciğerin iskemi sırasındaki ve post- iskemik durumu , koruma solüsyonunun kompozisyonu , farmakolojik koruyucular olarak özetlenebilir.

Akciğer transplantasyonunda, akciğeri iskemiden korumak için yapılan çalışmalar devam etmektedir. Biz de bu çalışmamızda bir farmokolojik ajan olan N-asetilsisteinin akciğer iskemsinde koruyucu rolünü araştırmayı amaçladık.



4.GENEL BİLGİLER

4.1.TARİHÇE

Organ transplantasyonu; son yarım yüzyılda özellikle böbrek, karaciğer, kalp ve akciğerin son dönem yetmezliklerinde transplantasyon ile hastaların yaşam sürelerinde artışların elde edilmesi ve giderek daha kolay uygulanabilir hale gelmesi sonucu yoğun şekilde araştırmalar yapılan bir konu olmuştur.

Akciğer transplantasyonu konusunda ilk başarılı uygulama 1947 yılında Demikhov tarafından yapılan tek pulmoner lob homografit uygulamasıdır. 1950 yılında Metras köpeklerde teknik olarak başarılı akciğer transplantasyon çalışmasını yayınlamış, hava yollarının sistemik kan desteği için bir sol pulmoner arteriel anastomoz ve pulmoner ven anastomozu yerine sol atrial anastomoz tekniğini tarif etmiştir (1,2,3).

İnsan üzerindeki ilk akciğer anastomozu ise ilk olarak 1963 yılında Hardy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. Squamoz cell karsinomlu ve karşı akciğerinde belirgin derecede amfizemi olan bu hasta 18. gününde kaybedilmiş olsa da bu 18 günlük yaşam süresi insanda teknik olarak akciğer transplantasyonunu mümkün olduğunu ve transplante edilen akciğerin fonksiyon görmüş olduğunu göstermiştir (4). Bu girişimin ardından yaklaşık 20 yıllık bir dönem boyunca pekçok araştırmacı tarafından insanda akciğer transplantasyonu denenmiş. Yalnızca Derom ve arkadaşları tarafından 23 yaşında silikozis nedeniyle sağ akciğer transplantasyonu yaptığı, kalan ömrünün çoğunu hastanede geçirmiş olsa da on ay yaşayan vaka dışında başarılı sonuç edilememiştir (5).

İlk araştırmalarda transplante edilen akciğerin erken dönemde görevini yapamamasının lenfatik nöral ve bronşial yapıların divize edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Klinik tecrübelerin artmasıyla birlikte patolojik injurinin bu yapıların divizyonuna bağlı değil, iskemi ve reperfüzyonla ilgili olduğu görüşü ağırlık kazandı (1). Postoperatif ilk iki haftada kaybedilen hastalarda greft yetmezliği, sepsis, rejeksiyon tespit edildi. İkinci haftadan sonra ölümlerin en sık sebebi bronş anastomozunun ayrılmasıydı. Lima ve Cooper 1981 yılında immünsüpresyon için kullanılan kortikosteroidin bronş anastomozundaki iyileşmeyi baskılayan ve anastomozun ayrılmasına neden olan esas faktör olduğunu bildirdiler (6).

Stanford grubu tarafından 1981 yılında ilk kombine kalp-akciğer transplantasyonu gerçekleştirildi (7). Goldberg ve arkadaşlarının 1983 yılında siklosporin'in immünosüpresif olarak kullanılmasının bronş iyileşmesinde olumsuz etkisinin olmadığını göstermesiyle akciğer transplantasyonu konusunda başarı oranları artmıştır (8). İmmünsüpresyondaki bu yüz güldürücü gelişmeyle birlikte 1983 yılında Toronto Akciğer Grubu tarafından pulmoner fibrozisli 58 yaşındaki bir hastaya yapılan operasyon, bu zamana kadar yapılan ilk başarılı tek akciğer transplantasyonu oldu (9).

Akciğer transplantasyonu 1980'li yılların sonlarına doğru pediatrik yaş grubunda da başarı ile uygulanmaya başlandı. Mendeloff 1997'de kistik fibrozisli hastalarda %84 iki yıl sürvi ve %73 üç yıllık sürvi belirtti. Bunu üç yaş altı grupta Sweet'in iki ve dört yıllık sırasıyla %67 ve %60'lık sürvi oranları izledi (10).

Son dönemlerde obstrüktif akciğer hastalarına bilateral akciğer transplantasyonu yerine tek akciğer transplantasyonunun başarıyla uygulanması ve pulmoner vasküler hastalığı olanlarda kalp-akciğer transplantasyonu yerine tek akciğer transplantasyonu ile başarılı sonuçlar elde edilmesi üzerine tek akciğer transplantasyonuna ilgi artmıştır (11,12).

Bilateral sequential akciğer transplantasyonu tekniğinin 1990 yılında geliştirilmesi ile kardiopulmoner by-pass'a gerek kalmaksızın, bilateral akciğer transplantasyonu kolaylıkla yapılabilir duruma gelmiştir (12). Günümüzde donör organ sıkıntısı nedeniyle akciğer naklinin gelişiminde doğacak sıkıntıları önlemek amacıyla canlılardan nakle önem verilmektedir. Bu konuda Starnes ve arkadaşları, 1997'de 38 canlı donörden nakil sonuçlarını yayınlamış ve %38 perioperatif mortalite bildirmişlerdir. Bu teknik halen yaygın olarak kullanılmaktadır fakat önceden sağlıklı olan donörün sağlığını tehdit etme riski halen potansiyel bir risktir (10).

Akciğer transplantasyonu konusunda bu yüz güldürücü sonuçların desteğinde diğer solid organ transplantasyonundaki sonuçlara yakın oranda başarılı akciğer transplantasyonları gerçekleştirilmektedir.

4.2. Akciğer Transplantasyonu Endikasyonları

İlk dönemlerde sadece idiopatik akciğer fibrozisinin uygun endikasyon olduğu düşünülürken, artan tecrübeler ile endikasyon spektrumu genişletilmiştir. Genel olarak akciğer transplantasyonu irreversible, progresif son dönem akciğer hastalıklarında endike olup bu hastalıklar başlıca dört grup altında özetlenebilir (10).

4.2.a.Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

Başta amfizem ve alfa-1 antitripsin eksikliği olmak üzere bronşiolit, kronik bronşit ve astımın da içinde yer aldığı bu grup transplantasyon endikasyonunun en sık konulduğu gruptur. Bir çok hastanın yaşlı ve sigara bağımlısı olması nedeniyle çoğu hasta transplantasyondan fayda görür. Dakikada 4 litreden fazla oksijen ihtiyacı, 1. saniye zorlu ekspiratuar volümünün (FEV1), hastanın boyu ve kilosuna göre hesaplanan FEV1'in %15'inden düşük olması transplantasyon endikasyonudur. Bu hasta grubunun tek akciğer nakline uygun olup olmadığı konusunda tartışmalar bulunmakla birlikte yapılan çalışmalarda mortaliteye etkileri yönünden belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (13,14).

4.2.b. Restriktif Akciğer Hastalıkları

Bugüne kadar uygulanan transplantasyonların çoğunluğu bu gruptaki hastalara yapılmıştır. Difüzyon kapasitesi belirgin derecede kısıtlanmış olan bu hastalarda tanı konulduktan sonra 5 yıl içindeki mortalite oranı yaklaşık olarak %40-80 civarında seyretmektedir. Semptomlarının değişken karakterde olması survinin hesaplanmasını güçleştirmekle birlikte; uygun saturasyonu sağlamak için gerekli oksijen ihtiyacının artması, egzersiz toleransındaki belirgin azalma akciğer fonksiyonlarında kötüleşmenin habercisi olup hastanın transplantasyon için aday olduğunu gösterir kriterlerdir (14,16).

4.2.c. Enfeksiyöz Son Dönem Hastalıklar

Bu grubun içinde kistik fibrozis önemli bir yer tutmakta olup; pediatrik yaş grubunda akciğer transplantasyonunun en sık uygulandığı hastalıktır. Kronik pulmoner sepsis ve hava yollarında yerleşmiş olan antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların varlığı tek akciğer transplantasyonunu kontrendike kılmaktadır. Dakikada 2 litreden fazla oksijen ihtiyacı, paO₂ 55 mmHg altında ve paCO₂ 50 mmHg üzerinde olması transplantasyon endikasyonudur (14).

4.2.d. Pulmoner Vasküler Hastalıklar

Pulmoner hipertansiyon ve kronik korpulmonare olan hastaların dahil edildiği grupta genelde kombine kalp akciğer transplantasyonu tercih edilmekle birlikte, patent ductus arteriosus nedeniyle Eisenmenger sendromu gelişen bir hastaya tek akciğer transplantasyonu uygulanması yüz güldürücü olmuştur. Ardından Eisenmenger sendromu gelişen hastalarda, konjenital kardiak anomalinin düzeltilmesi ve tek akciğer transplantasyonu, kalp-akciğer transplantasyonuna göre tercih edilmeye başlanmıştır (12).

Sebebi hangi hastalık grubu olursa olsun transplantasyona aday hastaların tümü son dönem akciğer hastalarıdır. Bu hastaların çoğunluğu sürekli oksijen ihtiyacı içindedir ve transplantasyon yapılmadığı takdirde beklenen yaşam süreleri ortalama 1-1,5 yıldan daha kısa olan hastalardır. Tüm transplantasyon periyodu boyunca sağlık ekibi ile uyum içinde çalışabilecek yapıda olması son derece önemlidir (14).

4.3. Akciğer Tansplantasyonu Kontrendikasyonları

Son dönem akciğer hastalığı mevcut olup akciğer transplantasyonu endikasyonu konulmuş olmasına rağmen bu işlemin yapılmasının kontrendike olduğu hastalar mevcuttur.

Bir hastanın 12, 24 ay ömrü kaldığına inanılıyorsa, diğer organ sistemlerinde önemli hastalık varlığında, son 5 yılda malign hastalık hikayesi olanlarda, ileri derecede pulmoner hipertansiyonu olup sekonder kardiyak değişiklikler gelişen hastalarda, HIV (insan immünyetmezlik virüsü) pozitifliği, ciddi psikolojik bozukluğu olan hastalarda ve yüksek doz kortikosteroid (20 mg/gün) kullanan hastalarda kesin kontrendikedir. Geçirilmiş torakotomi öyküsü olması, 60 yaşın üzerinde olması, ventilatöre bağımlı olması, tekrarlayan pulmoner emboli ve infarktüs hikayesi, hepatit B ve C, sifiliz, Cytomegalovirüs pozitifliği, kaşektik yapıda olması rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

4.4. Donör Akciğeri

Maalesef diğer organların nakil olanların sadece %20'sinde akciğerlerde allogreft olarak bulunuyor. Çünkü beyin ölümüne sebep olan bir çok durum (travma,

spontan serebral hemoraji) akciğerlerde kontüzyon, infeksiyon, aspirasyon ve nörojenik ödem nedeniyle önemli parankimal bozukluk oluşturmaktadır(14).

Donör akciğerinde yeterli gaz değişimi mevcut olmalıdır. $F_i O_2$ 1 (%100) ve PEEP 5 cm H_2O iken PaO_2 300 mmHg'dan yüksek oluyorsa ve $PaO_2/F_i O_2$ 300 den yüksek ise yeterli gaz değişimi oluyor demektir. Ekshalasyondan hemen önce çekilen akciğer grafisinde akciğer alanlarının temiz olması, bronkoskopi ile yapılan sekresyon temizliği sonrasında sekresyonun pü içermemesi ve yapılan kültür natibiogramın antibiotiklere rezistans göstermemesi, donör ve alıcı kan gruplarının uyumu, CMV' ün donör ve alıcıda negatif olması, vücut ölçülerinin uyum göstermesi aranılan şartlardır(14). Doku HLA uygunluğu genelde aranılmamaktadır.

Pulmoner fibrozis veya vasküler patolojili hastalarda plevral boşluk küçülmüş yada normal boyuttadır bu hastalara büyük allogreft yerleştirilemez. Bilateral nakil düşünülen hastalarda alıcı verici volümleri karşılaştırılmalıdır. Allogreft büyük olursa güdüğü kapatmak zor olduğu için hemodinamik güçlükler meydana gelir. Yinede donör seçiminde olabildiğince esnek davranılmalı, katı kriterler uygulanmamalıdır(15). Canlı donör sayısının kısıtlı olması çalışmaların kadavradan akciğer alımı yönünde kaymasına neden olmuştur. Yapılan deneysel çalışmaların temeli hücresel düzeyde solunumun sadece vasküler perfüzyona bağımlı olmadığı, hücre oksijenasyonunun pasif olarak alveoler düzeyde sağlanabileceğini göstermiştir.. Kadavradan alınan spesmenlerde pulmoner epitelin doku kültürlerinde üretilebilmesi de bu deneyleri desteklemektedir (16).

4 5. Akciğerin iskemi sırasında korunması

Başarılı bir transplantasyonu gerçekleştirmek için yapılacak en önemli işlemlerden birisi donör akciğerinin iskemiden korunmasını sağlamaktır. Sistemik donör heperinizasyonunu takiben ve sirkulatuar arrestten hemen önce bir pulmoner vazodilatatör verilir (pulmoner arter içine 500 mikrogram PGE_1). Oda havasından biraz yüksek $F_i O_2$ ile hafifçe şişirilen akciğerde, pulmoner arterden koruyucu solüsyon hızlıca gönderilir. Ekshalasyonu takiben yarı şişmiş durumda soğuk kristalloid solüsyon içinde saklanır ve transport bu durumda olur. Bu teknikte iskemik süre 6 saat sürse bile

allograft fonksiyonları bozulmaz(17). Donör akciğerin korunmasına yönelik gelişmeler şöyledir:

4.5.a. Akciğerin iskemi sırasındaki pozisyonu

Hiperinflasyon yapılmamalıdır, çünkü hiperinflasyon sonucu pulmoner kapiller permeabilite artmakta ve post transplant allograft fonksiyonları bozulur(14). Fonkulsrud ve arkadaşları statik akciğer ekspansiyonunun veya PEEP ile yapılan devamlı ventilasyonun, akciğerin atelektazik korunduğu yada PEEP uygulamaz ventilasyona üstün olduğunu göstermişlerdir(18)

4.5.b. Koruma solüsyonunun ısı ve kompozisyonu

Bütün transplantasyon programlarında koruma solüsyonunun ısı 1-4 °C arasındadır. Hakim ve arkadaşları 1988 yılında donör kanına hematokrit %10 olacak şekilde ekstrasellüler sıvı ekleyerek yeni koruma solüsyonu oluşturmuşlardır (19). Yacoub ve arkadaşları ise 1989 yılında kardiopulmoner by-pass kullanarak otolog donör kanıyla soğutmayı sağlamaktadırlar (20). 1992 yılında Keshavjee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada LPD (Lipid dekstran) solüsyonunun deneysel olarak daha az pulmoner vazokonstriksiyon yarattığını gözlemlenmiş ve standart Euro-Collin's solüsyonundan daha iyi koruma sağladığını göstermişlerdir (21). Başka bir çalışmada da prostoglandin E \square infüzyonunu takiben Euro-Collin's solüsyonu ile yapılan korumanın, ekspansiyon korunan akciğerde LPD solüsyonu ile yapılan korumayla eşit sonuçlar verdiği gösterilmiştir (14).

4.5.c. Koruma sırasında farmakolojik uygulama

Vazodilatör prostanooidlerin kullanılmasının iskemik period 18 saate kadar uzasa bile reperfüzyon hasarını azalttığı bilinmektedir. Prostanooidler bazı programlarda rutin olarak post-operatif periyotta da kullanılmaktadır (22). İskemi reperfüzyon hasarının oluşmasında oksijen serbest radikallerinin rolü iyi bilinmektedir. Bu yüzden antioksidan madde kullanımı ile bu hasar azaltılmaya çalışılmaktadır (23). Bunlardan süperoksit dismutaz, katalaz, glutathion peroksidaz enzimatik ve allopurinol, glutathion, dimethyl-urea, lazaroid non enzimatik antioksidan olarak reperfüzyon hasarının azaltılmasında kullanımı ile başarıyla kullanılmışlardır (14).

4.5.d. Akciğerin İskemi Sırasında Metabolizması

Transplante edilecek organlar içinde akciğerin ayrı bir özelliği vardır. Alveollerdeki oksijen ve yıkama solüsyonundaki glukoz ile intrasellüler glukoz seviyesin arttırılmış olması soğutulmuş akciğerde aerobik metabolizmanın devamını ve ATP seviyesinin korunmasını sağlar (24). Yapılan bir çalışmada (18) atelektazik pozisyonda korunan akciğerde iskeminin 15. dakikasında ATP miktarının %45 kadar, 30. dakikada %64 kadar azaldığını, laktat düzeyinin ise 15. dakikada artmaya başladığını ve 1.saatte ise maksimuma çıktığı gösterilmiş. Ekspanse pozisyonda korunan grupta ise ATP düzeyindeki azalma ve laktat düzeyindeki artış 90. dakikadan sonra başlamaktadır. Bu biyokimyasal sonuçların gösterdiği gibi akciğerin ekspanse pozisyonda korunması oluşacak reperfüzyon hasarının azaltılmasında yardımcı bir faktördür.

4.6. Reimplantasyon Yanıtı

Akciğer transplantasyonlarında kalıcı postoperatif komplikasyon gelişmese dahi erken postoperatif periyotta geçici kritik bir bozulma olmaktadır. Hem bilateral hem unilateral akciğer transplantlarında, pH artması, normal pCO₂, arteriel oksijen saturasyonunda ve pulmoner fonksiyonlarda geçici bir azalmayla karakterize periyod varlığı bildirilmiştir (25,26,27,28).

Bu durum immünolojik rejeksiyon fenomeni olmaksızın akciğerin çıkarılıp yeniden yerleştirilmesinden dolayı perfüzyon ve ventilasyonun kompleks olarak bozulması şeklinde tanımlanır (25,26). Transplantasyon yöntemindeki gelişmeler bu reimplantasyon yanıtının şiddetini azaltmasına rağmen bu olay tamamen ortadan kalkmış değildir (25). Reimplantasyon cevabının oluşumuna neden olan çeşitli faktörler bulunmaktadır.

Bu faktörler

- 1- Vasküler ve bronşial anastomozların fonksiyonel stenozları
- 2- Transplante akciğerin iskemisi

3- Hiler stripping ile akciğerin disseksiyonudur. Bununla birlikte kendine ait faktörlerin derecesinin reimplantasyon cevabına etkisi daha zayıftır (25,26).

4.7. Reperfüzyon Pulmoner Ödemin Etiyolojisi:

Pulmoner ödem sıklıkla kardiyak yetmezlik ve pulmoner mikrovasküler yatakta artmış hidrostatik basınç nedeniyle oluşur. Son yıllarda ödemin diğer önemli bir nedeninin artmış mikrovasküler permeabilite olduğu belirlenmiştir (25). Böylece sepsis, kompleman aktivasyonu, aspirasyon ve oksijen toksisitesinde görülen pulmoner ödem çok muhtemeldir ki artmış mikrovasküler permeabilite ve proteinden zengin sıvının endotelial hücre bariyerinden hızlı pasajı ile oluşmaktadır. İskemi reperfüzyonu takiben oluşan pulmoner ödem değişmiş permeabiliteye sekonder oluşuyor gibi görünmektedir. Bilateral alt ekstremitte iskemisine maruz bırakılan hayvanlarda yapılan çalışmalarda pulmoner arter wedge basıncı normal kaldığı halde sol ventrikül yetmezliği belirtileri olmaksızın akciğer interstisyum ve alveoler boşlukları içerisinde protein içeren eksudaya ait histolojik değişiklikler bulunmuştur . Bu bulgular mikrovasküler injuriye ve değişmiş permeabiliteye bağlıdır (25).

4.8. Akciğerde İskemi ve Reperfüzyon Hasarı

Geçen on yıl içinde akciğer transplantasyonu son dönem akciğer hastalığı olan hastalarda kabul gören bir tedavi şeklidir. Ancak greft disfonksiyonu erken morbidite ve mortaliteye neden olan bir faktördür. Greft disfonksiyonuna yol açan faktörler tanınamayan donör patolojileri, yetersiz koruma, enfeksiyon ve reperfüzyon esnasında patolojik değişimlerdir (29,30).

Post-iskemik resirkülasyon ya da reperfüzyon, iskemik dokunun oksijenlenmiş kan ile perfüze edilmesiyle enerji desteğinin sağlanması ve sellüler homeostazisin yeniden restorasyonu demektir (31). İskemik dokuda kan akımının yeniden sağlanmasının iki yararlı etkisi olmaktadır. Bunlar enerji gereksiniminin restore edilmesi (reperfüzyon) ve toksik metabolitlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle iskemik injürinin düzeltilmesinde ilk basamak reperfüzyonun sağlanmasıdır. Ancak reperfüzyonla beraber toksik metabolitlerin sistemik sirkülasyona karışması ciddi metabolik sonuçlar doğurabilir (32). Ayrıca reperfüzyon lokal doku injürisinin ilerlemesini indükleyebilir (33).

Artmış kapiller permeabilite ve ödem belirgin olarak interstisyel doku basıncı artışı ile sonuçlanabilir. Lokal reperfüzyon injurisini başlatan anahtar olay doku içerisinde oksijen kökenli radikallerin serbestleşmesidir (34,35). Oksijen kökenli serbest radikaller aracılığı ile oluşan injuride başlangıç ksantin oksidaz kökenli süperoksit anyonlarının üretilmesidir (34,35). Normal durumlarda da üretilmekte olan serbest oksijen radikalleri ya spontan oluşan bir dismutasyon reaksiyonu ile ya da endojen bir enzim olan süperoksit dismutaz aracılığı ile elimine edilir (doğal antioksidan defans) (36). Bu olay hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimi ile sonuçlanır. Hidrojen peroksit'in ortadan kaldırılması ya katalaz enzimi ile ya da bir intrasellüler peroksidaz aracılığı ile sağlanır (37). Bununla birlikte H_2O_2 'den Fenton reaksiyonu (OH^\cdot) ile toksik hidroksil radikalleri ya da Haber-Weiss reaksiyonu ile süperoksid oksijen ($O_2^{\cdot-}$) üretilir (37). Oksidatif saldırı aşırı olup sellüler defans mekanizmasını aştığında ise serbest radikaller doku injurisini başlatabilir. Reperfüzyon esnasında oksijenin tekrar ortama girişi ile oksijen paradoksu oluşur. Faydalı etkisinden daha çok injurinin daha fazla artışına neden olabilir (38).

Sellüler ve subsellüler membranların lipid peroksidasyonu da oksijen kökenli serbest radikallerin artırdığı hücre injurisinde önemli bir mekanizmadır (37,39). Hücre membranları içerisinde poliansatüre yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu, hücresel bütünlük ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanabilir. Bu durum tek başına OH^\cdot radikalleri ile başlatılabileceği gibi uygun bir şelatör varlığında $O_2^{\cdot-}$ ile de başlatılabilir. Lipid peroksidasyonu bitişik yağ asiti moleküllerinde bir zincir reaksiyonu yaygınlaştırmak suretiyle lipidperoksil radikallerinin oluşumuna neden olabilir. OH^\cdot radikalleri ilave olarak proteinler ve DNA'nın oksidasyonuna neden olabilir. Bu aşamada enzim inaktivasyonu ve DNA ipliklerinin kırılması söz konusudur (37).

Reperfüzyon esnasındaki oksidan atağın kalsiyum homeostazını bozduğu da gösterilmiştir (37). Buna göre intrasellüler kalsiyum seviyeleri artar, kalsiyum bağımlı proteaz ile enzim fosfolipaz A_2 aktivasyonu olur. Bu proteazlar aktive olduğu zaman hücre iskeletini harap etme kapasitesine sahiptir (40) ve ksantin dehidrojenaz'ın ksantin oksidaza dönüşümünü artırırlar (37,41). Bu son etki ise serbest radikal üretimini daha da kolaylaştırır. Fosfolipaz A_2 'nin aktivasyonu ile prostoglandinler, lökotrienler ve tromboksanların sentezlendiği araşidonik asit, hücre membranından serbestleştirilir.

Muhtemelen bu bileşiklerin de reperfüzyon injurisinin patogeneğinde önemli bir rolü vardır (38).

Nötrofillerin de serbest radikal üretme yeteneğinde olduğu bilinmektedir ve iskelet kası reperfüzyon injurisinin gelişmesinde nötrofillerin önemli bir role sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu görüş nötrofil deplesyonu durumunda reperfüzyon injurisinin azaldığının gösterildiği çalışmalar ile kanıtlanmıştır (42,43,44). Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit, nötrofillerde membran ile ilişkili redükte NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat), oksidaz sistemi ve ilave olarak klorlayıcı oksidanlar ile oluşturulur (45). Klorlayıcı oksidanlar hipoklorik asit ve kloraminler olup klorid iyonları, hidrojen peroksit ve nötrofil enzimi myeloperoksidazı içeren bir reaksiyon ile üretilirler (38).

Reperfüzyon esnasında çok sayıda nötrofil revaskülarize kas içerisine sekestre olur (44). Nötrofillerin oksijen serbest radikalleri üretme yeteneklerinin yanında nötrofil elastazı gibi bazı proteolitik enzimleri serbestleştirme özellikleri de vardır. Nötrofil ile ilişkili doku injurisi ve nötrofil ekstrasvazasyonunun ilerlemesinde elastaz ve nötrofil kökenli oksidanların sinerjistik bir rolü olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (35,45).

Nötrofiller ve endotelyum arasındaki etkileşim reperfüze doku içerisinde nötrofillerin kemotaksis ve aktivasyonuna bağlıdır. Bu olaylar hemen hemen tamamıyla başlangıçtaki oksijen radikalleri atağı ile bunun lipid peroksidasyonunu artırmasının sonucudur. Bu nötrofil yanıtına aracılık edebilen bileşikler; aktive kompleman bileşenleri, süperoksit bağımlı kemotaktikler ve araşidonik asit metabolitleridir (38). Daha önce yapılmış çalışmalar iskemik iskelet kasının (46) reperfüzyonu esnasında kompleman kaskadının aktive olduğunu ve bunun aktive peptidler sağlamak suretiyle nötrofillerin lokal akümüleyonunu artırdığını göstermiştir. Benzer bir şekilde plazmanın süperoksit anyonlarının açığa çıkması (47) nötrofil kemotaktik ajanlarının üretimine yol açar ve nötrofil adezyonu artar (48). Kas ile birlikte mikrovasküler endotelden reperfüzyon esnasında başlangıçta oksijen kökenli serbest radikallerin salınması lokal kemotaktik ajanların üretimini kolaylaştırır.

Reperfüzyon esnasında iskemik dokudan LTB₄ (Lökotrien B₄) serbestleşir (49). Bu bileşik özellikle güçlü bir kemotaktik ajan olup nötrofilleri aktive eder (50). Ayrıca

nötrofil süperoksit üretimini ve nötrofil degranülasyonunu stimüle eder. Nötrofil adezyonu için gerekli olan hücre yüzeyi moleküllerinin tanınmasını artırır (50). Mikrovasküler permeabilite üzerine direkt bir etkiye de sahip olabilir. İlginç olan bir nokta LTB_4 ve TxA_2 'nin biyolojik etkilerini tam olarak gösterebilmeleri için birbirlerine bağımlı olmalarıdır (50). Böylece bir lipooksijenaz inhibitörü kullanarak LTB_4 'ün sentezinin inhibe edilmesi reperfüzyon esnasında TxA_2 seviyelerindeki artışı hafifletir (51). Aynı şekilde LTB_4 'ün vasküler permeabiliteyi artırma yeteneği TxA_2 'nin varlığını gerektirir (52).

İskemik bir dokunun revaskülarizasyonu metabolik asidoz, hiperkalemi, myoglobinemi ve myoglobinüri ile karakterize nefropatik metabolik sendrom olarak da adlandırılan renal yetmezlikli sistemik bir problemle sonuçlanır (32).

Transplantasyon sonrası reperfüzyon uygulandığında vasküler permeabilitede artış ve doku içerisine hemoraji gibi injurinin lokal bulguları oluşurken, aynı zamanda akciğer vasküler permeabilitesi ve pulmoner vasküler rezistans artışı kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır (29,30). Meydana gelen bu değişiklikler reperfüzyonun süresi ile doğru orantılı olup dokudaki nötrofil akümüasyonu ile ilişkilidir (53,54,55).

Nötrofillerin aktivasyonu ve bunu takiben akciğerlerde ve diğer organlarda nötrofil sekestrasyonu, multisistem organ yetmezliğinin gelişiminde önemli bir basamaktır (57). Nötrofiller iskemik dokunun reperfüzyonundan sonra serbestleşen ajanların aktivasyonunu takiben, akciğerlere göç etmektedir (43,56). Linndsay ve arkadaşları (58), pulmoner permeabilite artışının kompleman bağımlı bir olay olduğunu ve spesifik soluble human complement reseptor tip1 inhibitörleri ile vücudun alt yarısının iskemisini takiben gelişen akciğer ve kas permeabilitesinin azaltılabileceğini ileri sürmektedir.

Revaskülarizasyon ve daha sonra potasyum, hidrojen iyonları, myoglobin ve lipid peroksidasyonu ürünlerinin serbestleşmesi, miyokardiyal, pulmoner ve renal fonksiyonlarda zayıflama ile sonuçlanabilir. Nitekim reperfüzyon sonucu gelişen geçici bir metabolik asidoz ve hiperkalemi şiddetli olursa kardiyak disritmi ve nadiren de

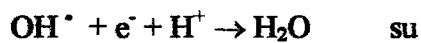
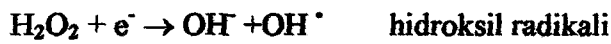
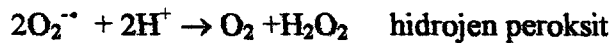
kardiyak arreste neden olabilir (59). Reperfüzyon sonrası kardiyak performansın azalması önceden mevcut kardiyak hastalığı olanlarda önemli olabilir (60).

Reperfüzyonu takiben oluşan pulmoner injuri üzerinde pek çok çalışmalar yapılmıştır (49). Hayvanlarda ve insanlarda revaskülarizasyon ortalama pulmoner arter basıncında ani bir yükselmeye neden olur, bu olay pulmoner vazokonstrüksiyonun bir sonucudur. Bunu takiben pulmoner mikrovasküler permeabilitede daha fazla bir artış görülür. Bu durum nötrofillerin mikrovasküler yatağa sekestrasyonu ile birliktedir. Ayrıca kapiller permeabilitedeki bu değişiklikler protein ihtiva eden bir eksudanın akciğer parankimi içerisine birikimi ile birliktedir (49).

4.8.a Serbest Radikal Oluşumu

Vücudun bütün dokularında uzun dönemde hücre sel bütünlüğü sağlamak ve etkin organ fonksiyonu için oksijen mutlak gereklidir. Yaşam oksijen içeren bir çevre içinde olduğundan dolayı, oksijenin enerji üretim süreçlerindeki avantajlar tartışılırken, tehlikesiz olmadığı da unutulmamalıdır (61). Atomlar bir nükleus ile bunun etrafında hareket eden elektronlar içerirler. Bu elektronlar genellikle çifttir. Serbest radikal ise herhangi bir atom yada molekülün bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron içermesidir

Aerobik organizmalarda bu radikaller daha çok oksijen radikalleri şeklinde kendini gösterir. Çünkü oksijen ortamda sürekli bulunan ve elektrofilik ataklara en müsait olan moleküldür (61). Oksijen elektron ilgisi yüksek olan bir elementtir. Normalde oksijen molekülü kademeli olarak dört basamakta indirgenerek su oluşmaktadır . Bu sırada tüm aerobik solunum yapan hücreler tarafından bir elektron alıcı olarak kullanılır ve yüksek reaktiviteye sahip bileşikler oluşur (62). Bunlar:



Oksijen üzerinde bir adet çiftlenmemiş elektron içeren superoksit radikali O_2^{\bullet} (Superoksit), oksijen molekülüne bir elektron eklenmek suretiyle yapılır. Superoksit genellikle zayıf reaktiftir. Katekolaminler, tetrahidrofolatlar mitokondrial bazı bileşenler ve diğer elektron transport zincirleri gibi vücuttaki çok sayıdaki molekül direkt olarak oksijen ile superoksit oluşturmak üzere reaksiyona girebilir. Bu şekilde süperoksit oluşumu kaçınılmazdır. Buna ilave olarak bir kısım süperoksit vücutta nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil gibi hücrelerden yapılmaktadır. Bu büyük miktardaki süperoksit yapımının amacı yabancı mikroorganizmaların öldürülmesidir. Kronik inflamasyonda bu normal koruyucu mekanizma hasara neden olabilir. Solunum yolu ile almış olduğumuz oksijen'in yaklaşık %1-3'ü süperoksit yapımı için kullanılır. İnsan oksijen tüketirken her yıl 2 kg.dan fazla süperoksit oluşturabilir ve bu miktar kronik enfeksiyonlarda daha fazla olabilir (63).

Açığa çıkan serbest radikaller güçlü oksidan ajanlardır. Etraflarındaki moleküller ile reaksiyona girerek onlardan elektron alıp kararlı hale gelirler. Hidrojen peroksit'te elektronlar çiftlenmiş olduğu için serbest radikal değildir, reaktif oksijen kategorisine girer ve oksidan etkilidir (62). Toksik etkisini demir ve bakır varlığında potansiyel olarak aktif hidroksil radikaline dönüşerek gösterir. Hidroksil radikali tüm biyolojik substratlarla reaksiyona girebilen, hücre membranlarındaki doymamış yağ asitleri, hücre içinde ve membranındaki proteinler, karbonhidratlar, DNA zincirleri gibi önemli komponentlerin yapı ve fonksiyonlarını bozabilen aktif bir yapıdır (61).

Bir diğer fizyolojik serbest radikal nitrik oksit olup (NO^{\bullet}), vasküler endotel tarafından bir relaxing faktör olarak yapılır. Ayrıca beyinde ve fagositlerde de yapılır (64). Nitrik oksit pek çok fizyolojik fonksiyonlar için yararlı olmakla birlikte aşırı toksik olabilir (64). Süperoksit ve nitrik oksit kimyasal olarak aşırı reaktif olmamakla birlikte bazı durumlarda daha toksik ürünler üretebilirler. Antioksidan defanslar tamimiyle yeterli olmadığı için vücuttaki artmış serbest radikal formasyonunun hasarı artırması muhtemeldir. Oksidatif stres terimi sıklıkla bu etkiyi tanımlamak amacıyla kullanılır (63). Hafif oksidatif stres görüldüğünde dokular sıklıkla buna ekstra antioksidan defansları oluşturarak yanıt verirler. Bununla birlikte şiddetli oksidatif stres hücre injurisine ve ölümüne neden olabilir.

4.8.b. Serbest radikallerin hücredeki başlıca zararlı etkileri

Proteinlerin zarar görmesi,

Enzimlerin inaktivasyonu,

Membran ve serum lipidlerinde peroksidasyon,

Hücre yüzeyindeki reseptörlerde değişiklik,

Na-K-ATPaz, Ca-ATPaz gibi hücre iyon transport proteinlerinin tahrip olması,

DNA'nın zarar görmesi,

Bağ dokusu harabiyeti,

Ekstrasellüler matriks üzerine hasarlandırıcı etki olarak özetlenebilir.

4.8.c. Lipid Peroksidasyonu:

Serbest radikallerin en hasar verici etkisi, poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipidden oluşan hücre membranları üzerine olmaktadır. Oksijen serbest radikalleri lipid peroksidasyonunu indükleyerek fonksiyonel ve yapısal hücre hasarına neden olur (65). Lipid peroksidasyonu, lipid moleküllerindeki iki doymamış bağ arasında yerleşmiş metilen gurubundan bir hidrojen atomunun çıkması ile başlatılan kompleks bir fenomendir. Sonuçta yeni bir karbon merkezli lipit serbest radikali oluşur. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipit peroksitleri veya hidroperoksitleri oluşmaktadır. Bu son ürünler nispeten daha stabil bir son ürün olan ve lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılabilen malonildialdehide dönüşür (66).

Serbest radikallerin bu etkileri ile organizmada reperfüzyon hasarı, nekrotizan enterokolit, akciğer hasarı, akut respiratuar distress sendromu, yeni doğanda bronkopulmoner displazi, retrolental fibroplazi, mikroorganizmalara karşı savunma ve inflamatuvar hastalıklar, hemorajik hasar ve hiperbarik bradikardi'den sorumlu oldukları bildirilmiştir (61,62,67,68)

Serbest radikaller elektron spin rezonans spektroskopisi ile belirlenirler. Ancak biyolojik sistemlerde serbest radikalleri araştırmak için bu yöntemi kullanarak çalışmak

zor olduğundan araştırmacılar serbest radikal reaksiyonlarının ürünlerini belirleyerek serbest radikallerin varlığını göstermek yolunu seçmektedirler (67).

Çoğu kimyasal bileşik yörüngesinde iki elektron içerir ve bu elektronlar zıt yönlere dönerler. Bir serbest radikalın dış yörüngesinde çiftlenmemiş bir tek elektronun varlığı konvansiyonel olarak üzerine bir nokta koyularak gösterilir (R[•]). Nitrik oksit ve nitrojen dioksit gibi bazı genel inorganik bileşikler de dış yörüngelerinde bir adet çiftlenmemiş elektron ihtiva ederler ve bu tanıma göre onlarda serbest radikaldir

Özet olarak iskemik dokunun reperfüzyonu, hasar bölgesiyle sınırlı olmayan sistemik bir inflamasyona yol açar. Oksijen serbest radikalleri ve lökotrien B₄ gibi kemoaktivatörlerin dolaşıma salınımının dolaşan polimorfonükleer lökositleri stimule ettiğine ve bunların pulmoner sekestrasyonuna inanılmaktadır. Akciğerlerdeki tromboxan sentezinin sekonder indüksiyonu mikrovasküler permeabiliteyi azaltırken iskemik dokuda sentezlenip salınan tromboxan A₂ pulmoner arteriyel basınçta geçici bir artışa yol açar. İskemik odak elimine edildiğinde pulmoner ödemde respiratuar disfonksiyon klinik olarak kendini sınırlayarak gizli kalabilir (69).

4.9.N-Asetilsisteinin Farmakolojik Özellikleri

N-aetilsistein, L-Sistein'in N-Asetil türevidir. Asetilsisteinin formülü C₃H₉NO₃S olup, molekül ağırlığı 163,2 gr dir. Beyaz kristal bir toz olup, acı bir tadı vardır. Alkol ve çeşitli terapötik sıvılarda da çözünme oranı yaklaşık olarak aynıdır. Fizyolojik pH değerlerinde oldukça sabittir.

Asetil sistein, mukoproteindeki disülfid bağları ile etkileşime giren, serbest sülfidril grubuna sahip, kükürlü bir bileşiktir. Sülfhidril- disülfid değişimi sonucunda, mukoprotein molekülleri küçük daha viskoz parçalara bölünürler ve böylece bunların infekte sekresyonlardaki DNA'ya bağlanmaları önemli ölçüde azalır. Sonuçta mukus ve mukoprülan materyal, daha az viskoz sıvılar oluşturacak şekilde lizise uğrar. Bu primer etki asetilsisteinin mukokinetik bir ajan olarak kullanılması düşüncesinin temelini oluşturur.

Glutatyon, serbest oksijen radikalleri için major bir yıkıcıdır. Son birkaç yılda, asetilsistein glutatyonun bir prekürsörü olarak, vücudun serbest radikalleri detoksifiye etme yeteneğini güçlendirici etkisi olduğu anlaşılmıştır. İntrasellüler glutatyonun

prekürsörüdür ve karaciğerde glutatyon S-transferaz aktivitesini belirgin olarak artırır. Bu aktivite, ajanın anti-oksidan, anti-karsinojenik ve anti-mutajenik etkilerinin temelidir.

N-asetilsisteinin, deneysel olarak bakteriler üzerinde antimutajenik etkisi gösterilmiştir. Farelerde, etil karbamat ile oluşturulan akciğer tümörlerinin N-asetil sistein takviyesi ile etkin biçimde önlediği saptanmıştır. Ajanın, karsinogenezisin initiation safhasına etkili olduğu düşünülmektedir.

Bir mukolitik ve serbest radikal inhibitörü özelliğinin yanında, molekülün mukoregülatör özelliği de vardır. Anormal solunum yolu sekresyonu olan hastalarda uzun süre verildiğinde mukoprotein biyokimyasal yapısının normale döndüğü gözlenmiştir (70,71).

4.10. Bir Antioksidan Olarak N-Asetilsistein

N-asetilsistein mukolitik bir ilaç olarak 1960'lerden itibaren kullanılmaya başlandı. Göreceli olarak toksik ve daha az çözünür bir aminoasit olan sisteine göre klinik kullanım açısından daha elverişli olup sülfhidril grubu içeren ajanlar arasında en kararlı ve en az toksik olan L-sisteinin N-asetil türevinin sodyum tuzudur. Mukus proteininde oluşan disülfür köprülerini kırarak mucus moleküllerini depolimerize ederek etkisini göstermektedir. Sonra N-asetilsisteinin etkin bir antioksidan madde olduğu ve hücre içi sülfhidrid birikimine sebep olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynadığı keşfedildi. N-asetil sistein düşük moleküler ağırlıklı bileşik olup glutatyon prekürsörüdür. Glutatyon stoklarını yeniden doldurmada, süperoksid dismutaz aktivitesini arttırmada, hidroksil radikallerini karıştırmada ve otokatalitik lipid peroksidasyonunu engellemektedir (70,71). Glutatyon serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı santral bir rol oynamakta iskemik dokuda intrasellüler olarak çoğalmakta reperfüzyon esnasında serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini azaltmaktadır (70). Başlangıçta ideal bir mukolitik ajan olarak kullanılan ajan üzerine yapılan invivo olarak yapılan çalışmalarda N-asetilsistein ile serum TNF alfa seviyesinin düştüğü ve splenositlerden üretiminin azaltıldığı, T lenfosit koloni üretimi ve lenfoproliferasyon regülasyonuna ve kemotaksisi ve oksijen ara ürünlerini azaltarak makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin davranışlarına olumlu etkileri olduğunu bildirir sonuçlar elde edilmiştir (70, 71).

Yapılan çalışmalarda N-asetilsistein'in makrofajların aktivasyonlarında artış ve süperoksit ve TNF üretiminde azalma yaptığını göstermişlerdir (72).

Antioksidan ve immün modölatör özellikleri göz önünde bulundurularak klinik uygulamalarda oksidatif stres, akut ve kronik bronşit, akut respiratuar distress sendromu ve bazı kardiovasküler hastalıklarda kullanılmaktadır.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda akciğer yada diğer organ hasarlarına bağlı gelişen akciğer reperfüzyon injürisinin tedavisinde N asetilsistein uygulanmasının hem reperfüzyon injürisinin engellenmesinde hem de kardiyak fonksiyonlar üzerinde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (70,71,72,73,74,75).

Reperfüzyon injürisinin erken dönemde tedavisi post-op dönemde mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır (1,2,44).

4.11.Akciğerde İskemik Hasarın Moniterizasyonu

Yapılmış olan deneysel çalışmalarda iskemi ve sonrasında ortaya çıkan değişiklikleri saptamak ve karşılaştırmak amacıyla değişik parametreler kullanılmaktadır. Parsiyel arteriel oksijen, karbondioksit basınçları pH değerleri mixed venöz satürasyon analizleri ve, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, ortalama pulmoner arter basıncı, peak hava yolu basıncı, kardiyak output, kardiyak indeks ölçümleri ile histopatolojik incelemeler postiskemik fonksiyonların ortaya konulmasında en sık kullanılan yöntemlerdir (73,74,75,76).

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için Fırat Üniversitesi ‘Deney Hayvanları Araştırma Merkezi’ inde ağırlıkları 13-16 kg arasında olan, her iki cinsden 10 yetişkin sokak köpeği kullanıldı. köpekler tesadüfi seçimler ile iki gruba ayrıldı.

5.1. Deneysel Gruplar

Çalışmada iki ayrı grup oluşturuldu. Grup 1 (Kontrol) tamamı in situ sol akciğer ototransplantasyonu yapılan aynı düzeyde perfüzyonun ve soğuk koruma gerçekleştirilen grup. Grup 2 iskemiden 30 dk. önce direkt intravenöz olarak 60 mg/kg N-Asetilsistein uygulanan grup .

5.2. Anestezi

Bütün hayvanlara premedikasyon olarak operasyondan bir saat önce 5 mg/kg Xylazine hidroklorid (Rhompun fl23,32mg/mlt Bayer Türkiye) intramuskuler yolla verildi. Femoral venine venöz katater yerleştirilir. Anestezi induksiyonu sodyum thiopental ile (Trapanal, Byk Gulden, Konstanz, Germany, 250 mg) başlatıldı. Deneklerde entübasyon endotrakeal tüp ile yapıldı (8.5 mm iç çap, Rüsçh, Germany). Volüm kontrollü mekanik ventilatör kullanılarak. tidal volüm 10ml/kg, solunum hızı 14/dk FiO₂ 0,5 olarak ayarlanır. pCO₂ 40-45 mmhg arteriyel oksijen saturasyonu %90’ dan fazla olacak şekilde respiratuar ayarlamalar yapıldı. Anestezinin devamı 20-25 mg/kg ketamin (Ketalar fl 200mg/ml Eczacıbaşı Türkiye) uygulanarak sürdürüldü.

5.3. Cerrahi Teknik :

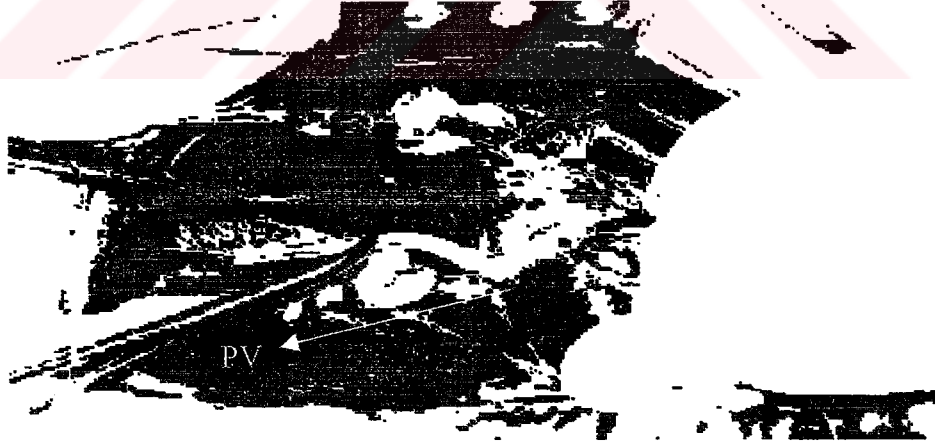
Operasyon için sağ lateral dekübit pozisyonu kullanıldı. Bir intraducer sol external juguler venden Seldinger tekniği ile perkutanöz olarak yerleştirildi. İçinden Swan Ganz kateter yerleştirildi. Arteriel katater invaziv kan basıncının moniterizasyonu için sol femoral arterden aynı biçimde yerleştirildi.

Lateral torakotomi sol dördüncü interkostal aralıktan gerçekleştirildi. Sol ana pulmoner arter ve bronkus pulmoner hilumdan izole edildi. Perikardium vertikal olarak açılarak pulmoner turunkus bifurkasyonunun hazırlanmasının ardından sağ pulmoner arter çıkış yerinden diseke edildi. Diseksiyon sağ pulmoner arter ve trakeal bifurkasyon

arasından sağ ana bronkusun etrafından bant geçirilmesi ile tamamlandı. Cerrahi prosedürün bu basamakları esnasında minimal hareketlerle sol akciğerin ventilasyonun korunmasına özen gösterildi.

Swan-Ganz kateterin ana pulmoner arterde olduğu palpasyon ile kontrol edildi. Ek olarak bir kateter sol atrial appendikse yerleştirilerek ve devamlı sol atrial basınç kontrolü sağlandı.

Heparin intravenöz olarak verilerek (300 IU/kg) heparinizasyon (Liquemin 25.000 IU/ 5 ml, Roche) tamamlandı. Sol ana pulmoner arterin distaline kanül yerleştirilerek kanülün proksimaline kross klemp yerleştirildi. Sol pulmoner venler intraperikardial olarak diseksiyon edilip naylon type ile döndükten sonra sol atriya pulmoner venlerin giriş yerinin proksimaline kross klemp yerleştirildi ve sıvı drenajı olacak biçimde klempin distaline venöz kateter yerleştirildi. Sol pulmoner artere yerleştirilen kanülden modifiye Euro-Collin's solusyonu (60 ml/kg) ile yıkama işlemine devam edilerek. Yıkama esnasında pulmoner basınç monitörize edildi ve 22-25 mmHg arasında tutuldu. Perfüzyon esnasında kontinü ventilasyona devam edildi.



Resim 1: Pulmoner Arter (PA) ve Pulmoner Ven (P.V) Kanüle Edilerek Klemplenmiş Halde

Perfüzyonun tamamlanmasının ardından sol ana bronkus iki vasküler klemp ile akciğer yarı şişirilmiş pozisyonda kapatılarak kesildi. Sol akciğer in situ ve soğuk havlu ile sarılarak korundu.



Resim 2: Sol Ana Pulmoner Bronkosun divize edilerek klempenmiş hali

Sol akciğer iskemi zamanı iki saat olarak planlandı. İskemik period sonlandığı zaman sol bronkus sol akciğer havası boşaltıldı ve tek akciğer ventilasyonunu sağlamak amacıyla entübasyon tüpü sol ana bronkusun proksimaline yerleştirilerek kafi şişirildi ve karşı tarafta solunum seslerinin alınmadığı oskültasyonla doğrulandıktan sonra 4/0 prolene (Ethicon, Hamburg, Germany) suture ile sürekli olarak rekonstrükte edildi. Sol atriumdaki katater kapatıldı ve pulmoner arterdeki klempin kaldırılması ile reperfüzyon başlatıldı. Sağ pulmoner arter ve sağ ana bronş vasküler klemp ile kapatıldığı zaman hayvan sadece sol akciğere bağımlı hale getirildi.

Hemodinamik stabilite (ortalama arteriel basınç 60 mmHg civarında), hemodinamik parametrelerin yol göstericiliğinde elektrolit solüsyonları ve/veya sürekli 0,1-1,0 mg/kg epinefrin infüzyonu ile (Epinefrin hidroklorit, 0,05 gr/ml Hoechst, Germany) sağlandı.

5.4. Kardiopulmoner Değerlendirme

Kardiopulmoner değerlendirmenin şekli;

Kardiak aotput ölçümü termodilüsyon (Cardiac Output Computer, Horey, Bremen, Germany) cihazı ile pulmoner arter, sol atrial, CVP ve arteriel basınç ölçümü

yapıldı. Ölçümler denekler genel anestezi altındaki iken herhangi bir işlem yapılmadan önce ve reperfüzyonun 30,60,120. dakiklarında yapıldı. Arteriel kan gazları ölçümü, solunum çalışması ölçümü gerekli olan arterio-alveoler oksijen ayrımı (AaDO₂), sistemik ve pulmoner vasküler rezistansın hesaplanmasında kullanılan formüller şu şekildedir;

$$\text{Effektif AaDO}_2 = \text{Fi O}_2 \times (\text{Pbar} - 47) - \text{PaCO}_2 - \text{PaO}_2$$

(Pbar: baometrik basınç, FiO₂ inspiratuar oksijen fraksiyonu)

$$\text{PVR} = (\text{PAP} - \text{PCWP}) \times 80/\text{CO}$$

(PAP: pulmoner arteriel ortalama basınç, PCWP: pulmoner kapiller wedge basınç)

5.5. Biyokimyasal Değerlendirilmesi

Örnek alımları denekler genel anestezi altındaki iken herhangi bir işlem yapılmadan önce ve reperfüzyonun 30,60,120. dakiklarında yapıldı.

5.5.a. Beta N-Asetil Glukozamin

Beta N-Asetik glukozaminin serbetsleşmesi PNL ve makrofajların aktivasyonunun önemli bir parametresidir ve fluometrik olarak sitratlı kandan 4-methylumbelliferyl N-asetil-D glukozaminidas ve 4 methylumbeeliferone standartı ölçülür. Florosans ölçümü model RF-510 spectrofluorometre ile yapılır (Shimodzu,Japan).

5.5.b. Nitrik Oksid

Vücutta endojen olarak üretilen nitrik oksidin doku ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, pek çok çalışmada nitrit ve nitrat olarak ifade edilmiştir. Çünkü nitrik oksit, üretildiği bölgede saniyeler içinde okside olarak önce nitrite (NO₂) sonrada nitrata (NO₃) dönüşür. Dokuda nitrit ve nitrat miktarı deproteinizasyondan sonra Griess reaksiyonu ile belirlendi (76). Total nitrit konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile tayin edildi. PH9.7 glisin tamponunda bakır kaplı kadmiyum granülleri deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakikalık inkübasyona bırakılarak

nitratın redüksiyonu sağlandı. Üretilen nitrit: sülfanamid ve buna bağlı N-naftiletilen diamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan pembe rengin 545 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunması ile belirlendi.

5.5.c. Lipid Peroksidaz

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid (MDA) tayini Ohkawa tarafından belirlenen yöntem ile spektrofotometrik olarak yapıldı (75). Dokuda lipid peroksidasyonunu tayini PH' nin 3,5 olduğu ve aerobik şartlar altında, Tyobarbitürik asid ile doku homojenatının kaynar su banyosunda 1 saat inkübasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır.

5.5.d. Süperoksid Dismutaz

Süper oksid dismutaz aktivitesi Sun ve arkadaşlarının metodu ile Durak ve arkadaşlarının yapmış olduğu modifikasyona göre tayin edildi(76,77). Bu metotda SOD aktivitesi, ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksidin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır.

5.5.e. Doku Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivitesi Ölçümü

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (78). GSH-Px hidrojen peroksid varlığında redükte glutasyonun okside glutasyona yükseltgenmesini katalizler. GSH-Px aktivitesi NADPH' ın NADP' ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm' de okunmasıyla hesaplanır.

5.6. Histolojik inceleme için dokuların hazırlanması:

Tüm gruplardan reperfüzyonun 30. dakikasında alınan akciğer dokuları %10'luk formaldehit ile tespit edildi. 72 saat tespit edilen dokular aynı süre akarsu altında yıkandı. Daha sonra %50'den başlayan ve giderek derecesi artan etil alkol serilerinden geçirilerek dokular dehidrate edildi. Ksilol + parafin ve parafin serilerinden geçirilen dokular ksilol ile şeffaflaştırıldı ve parafine gömülerek bloklandı. Hazırlanan parafin bloklardan Leice marka mikrotom ile 5µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler deparafinize edilerek Hematoksilen-eozin ve Crossman'ın 3'lü boyası ile boyandı. Tüm preparatlar BH-2 Olympus fotomikroskop ile incelenerek fotoğraflandırıldı. Ayrıca tüm gruplarda alveoller arası septumlardan seçilen 20 alanda 1000 X büyütme ile PNL

hücreleri sayıldı (79,80). Plevra ve büyük damarların çevresi sayım dışı tutulan alanlardı.

5.7. İstatiksel Değerlendirme

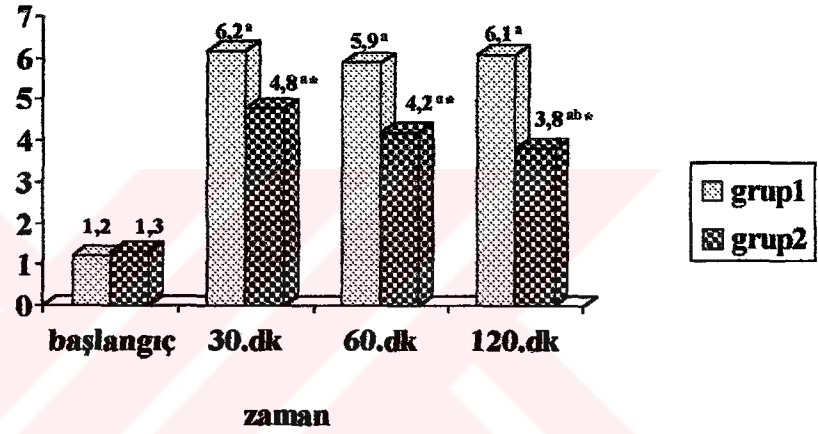
Gruplardan elde edilen veriler ortalama +/- standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasındandki farkın değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Akciğer ototransplantasyonu uygulanarak iskemi reperfüzyon hasarı oluşturulan köpeklerde serum β N asetil glukozaminidaz (β NAG) düzeyleri, doku nitrik oksit (NO) düzeyleri, Süperoksid Dismutaz (SOD) , Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) ile doku lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan Malonildialdehid (MDA) düzeyleri çalışılmıştır. Kardiyak output, pulmoner vasküler rezistans , pulmoner arter basınç ölçümleri yapılmış, kan gazında parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) ve alveolo-arteriel gradient farkı (A-aDO_2) farkları çalışılmıştır. Belirtilen parametrelerin düzeylerinde gruplara bağlı olarak görülen değişimler aşağıda gösterilmiştir.

Doku Nitrik Oksit Düzeyleri

Doku NO düzeyleri Grafik 1’de gösterilmiştir. Doku nitrik oksit düzeyleri her iki grupta da işlem öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir (Grup 1 için 1.2 ± 0.1 ’den 6.2 ± 0.6 ’ya, Grup 2 için $1,32 \pm 0,8$ ’den $4,8 \pm 0,7$ ’ye ve $p < 0,05$). Grup 2’değerleri grup1 ile karşılaştırıldığında 30., 60., 120. dakikalardaki doku NO düzeylerinin anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Grup 2’de 120 dk NO değerleri 30 dk’ya göre anlamlı derecede daha azdır.



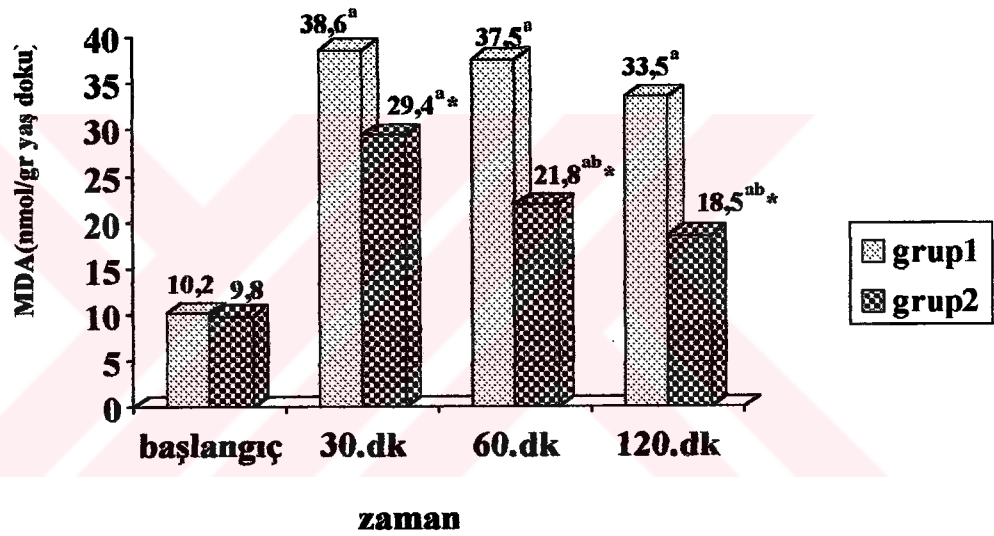
Grafik 1: Doku Nitrik Oksit Değerlerinin Değişimi

- $p < 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında
- ^a $p < 0,05$ Grup 1 ve grup 2 için başlangıç değerleri ile 30.,60., ve 120. dakika değerleri arasında
- ^b $p < 0,05$ Grup 2’nin 30 ve 120 dakikalari arasında

Doku MDA Değerleri

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehidin (MDA) doku düzeylerinin değişimi grafik 2 de verilmiştir.

Doku MDA düzeyleri incelendiğinde her iki grupta da bazal değerlere göre 30. dakikalardaki ölçümde anlamlı artış saptandı (Grup 1 için $10,2 \pm 1,2$ 'den $38,6 \pm 2,6$ 'ya Grup 2 için $9,8 \pm$ 'den $37,5 \pm 2,2$ 'ye ve $p < 0,05$). 30. dk'daki artış bazal değere göre yüksek kalsada 60 ve 120. dk'da anlamlı olarak daha düşük olmuştur ($p < 0,05$). Her üç dönemde de Grup 1'deki değerler grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur



Grafik 2: Doku MDA Değerlerinin Değişimi

* $p < 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

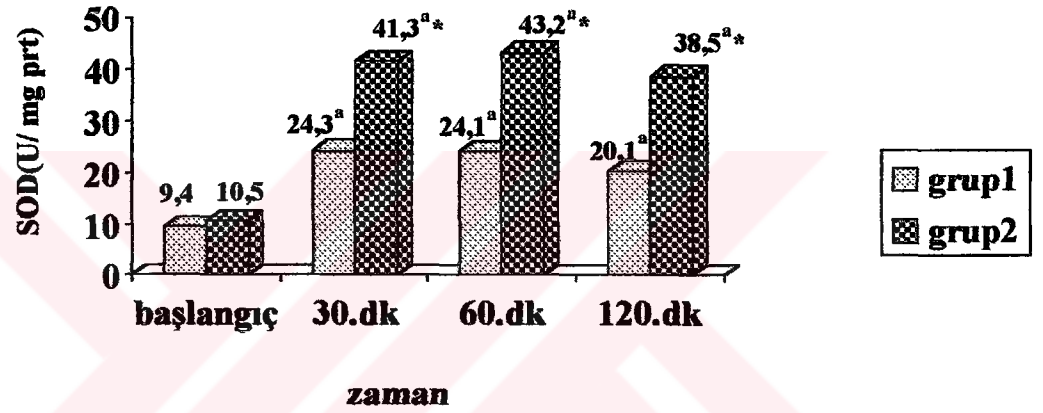
^a $p < 0,05$ Grup 1 ve grup 2 için başlangıç değerleri ile 30., 60., ve 120. dakika değerleri arasında

^b $p < 0,05$ Grup 2'nin 30 dk ile 60 ve 120. dakikaları arasında

Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Değerleri

Doku SOD değerlerinin dağılımı grafik 3' de gösterilmiştir.

Çalışmada doku SOD enzim aktivitelerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu. Grup 1'de 9,4 olan başlangıç değeri 30. dk'da $24,3 \pm 2.4$, 60. dk'da $24,1 \pm 1.8$, 120. dk'da $20,1 \pm 1.6$ olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup 2 içinde her üç dönemde de anlamlı artış saptandı ($p < 0,05$). Grup 2' de belirenen düzeyler her üç dönemde de Grup 1'den oldukça yüksekti ($p < 0,05$).



Grafik 3: Doku SOD Değerlerinin Değişimi

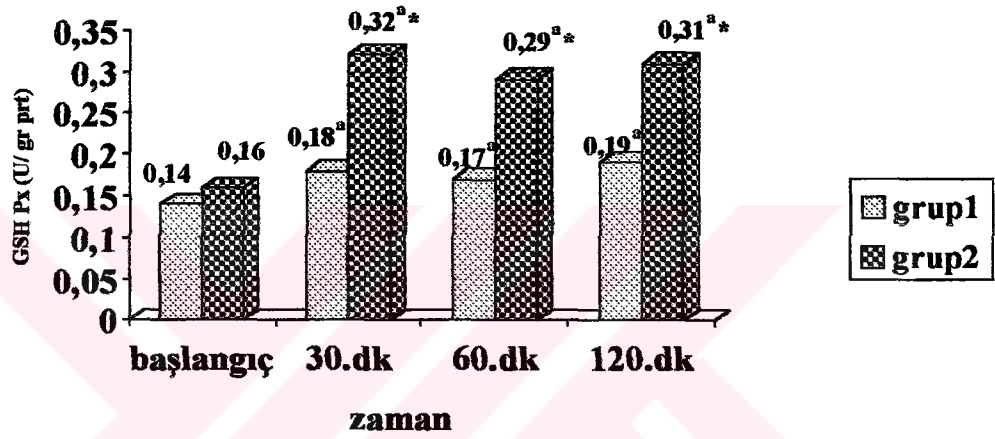
* $p < 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

^a $p < 0,05$ Grup 1 ve grup 2 için başlangıç değerleri ile 30., 60., ve 120. dakika değerleri arasında

Doku Glutasyon Peroksidaz GPx Aktiviteleri

Doku GPx aktivitelerinin değişimi grafik 4’ de gsterilmiştir.

Çalışmada GPx doku enzim aktivitelerinde her iki grupta da anlamlı artış gzlendi ($p<0,05$). Ancak Grup 2 GPx dzeyleleri reperfuziyonun 30, 60 ve 120. dakikalarında Grup 1’e g-re anlamlı derecede daha yksek bulundu ($p<0,05$).



Grafik 4: Doku glutasyon peroksidaz değerlerinin olçüm

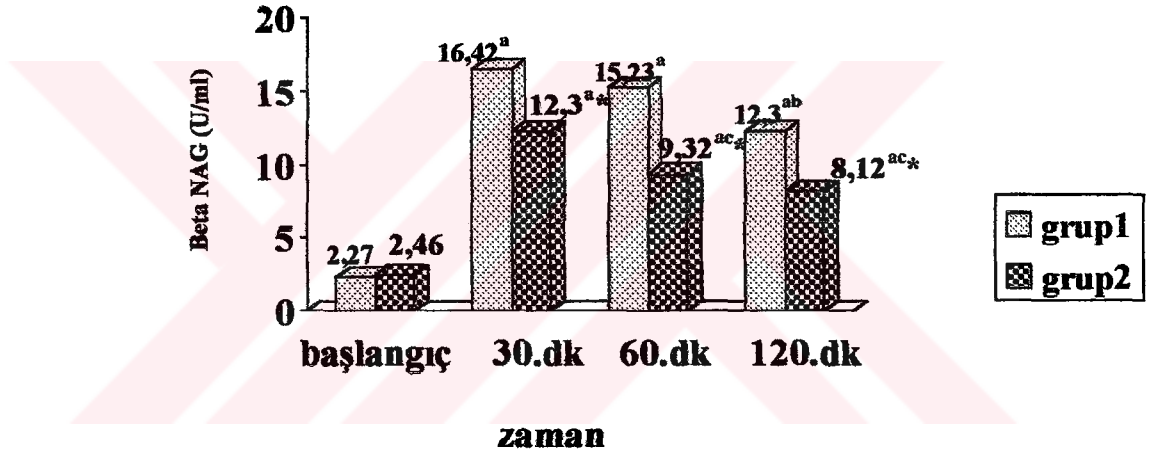
* $p<0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

^a $p<0,05$ Grup 1 ve grup 2 için başlangıç değerleri ile 30., 60., ve 120. dakika değerleri arasında

Serum β N-Asetil Glukozaminidaz (β NAG) düzeyleri

Doku β NAG aktivitelerinin değişimi grafik 5’ de gösterilmiştir.

Çalışmada serum β NAG enzim aktiviteleri her iki grupta da bazal değerlere göre 30. dakika ölçümünde anlamlı artış olmuştur ($p<0,05$). Grup 2’deki artış Grup 1’e göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$). Grup 2 kendi içinde karşılaştırıldığında 30. ile 60. dakika ve 30. ile 120. dakikalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup 1 kendi içinde karşılaştırıldığında 30.dakika ile 120. dakika arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Her iki grupta da 120. dakikada düşmeye başlayan β NAG düzeyleri 30. dakika ile kıyaslandığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).



Grafik 5: Serum Beta NAG Değerlerinin değişim

* $p<0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

^a $p<0,05$ Grup 1 ve grup 2 için başlangıç değerleri ile 30., 60., ve 120. dakika değerleri arasında

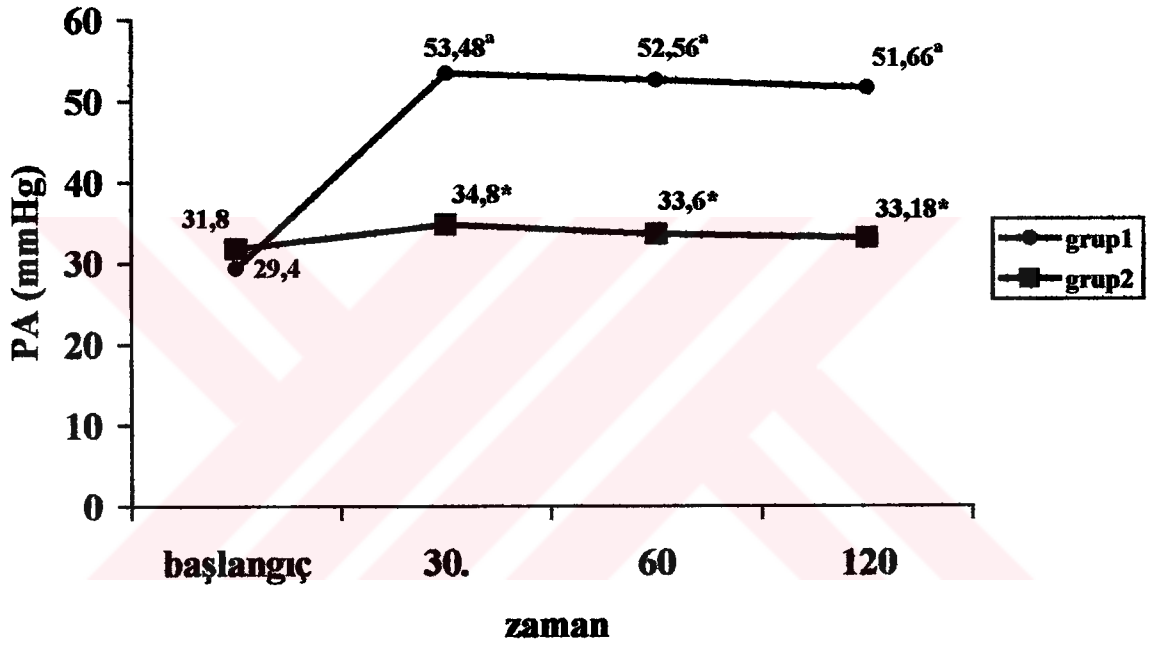
^b $p<0,05$ Grup 1 için 30. ile 120. dakikası arasında

^c $p<0,05$ Grup 2 için 30. ile 60. ve 120. dakikası arasında

Pulmoner Arter Basıncı Değerleri

Her iki grupta iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası değerler grafik 6' da gösterilmiştir.

Grup 1'de başlangıç PA değeri $31,8 \pm 2,3$ mmHg'dan 30. dakikada $53,48 \pm 2,7$ 'ye ulaşmış ve 60 ve 120. dakikalarda yüksek seyretmiştir ($p < 0,05$). Grup 2'deki hafif artışlar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grupların 30, 60, 120. dakika değerleri karşılaştırıldığında ise fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Grafik 6: Pulmoner Arter Basıncı Değişimleri

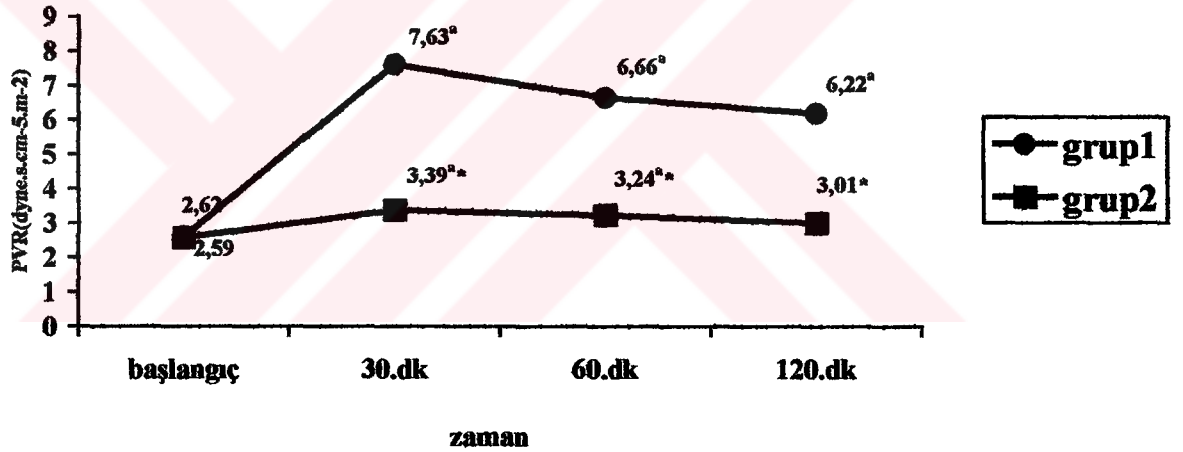
* $p < 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

^a $p < 0,05$ Grup 1 için başlangıç değerleri ile 30., 60., ve 120. dakika değerleri arasında

Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR) Değerleri

Her iki grupta iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası değerler grafik 7' de gösterilmiştir.

Pulmoner vasküler rezistans her iki grupta da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ($p<0,05$). Buna karşılık tüm zamanlardaki değerler karşılaştırıldığında Grup 2 değerleri Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktür. Grup 1'de üç dönemde de görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), grup 2'de sadece 30 ve 60. dakika'daki artış anlamlı bulundu ($p<0,05$). Her iki grubun aynı dönemleri karşılaştırıldığında Grup 1 düzeyleri yaklaşık olarak 2 kat daha yüksekti ($p<0,05$).



Grafik 7: Pulmoner vasküler rezistans değişimleri

* $p< 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

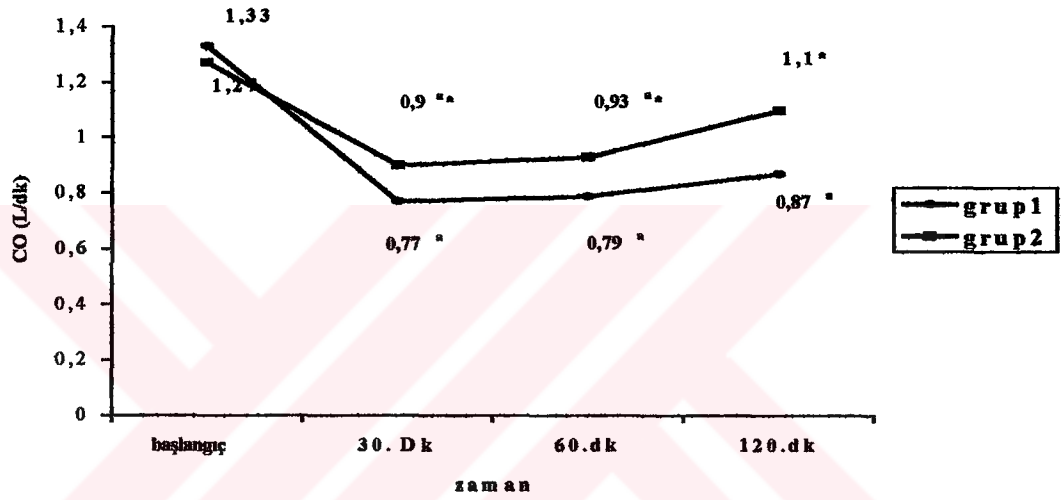
[^] $p< 0,05$ Grup 1 için başlangıç değerleri ile 30,60, ve 120. dakika değerleri arasında

^{^a} $p< 0,05$ Grup 2 için başlangıç değerleri ile 30 ve 60. dakika değerleri arasında

Kardiyak Output değerlerinin Dağılımı

Her iki grupta elde edilen CO değerleri Grafik 8' de gösterilmiştir.

Kardiyak output 30. dakikada her iki grupta da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır ($p < 0,05$). Grup 2'de 60. dakikada anlamlı azalma görülürken ($p < 0,05$), 120 dakikadaki azalma anlamlı bulunmadı. Grup 1'de ise c dönemde de azalma anlamlıydı ($p < 0,05$). Aynı dönemler karşılaştırıldığında ise tüm dönemlerde Grup 2 CO düzeyleri daha yüksek ölçüldü ($p < 0,05$).



Grafik 8: Kardiyal Output Değerleri Değişimleri

* $p < 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

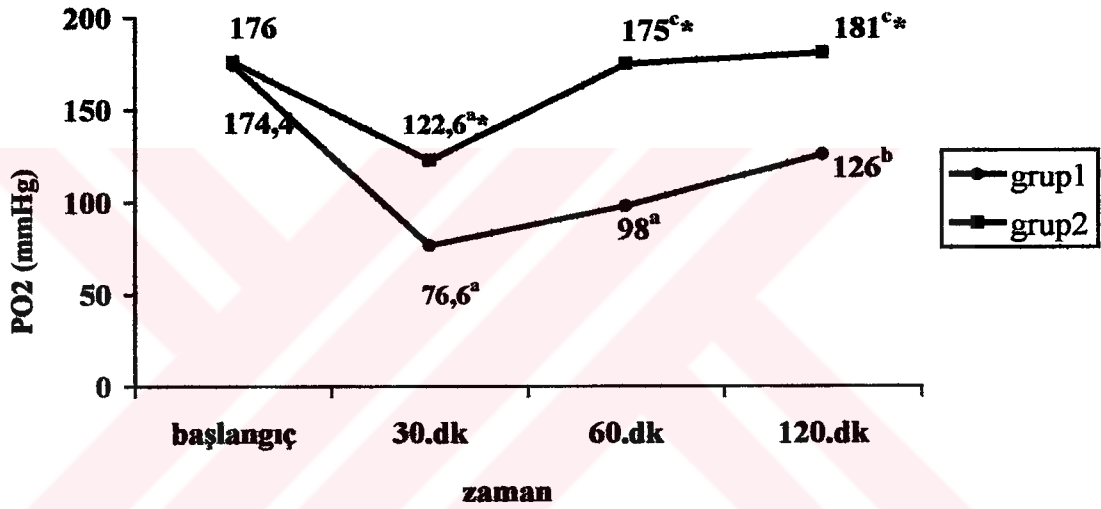
^a $p < 0,05$ Grup 1 için başlangıç değerleri ile 30,60, ve 120. dakika değerleri arasında

^a $p < 0,05$ Grup 2 için başlangıç değerleri ile 30 ve 60. dakika değerleri arasında

Parsiyel Oksijen Basıncı (PaO₂) Değerleri

Her iki grupta iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası değerler Grafik 9' da gösterilmiştir.

Her iki grupta da başlangıç değerlerine göre 30. dakika parsiyel oksijen basıncındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (Grup 1 için 174'den 76,6'ya, Grup 2 için 176' dan 122,6' ya) ($p < 0,05$). Her iki grupta da 60. dakikadan itibaren artmaya başlayan pO₂ Grup 2'de 120. dakikada başlangıç değerine ulaşmıştır. Grup 1'de ise 120. dakikada başlangıç değerinden düşüktür ($p < 0,05$). .



Grafik 9: Parsiyel Oksijen Basıncı Değişimleri

* $p < 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 arasında.

^a $p < 0,05$ Grup 1 ve Grup 2 için başlangıç değerleri ile 30,60, ve 120. dakika değerleri arasında

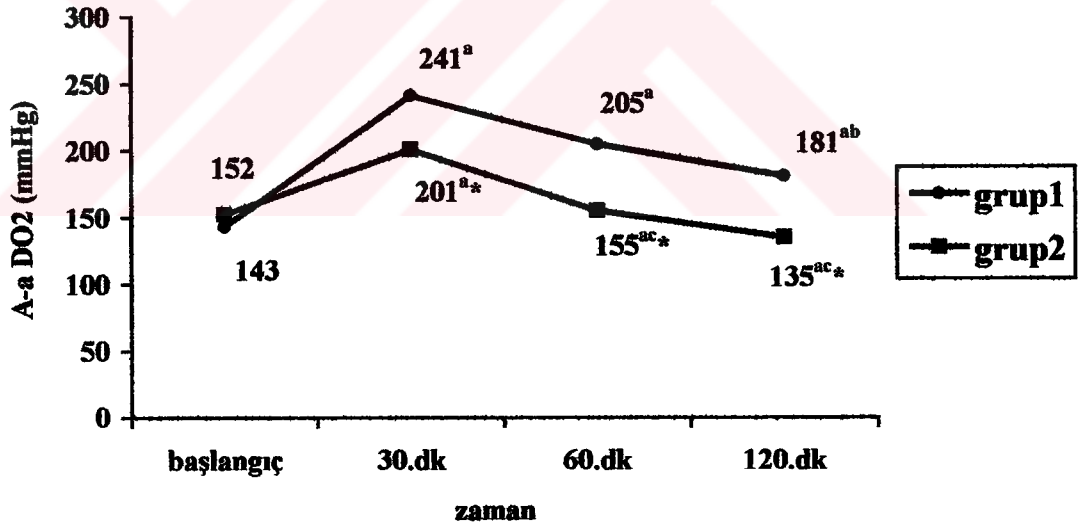
^b $p < 0,05$ Grup 1 için 30. ile 120. dakikası arasında

^c $p < 0,05$ Grup 2 için 30. ile 60. ve 60. ile 120. dakikası arasında

Alveolo-arteriel Gradient Değerleri (A-aDO₂)

Her iki grupta iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası elde edilen değerler grafik 10' da gösterilmiştir.

Her iki grupta da başlangıç değerlerine göre 30. dakikada A-aDO₂ değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Bununla birlikte Grup 2 Grup 1 ile karşılaştırıldığında 30,60,120. dakikalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Grup 2'de A-aDO₂ değerlerindeki artışın Grup 1'e göre daha az olduğu, 60 ve 120. dakikanın sonunda başlangıç değerlerine yakın ve daha iyi sonuçların bulunduğu dikkati çekmektedir. Grup 2 kendi içinde karşılaştırıldığında 30. ile 60. dakika ve 30. ile 120. dakikalar arasındaki istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Grup 1 kendi içinde karşılaştırıldığında 30. dakika ile 12 dakika arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Her iki grupta da 30. dakikadaki artış peak yapmaktadır. 60. ve 120. dakikalarda ise bu artış gerilemektedir. Grup 2'de 120. dakikada başlangıç değerinin altında izlenmektedir.



Grafik 10: Alveolo-arteriel oksijen farklılığı

* p< 0,05 Grup 1 ve Grup 2 arasında.

^a p< 0,05 Grup 1 ve Grup 2 için başlangıç değerleri ile 30,60 ve 120. dakika değerleri arasında.

^b p< 0,05 Grup 1 için başlangıç değerleri ile 30 ve 60. dakika değerleri arasında.

^c p<0.05 Grup 2 için 30. ile 60.dk ve 30. ile 120. dk arasında.

Histopatolojik Değerlendirme

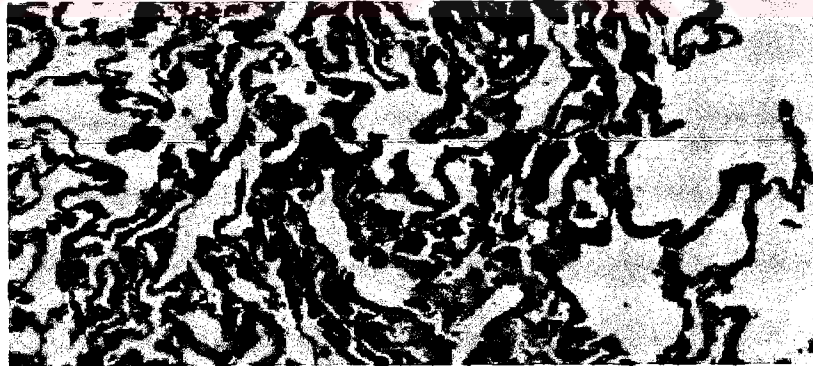
Grup 1'de alveoller arası septum yapısındaki hücresel yoğunlaşmanın devam ettiği saptandı. Büyük damarların çevresinde bağ doku hücrelerin yoğun infiltrasyon alanları ile alveoller içinde makrofaj, nötrofil ve monositlerin yoğunlaştığı gözlemlendi. Nötrofillerin çok sayıda topluluklar yapmıştı. Bütün kesitlerde (şiddetli) ödem ve kanama alanlarını bulunması dikkat çekiciydi. (Resim 3)

Grup 2' de ise alveoller arası septumların Grup 1' e göre daha ince olduğu görüldü. Genel olarak bu grupta alveoler makrofajların Grup 1' e göre daha az olduğu saptandı. Ödem minimal olarak saptandı ve kanama alanı yoktu. (Resim4)

Polimorfonükleer Lökosit Sayıları:

Tüm gruplardan hazırlanmış olan histolojik kesitlerde, büyük büyütme altında 20 değişik sahanın incelenmesi ile nötrofil miktarları sayıldı. Gruplara göre ortalama nötrofil sayıları ile standart sapma değerleri Tablo x'te görülmektedir.

Grupların PML sayıları istatistiki olarak Whan Whitney U testi ile değerlendirildi. ($p < 0.05$) anlamlı kabul edildi. Grup 1'de ortalama nötrofil sayısı 48 ± 6.34 , Grup 2'de ise 19 ± 3.94 olup. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı ($P=0,008$) idi



RESİM 3: Grup I Hayvanlarda Reperfüzyon Sonrası 30. Dakikadaki Histopatolojik Görünümü HEx20



**RESİM 4: Grup II Hayvanlarda Reperfüzyon Sonrası 30. Dakikadaki
Histopatolojik Görünümü HEx20**

7. TARTIŞMA

Akciğer transplantasyonu son dönem pulmoner hastalığı olan kişilerde en uygun tedavi metodu olarak benimsenmeye başlanmıştır. Bununla beraber, greft disfonksiyonu erken morbidite ve mortalitede en önemli rolü oynamaktadır. Greft disfonksiyonuna yol açan nedenlerin başında özellikle erken dönemde gelişen iskemi-reperfüzyon hasarının yol açtığı patolojik değişiklikler gelmektedir. Reperfüzyon injurisi olarak isimlendirilen bu olay klinik olarak artmış pulmoner vasküler rezistans, intersitisyel ve pulmoner ödem ve bozulmuş gaz değişimi ile kendisini göstermektedir.

Akciğer transplantasyonu konusunda ilk deneysel çalışmaların yapılmaya başlanmasından bu yana büyük gelişmeler olmuştur. Son dönemlerde bu çalışmaların büyük kısmı donör akciğerin korunması ve bu postoperatif kardiyak ve pulmoner fonksiyonları destekleyecek farmakolojik ajanların üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır (81).

Akciğer transplantasyonu esnasında donör akciğerin iskemiye uğraması kaçınılmaz bir olaydır. İskemik dokuda kan akımı yeniden restore edildiğinde reperfüzyona bağlı olarak meydana gelen hasarın o bölgede sınırlı kalmadığı, akciğerlere inflamatuvar hücrelerin akümüülasyonu, pulmoner hipertansiyon, hipoksemi ve nonkardiyojenik pulmoner ödem ile karakterize pulmoner disfonksiyon geliştiği bildirilmiştir (79,82). Transplantasyon sonrası pulmoner arter reanastomoz yapılarak reperfüzyon sağlandığında kapiller wedge basınçtan bağımsız olarak pulmoner vazokonstrüksiyon ve respiratuvar disfonksiyon görülür. Benzer pulmoner disfonksiyon durumu hayvanlarda akciğer transplantasyonu çalışmalarında da gösterilmiştir (81,83,84,85).

Akciğer transplantasyonu sonrasında mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerin büyük çoğunluğu erken postoperatif dönemde görülen reperfüzyon injurisinden kaynaklanmaktadır (80,81,86). Yapılan çalışmalarda reperfüzyon injürisinin erken dönemde tedavisinin post-op dönemde mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkileri bulunduğu gösterilmiştir (81,86,87,88,89).

İskemi sonrasındaki reperfüzyonda aktive nötrofiller akciğer hasarına çeşitli yollarla katkıda bulunur (90,91). Reperfüzyon hasarındaki ilk basamağı PNL ve serbest oksijen radikallerinin pulmoner doku içerisine göçü ile başlamaktadır (92).

Endotelyuma adhere ve migrate olan nötrofiller süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen metabolitleri üreterek, kollajenaz, elastaz, katepsin G gibi proteolitik enzimler ile peroksidazları serbestleştirerek direkt ya da indirekt olarak pulmoner endotelyumu hasara uğratabilirler (91). Aktive nötrofillerin akciğer ve diğer organlara sekestrasyonu multisistem organ yetmezliği gelişiminde önemli bir basamaktır (93,94). Degranülasyona bağlı olarak nötrofiller direkt pulmoner endotel ve parankim hücrelerini hasara uğratan elastaz ve diğer proteazları serbestleştirirler (91,95). Ayrıca aktive nötrofiller aktive olmayan hücrelerden daha serttirler. Bu da onları pulmoner kapillerler boyunca ilerlerken şekil değişikliğine daha dirençli hale getirir. Böylece daha fazla kapiller tıkanıklığa yol açabilirler (90,96).

Pulmoner mikrovasküler yatakta lökosekestrasyona ilave olarak alveoler boşluklar içerisinde de inflamatuvar hücrelerin varlığı gösterilmiştir (97,98).

Pulmoner injurinin nötrofiller (99) ve oksijen serbest radikalleri ile artırıldığını destekleyen deliller olduğu gibi, lökopeni ve serbest radikal temizleyicilerin koruyucu etkisinin olduğu da bilinmektedir.

Serbest oksijen radikallerinin endotel hücrelerini PAF (platelet activation factory) üretimi yapmak üzere stimule ettiği de gösterilmiştir. PAF potent bir nötrofil agonistidir. İskemi reperfüzyon injurisinde PAF nötrofil adezyonunu artırır ve lökositlerin ekstrasvazasyonuna katkıda bulunur (100).

Akciğerler aktive nötrofillere karşı özellikle duyarlı olup seçici olarak bu hücreleri tutarlar (101). Bu tutulan PNL'in ileri aktivasyonu daha sonra direkt olarak tromboxan A₂ üretimini indükleyebilir ya da indirekt olarak pulmoner parankimal tromboxan A₂ sentezine neden olarak solunum disfonksiyonuna ve permeabilite değişikliğine yol açabilir.

Transplantasyon sonrası akciğer hasarının fizyopatolojisinde iskemi reperfüzyon hasarında belirtilen oksijen serbest radikallerinin de rolü vardır. Bu durum serbest oksijen radikal temizleyicilerinin koruyucu etkisi ile gösterebilir. Köpeklerle yapılmış olan deneylerde iskemi öncesinde serbest oksijen radikal blokerleri uygulanan grupta reperfüzyon sonrasında ölçülen SOD, MDA, GPx değerlerinin kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu gösterilmiştir (79).

Nötrofillerin dışında monosit, makrofaj, eozinofil ve endotel hücreleri gibi diğer fagositik hücrelerin de inflamatuvar mediatörler salarak iskemi reperfüzyon injurisinde rol aldığı bilinmektedir (69). Pulmoner iskemi reperfüzyon hasarının oluşmasında hiç bir hücre tipi tek başına sorumlu değildir, ancak nötrofiller bu hasarın arttırılmasında major rol oynarlar.

Akciğer transplantasyonu ve akciğer reperfüzyon hasarının gösterilmesi amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda farklı yöntemler denenmiştir. Son yıllarda bu iskemi modelleri içerisinde en sık kullanılanı izole tek akciğer ototransplantasyonudur (91). Genel olarak iskemi oluşturmak amacıyla pulmoner arter ile ven klemplenmiş ve iskemi süresi ortalama olarak 2-4 saat arasında tutulmuştur (86,87). Bizim çalışmamızda da iskemi süresi 2 saat olarak uygulandı. Yapılan çalışmalarda operasyon yöntemi ortak olmakla beraber iskemi reperfüzyon hasarını önlemede değişik farmakolojik ajanlar kullanılmıştır.

Deneysel akciğer transplantasyonu modellerinde antioksidan maddelerin uygulanış yer ve zamanları da farklılık gösterir. Naoki ve arkadaşları (84) köpeklerde yaptıkları akciğer transplantasyonu modelinde pulmoner arterin oklüzyonundan 30 dakika önce intravenöz yolla nötrofil elastaz inhibitörü uygulamışlardır. Masaaki ve arkadaşları ise (81) köpeklerde yapmış oldukları benzer bir modelde antioksidan maddeleri iskemi devam ederken reperfüzyondan 30 dakika önce intravenöz yolla uyguladılar. Biz de bu çalışmamızda N-asetilsisteini intravenöz yolla iskemiden 30 dakika önce 60 mg/kg dozlarında uyguladık.

Akciğerde oluşan iskemi-reperfüzyon hasarını gösterme yöntemlerinden birisi, histopatolojik preparatların hematoksilen eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopuyla incelenmesidir (78,99). Kapiller yatağa nötrofillerin akümülyasyonu ile birlikte alveoler hava boşlukları içerisinde protein ihtiva eden eksuda varlığı sıktır. Aynı şekilde hazırlanan preparatların 10 ya da 20 değişik sahası büyük büyütme altında, incelenip polimorfonükleer lökositler sayılarak kantitatif olarak karşılaştırmada mümkün olmaktadır (78,101). Demertis ve arkadaşları (91) akciğer transplantasyonunda iskemi-reperfüzyonu sonrasında selektin L ile tedavi edilen köpeklerde, kontrol grubuna oranla akciğer PNL sayılarının azalmış olduğunu gösterdiler. Alveoler hava boşlukları içerisinde protein içeren eksuda ve akciğer parankimi kapiller yatağında PNL akümülyasyonunu tespit ettiler. Aynı çalışmada plazma . beta NAG düzeyleri de anlamlı

oranda yüksek bulunmuştur. Tedavi gruplarına selectin L verdikleri grupta ise doku PNL sayıları ve plazma Beta NAG düzeyinin azaldığını gösterdiler. Koyunlarda yapılan başka bir çalışmada, benzer akciğer transplantasyonu iskemi modelinde plazma beta NAG düzeylerinin yükseldiği, geçici pulmoner hipertansiyon olduğu ve daha sonra akciğerlere PNL akümülyasyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir (91). Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada köpek akciğerlerini hematoksilen eozin ve crossman'ın üçlü boyası ile boyadıktan sonra incelediğimizde; kontrol grubunda alveoller arası septumlarda hücreyel yoğunlaşma olduğunu gördük ve büyük damarların çevresinde yoğun bağ doku hücrelerinden oluşan infiltrasyon alanları, alveoller içerisinde makrofaj, nötrofil, monosit yoğunlaşması görülmekteydi. Nötrofiller çok sayıda topluluklar yapmıştı, ve belirgin derecede pulmoner ödem bulunmaktaydı. İskemiden 30 dakika önce antioksidan tedavi verilen grupların histolojik incelemesinde ise alveoller arası septumların kontrol grubuna göre daha ince, alveoler makrofajların da daha az olduğu görüldü. Pulmoner ödem saptanmadı. Biz bu çalışmadaki tüm gruplar için hazırladığımız preparatlarda büyük büyütme altında 20'şer değişik alanda PNL sayımı yaptık. Plevra ve büyük damarların çevresi sayım dışı tutuldu. N-asetilsistein grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubunda ortalama nötrofil sayıları istatistiki olarak anlamlı miktarda artmıştı. Bu artış reperfüzyonun 30. dakikasında daha belirgindi.

Beta N-Asetil glukozamin(β -NAG)'in serbestleşmesi PNL ve makrofajların aktivasyonunun iyi bir parametresidir. β -NAG plazma düzeyleri PNL elastaza biyolojik olarak benzerlik gösterir ve reperfüzyon esnasında PNL degranülasyonun indüklediği akciğer hasarında anlamlı bir şekilde artış gösterir. Bu enzim, PNL'leri, azurofilik granüllerinde lokalizedir. Fakat sadece PNL'lere spesifik değildir, benzer şekilde trombosit yada makrofajlar tarafından da serbestleştirilmektedir. Ancak plazmadaki β -NAG düzeyinin küçük bir kısmını makrofajlar serbestleştirmekte büyük çoğunluğu ise PNL'ler tarafından salınmaktadır. Yapılan çalışmalarda iskemi reperfüzyon hasarında iskemi sonrası dönemde β -NAG düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (91).

β NAG ölçümleri karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre N-Asetilsistein grubundaki artış istatistiki olarak anlamlı derecede düşüktü. Bu durum daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi N-asetilsisteinin iskemi-reperfüzyon sonrası oluşan

lökosit infiltrasyonunu azaltarak reperfüzyonun hasarını azalmasına yardımcı olmaktadır (91,102,103).

İskemi-reperfüzyonda oluşan serbest radikaller yüksek reaktiviteleri nedeniyle membranlardaki lipidlere saldırarak lipit peroksidasyonunu başlatırlar. Membranlarda gerçekleşen lipit peroksidasyonu sırasında lipit hidroperoksit, siklik peroksit ve siklik endoperoksit oluşur. Bu ürünler aldehite parçalanırlar. Bu esnada malondialdehit (MDA) oluşur. MDA iskemi esnasında az miktarda üretilirken reperfüzyon esnasında belirgin olarak artmaktadır. MDA ölçümü lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılır (102). Akciğerde iskemi-reperfüzyon hasarı esnasında akümüle olan lipit peroksidasyon ürünü MDA'nın tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) ile verdiği reaksiyon spektrofotometrik olarak ölçülerek akciğer hasarının derecesi hakkında fikir edinilebilir (104). Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada plazma ve akciğer dokularında MDA düzeylerine baktık. Plazma MDA değerlerinin N-asetilsistein grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğugörüldü ($p < 0,05$). Akciğer dokusu MDA düzeylerindeki artış kontrol grubuna oranla N-asetilsistein grubunda anlamlı derecede daha azdı.

Bazal durumlarda oluşan reaktif oksijen metabolitlerini detoksifiye edip dokuyu oksidanlara bağlı hasardan koruyan intrasellüler savunma mekanizmaları arasında antioksidan enzimler ve radikal temizleyiciler bulunur. Bununla birlikte eğer serbest oksijen radikallerinin oluşum hızı endojen antioksidan mekanizmaların kapasitesini aşarsa ciddi hücrel hasar meydana gelebilir (107).

Oksijeni metabolize eden tüm hücrelerde bulunan süperoksit dismutaz (SOD), ve Glutasyon peroksidaz (GPx) enzimleri serbest oksijen radikal toksisitesine karşı önemli defans mekanizmalarını oluştururlar (105). Reperfüzyon esnasında oluşumu artan serbest radikalleri ortadan kaldırmaya yönelik SOD enzimi, toksik süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır (106). Plazmada üretilen ve eritrosit hücre membranını geçebilen hidrojen peroksit ve süperoksit iyonları eritrositlerde toplanır. Eritrositlerde hidrojen peroksitin detoksifikasyonunu sağlayan GPx doğal antioksidan savunma sistemi mevcuttur. GPx, hidrojen peroksit ve diğer peroksitlerin yıkımını katalize eden önemli bir antioksidandır

(106). Kanda ve homojenize edilmiş dokularda SOD ve GPx düzeylerine bakılarak kan ve dokuların iskemi-reperfüzyon hasarından ne düzeyde etkilendiği belirlenebilir. Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada tüm gruplarda kan SOD ve GPx düzeylerini ölçtük. Kontrol grubu SOD ve GPx değerleri N-Asetilsistein verilen grupta anlamlı bir şekilde direkt olarak artmıştır. Bu da N-Asetilsisteinin hasara bağlı olarak oluşan serbest radikalleri temizlediğini göstermektedir. Buradan vardığımız sonuç deneklerde yapmış olduğumuz iskemi-reperfüzyon modelinde kanda ve dokuların iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde faydalı etkilerinin bulunduğudır.

Suda ve lipid de çözünebilen ve endojen bir serbest radikal olan nitrik oksit dokuya kan akımının sağlanması ve ve doku hasarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İskemi sonucunda damar endotelinde dokuya infiltre olan nötrofiller ve makrofajlar nitrik oksit sentetaz aktivitesinde artışa neden olur.(107). İskemi esnasında doku NO düzeyi artarken reperfüzyon ile değişik mekanizmalar ile süperoksit radikal üretimi artar. Böylece doku iskemisi ve onu izleyen reperfüzyon olayında endotel fonksiyonu bozulur; serbest oksijen radikalleri ve NO salınır, vasküler tonus artışı, nötrofil kümelenmesi ve endotelyal vazoaaktif madde birikimi meydana gelir (107). İskemi sonrası ve diğer dokularda NO düzeylerinin arttığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir (107).

Çalışmamızda doku nitrik oksit düzeyleri kontrol grubunda $5,9 \pm 0,6$ Umol/mgr N-asetilsistein grubunda ise $4,2 \pm 1,2$ olarak bulunmuştur. Her iki grupta artış görülmele beraber N-asetilsistein grubundaki doku nitrik oksit değerleri artışı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur.

Yapılan deneysel çalışmalarda, akciğer transplantasyonu sonrası özellikle ilk 30 dakikada kardiyak output'un azaldığı, pulmoner arter basıncının ve pulmoner vasküler rezistansın arttığı tespit edilmiştir. Akciğerlere inflamatuvar hücrelerin akümüasyonu ile birlikte olan, pulmoner hipertansiyon, hipoksemi ve nonkardiyojenik pulmoner ödem ile karakterize pulmoner disfonksiyon tablosu gelişmektedir. Artmış olan pulmoner arter basınçları ve pulmoner vasküler rezistansın, reperfüzyon hasarındaki artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir (81,84,91). Yapılan çalışmalarda pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistanstaki artış ile kardiyak output düşmesinin engellenmesi durumunda reperfüzyon hasarında belirgin bir düzelme olduğu gösterilmiştir (84,91).

Bizim çalışmamızda ilk 30 dakika sonucunda kardiyak outputta kontrol grubunda iskemi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma mevcuttu. N-asetilsistein grubunda ise iskemi öncesi döneme göre düşüş anlamlı bulunmadı. Tüm dönemlerde elde edilen değerler karşılaştırıldığında N-asetilsistein grubu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Pulmoner arter basınçlarında kontrol grubunda iskemi öncesi döneme göre gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı idi. N-asetilsistein grubunda ise iskemi öncesi döneme göre artış olmakla birlikte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük mevcuttu.

Pulmoner vasküler rezistansın kontrol grubunda iskemi öncesi döneme göre artışı istatistiksel olarak anlamlı idi. N-asetilsistein grubunda ise iskemi öncesi döneme göre artış olmakla birlikte, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu.

Yapılan çalışmalarda akciğer transplantasyonu yapılan hayvanlarda transplantasyon sonrası paO_2 değerlerinin özellikle ilk 30 dakikalık periyotta belirgin azalma gösterdiği sonrasında zaman içerisinde düzelmeye gösterdiği bildirilmiştir (81,84,91). Bizim çalışmamızda PO_2 değerlerinin kontrol grubunda reperfüzyon sonrası belirgin düşüş gösterdiği N-asetilsistein grubunda ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşmenin daha az olduğu görüldü. N-asetilsistein grubunda özellikle 60 ve 120. dakikaların sonucundaki değerlerin iskemi öncesi döneme yaklaştığı görülmüştür.

Akciğer transplantasyonu sonrasında alveolo-arteriel gradientinde ($A-aDO_2$) farkında belirgin artış olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu fark genelde reperfüzyonun başlangıcından 30 dakika sonrasındaki ölçümlerde göze çarpmaktadır (81,91). Bizim çalışmamızda $AaDO_2$ değerleri her iki grupta da artmış olmasına karşın N-asetilsistein grubundaki artışlar kontrol grubuna göre daha düşüktü.

N-asetilsisteinin etkin bir antioksidan maddedir ve hücre içi sülfhidrid birikimine sebep olup indirgenmiş glutatyonun öncü maddesi olarak rol oynamaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı bileşik olan N asetil sistein glutatyon prekürsörüdür. Glutatyon stoklarını yeniden doldurmakta, süperoksit dismutaz aktivitesini arttırmakta, hidroksil radikallerini azaltmakta ve otokatalitik lipid peroksidasyonunu engellemektedir (71,73).

Glutasyon serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı santral bir rol oynamakta iskemik dokuda intrasellüler olarak çoğalıp reperfüzyon esnasında serbest oksijen radikallerinin destrüktif etkilerini azaltmaktadır (71). Başlangıçta ideal bir mukolitik olarak kullanılan bu ajan üzerine yapılan invivo olarak yapılan çalışmalarda N-asetilsistein ile serum TNF seviyesinin düştüğü, T lenfosit koloni üretimi ve lenfoproliferasyon regülasyonuna ve kemotaksisi ve oksijen ara ürünlerini azaltarak makrofajlar ve PNL'lerin davranışlarına olumlu etkileri olduğunu bildirir sonuçlar elde edilmiştir (72).

Antioksidan ve immün modülatör özellikleri göz önünde bulundurularak klinik uygulama olarak oksidatif stres, akut ve kronik bronşit, akut respiratuar distress sendromu ve bazı kardiovasküler hastalık durumlarında kullanılmaktadır.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda akciğer yada diğer organ hasarlarına bağlı gelişen akciğer reperfüzyon injürisinin tedavisinde N asetilsistein uygulanmasının faydalı etkilerinin olduğu histolojik ve biyokimyasal çalışmalarla gösterilmiş, kardiyak fonksiyonlar üzerinde reperfüzyon sonrasında gözlenen kardiyak output azalmasını, pulmoner arter basınç ile vasküler rezistans artışlarını engellediği gözlenmiştir (71,72,73,74,75). Yaptığımız literatür taramalarında, şimdiye kadar N-asetilsistein akciğer transplantasyonu esnasında oluşan, iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadığımız için elde ettiğimiz verileri karşılaştıracak kesin veriler bulunmamaktadır.

Sonuç olarak N-Asetilsisteinin reperfüzyon hasarını önlemesi doku içerisinde doğrudan veya dolaylı yollarla toksik etkileri olan nitrik oksid, doku peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu ve nötrofil aktivasyonuna bağlı olarak serbestleşen β NAG düzeylerini azaltmak yoluyla olmaktadır. Ayrıca serbest radikal giderici özelliği ile de vücuttaki antioksidan enzimleri arttırarak reperfüzyon sonrasında görülen kardiyak ve pulmoner fonksiyonlardaki bozulmayı engellemektedir.

8. KAYNAKLAR.

1. Guiseppe S, Sonia R, Micaela B, Gianloza P. Influence of Acetylcysteine on aggravation of ischemic damage in ex vivo hearts of rats exposed to hyperbaric oxygen. *Arzneim Forsch Drug Resp.* 1997;6:710-717 (9. kaynakta site edilmiştir).
2. Joel Cooper. Lung Transplantation. In Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 5 th ed. By Arthur Baue. Appleton and Lange A publishing Division of prentice Hall. 1991.
3. Metras H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. *Fr Acad Sci* 1950 ;231 :1176-775
4. Haberal M, Doku ve organ transplantasyonları. Nobel Yayınevi. 1993;1-25
5. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186:1065-1074.
6. Derom FR, Barbier F, Gingoir S. Ten months survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1971;61:846-53
7. Lima O, Cooper JD, Peter WA. Effect of methylprednisolone and azothioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1981;82:211-5
8. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA. Heart-Lung Transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;67:557-64
9. Goldberg M, Lima O, Morgan E. A comparison between cyclosporin and methylprednisolon plus azothioprine on bronchial healing following canine lung allotransplantation. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1983;85:821-6.
10. Yüksel M, Kalaycı N. Göğüs Cerrahisi. Bilmedya grup. 2001;817-835
11. Kaiser LR, Cooper JD, Trulock E, Pasque MK, Triantafillou A, Haydock D. The evaluation of single transplantation for amphysema. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 1991;102:333-8.
12. Frenes SE, Patterson GA, Williams WG, Goldman BS, Todd TR, Maurer J and Toronto lung transplantation Group. Single lung Transplantation and

- closure of patent ductus arteriosus for Eisenmenger's syndrome. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 1990;100:1-5.
13. Bisson A, Bonette P. A new technique for double lung transplantation. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 1992;103:40-6
 14. Patterson GA, Cooper JD. Lung Transplantation. In TW Shields *General Thoracic Surgery.* Williams and Wilkins 200. 2001;1140,1156
 15. Trulock EP, Egan TM, Kouchoukos N, Kaiser LR. Single Lung transplantation for severe chronic obstructive Pulmonary Disease. *Chest* 1989;96:738-42
 16. The Toronto Lung Transplantation Group: Experience with single lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA* 1988;259:2258-62
 17. Lechner JF, Stoner GD, Yoakum GH. In vitro carcinogenesis studies with human tracheobronchial tissues and cells. In Schiff L.J. ed. *In vitro models of respiratory epithelium.* Boca Raton press, FL : CRC press 2896:143-59
 18. Fonkulsrud EW, Sanchez M, Higashijima I, Gyepes M, Arima E. Evaluation of pulmonary function in the ischemic expanded canine lung. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;142:573-7
 19. Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R. Non-cardiogenic pulmonary oedema after abdominal aortic surgery. *Ann Surg* 1989; 209. 231-6.
 20. Hernandez LA, Granger N. The role of antioxidants in organ preservation and transplantation. *Critical Care Medicine* 1998; 16(5):543-9
 21. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993;49(3):481-93
 22. Ceyhan A, Günel S, Çıkan T, Bababalım M, Ünal N. Serbest radikaller ve anestezi. *Sendrom* 1996;12(8):65-9
 23. Christie NA, Waddell TK. Lung Preservation. *Chest surg Clin North Am.* 1993;3:29.
 24. Zenati M, Yousem S, Dowling R, Stein K, Griffith B. Primary graft failure following pulmonary transplantation. *Transplantation* 1990;50:165-167 (91 nolu kaynakta site edilmiştir)
 25. Siegelman S.S, Sinha S.B.P, Veith.F.J. Pulmonary reimplantation response. *Ann Surg* 177:30-36.1973

26. Prop JM, Ehrie MG, Crabo JD. Reimplantation response in isograft rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:702-11.
27. Trummer MJ, Commander M.C, Christiansen KH. Radiographic and functional changes following autotransplantation of lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:1006-14.
28. Wagner OA, Edmunds LH, Heilborn DC. Vascular pressure flow relationships in denervated and reimplanted lungs of dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966;63:1534-38
29. Blumenstock DA, Hechtman H, Collins JA. Preservation of the canine lung. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1962;44:771-5
30. Jianping S. Ischemia, reperfusion and no-reflow phenomenon. In: Svensson LG, Crawford ES, eds. *Cardiovascular and vascular disease of the aorta*. USA W.B. Saunders Company, 1997:194-218.
31. Rhodes RS, DePalma RG. Mitochondrial dysfunction of the liver and hypoglycaemia in hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:347-52.
(15 no lu kaynakta site edilmiştir)
32. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery* 1994;81:637-47
33. Haimovici H. Muscular, renal and metabolik complications of acute arterial occlusions. Myonephrotoxic-metabolic syndrome. *Surgery* 1979;85:461-8.
(15 no lu kaynakta site edilmiştir)
34. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250: 749-53.
35. Carden DL, Korthuis RJ. Mechanisms of post-ischaemic vascular dysfunction in skeletal muscle: implications for therapeutic interventions. *Microcirculation Endothelium Lymphatics* 1989;5:277-97.
36. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischaemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988; 255:1269-75.
37. McCord PM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythropoietin. *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-55.
38. Ernster L. Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med* 1988;16:947-53.

39. Crinnion JN, Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ. Skeletal muscle reperfusion injury: pathophysiology and clinical considerations. *Cardiovascular Surgery* 1993;1(4): 317-24.
40. Kukreja R, Hess ML. The oxygen free radical system: from equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 641-55.
41. Nicotera P, Hartzell P, Davis G, Orrenius S. The formation of plasma membrane blebs in hepatocytes exposed to agents that increase the cytosolic calcium is mediated by the activation of a non-lysosomal proteolytic system: *FEBS Lett* 1986;209: 139-44.
42. McCord JM. Oxygen derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc* 1987; 46: 2402-6. (44. kaynakta site edilmiştir)
43. Belkin M, Lamonte WL, Wright JG, Hobson RW. The role of leukocytes in the pathophysiology of skeletal muscle ischaemic injury. *J Vasc Surg* 1989; 10: 14-19.
44. Klausner JM, Paterson IS, Valeri CR. Limb ischaemia-induced increase in permeability is mediated by leukocytes and leucotriens. *Ann Surg* 1988; 208: 755-60.
45. Carden DL, Smith JK, Korthuis RJ. Neutrophil-mediated microvascular dysfunction in the post-ischaemic canine skeletal muscle. *Circ Res* 1990; 66: 1436-44.
46. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365-76.
47. Rubin BB, Smith A, Liauw S. Complement activation and white cell sequestration in post-ischaemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 1990;259:525-31.
48. Petrone WF, English DK, Wong K, McCord J. Free radicals and inflammation: superoxide dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 1159-63 (46. kaynakta site edilmiştir).
49. Suzuki M, Inauen W, Kvietsy PR. Superoxide mediates reperfusion-induced leukocyte-endothelial cell interactions. *Am J Physiol* 1989; 257: 1740-4.
50. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L. Leucotrienes but not complement mediate limb ischaemia induced lung injury. *Ann Surg* 1989; 209:462-70.

51. Konig W, Schonfeld W, Raulf M. The neutrophil and the leucotrienes role in health and disease. *Eicosanoids* 1990; 3: 1-22.
52. Cambria RA, Anderson RJ, Dikdan G. The influence of arachidonic acid metabolites on leukocyte activation and skeletal muscle injury after ischaemia and reperfusion. *J Vasc Surg* 1991;14:549-56.
53. Welles SL, Shepro D, Hechtman HB. Eicosanoid modulation of stress fibres in cultured bovine endothelial cells. *Inflammation* 1985; 9:549-56.
54. Seekamp A, Ward PA. Ischemia-reperfusion injury. *Inflammatory Disease Therapy* 1993; 41: 137-52.
55. Labbe R, Lindsay T, Walker PM. The extent and distribution of skeletal muscle necrosis after graded periods of complete ischemia. *J Vasc Surg* 1987;6:152-7.
56. Anner H, Kaufman RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary leukosequestration induced by hindlimb ischemia. *Ann Surg* 1987; 206:162-7.
57. Anner H, Kaufman RP, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Reperfusion of ischemic lower limbs increases pulmonary microvascular permeability. *J Trauma* 1988; 28: 607-10
58. Lindsay TF, Hill J, Ortiz F. Blockade of complement activation prevents local and pulmonary albumin leak after lower torso ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1992;216:677-83.
59. Deitch EA. Multiple organ failure. *Ann Surg* 1992; 216:117-34.
60. Larcan A, Mathier P, Helmer J, Fieve G. Severe metabolic changes following delayed revascularisation: Legrain-Cormier syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1973; 14: 609-14.
61. Detterbeck FC, Keagy BA, Paul DE, Wilcox BR. Oxygen free radical scavengers decrease reperfusion injury in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990;50:204-10
62. Anner H, Kaufman RP, Kobzik L. Pulmonary hypertension and leucoquestration after lower torso ischaemia. *Ann Surg* 1987; 206:-642-8.
63. Halliwell B. Free radicals, antioksidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence. *The Lancet* 1994; 344: 721-24.

64. Moncado S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-12.
65. Gilroy RJ, Bhatte MJ, Wickersman NE. Postischemic hypoperfusion during unilateral lung reperfusion in vivo. *Am Rev Resp Dis* 1993;47:276-82
66. Kellog EW. Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J Biol Chem* 1975; 250: 8812-17
67. Jenkinson SG. Free radical effects on lung metabolism. *Clinics in Chest Medicine* 1989 (10); 37-47.
68. McCord MJ. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England J of Med* 1985; 312: 159-63.
69. Klausner JM, Paterson IS, Mannick JA, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Reperfusion pulmonary edema. *JAMA* 1989;261: 1030-5.
70. Yogesh T. Effect of N-acetylcysteine on myocardial infarct size following ischemia and reperfusion in dogs. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42(1):50-6
71. Vecchiorelli A, Dotterini M, Pietrella D. COPD in patient N-Acetylcystin with macrophage activation . *Chest* 1994 ; 105: 806-11
72. Jan S, Jiri K, Milan V. Cardioprotective effects of N-acetylcystein The reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *Internationl J of Cardiology* 1990; 28:191-196
73. Avi A, Yoram K, Ron Ben A, Itzhak S. Lung precondition with N-acetylcysteine Prevents reperfusion injury after liver no flow–reflow : A dose response study. *Biochemistry* 1984; 222: 1-15.
74. Simon S, Cassie R, Susan P. Managing Patients with acute myocardial ischemia and reperfusion injury with N-acetylcysteine. *Dimensions of critical care nursing.* 1997;3(6):122-131.
75. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase . *Clin Chem* 1988;34:497-500
76. Durak I, Yurtarlan Z, Canpolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium reduction. *Clin Chim Acta.* 1993;214:103-4

77. Paglia D E, Valentine W N. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab & Clin Med.* 1967;70:158-169.
78. Haim Anner, Ronald P, Kaufman Jr, Kobzik L, Valeri R, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary leukosequestration induced by hind limb ischaemia. *Ann Surg* 1987; 206 (2).162-7.
79. Klausner JM, Anner H, Paterson IS, Kobzik L, Valeri L, Shepro D, Hechtman HB. Lower torso ischaemia-induced lung injury is leukocyte dependent. *Ann Surg* 1988; 208 (6): 761-7.
80. Masaaki A. Izumi T. Yutaka S. FR 167653 ameliorates pulmonary damage in ischemia-reperfusion injury in a canine transplantation model. *J. Heart Lung Transplant* 2000;19:879-886).
81. Punch J, Rees R, Cashmer B, Oldham K, Wilkins E, Smith D. Acute lung injury following reperfusion after ischaemia in the hind limbs of rats. *The J of Trauma* 1991; 31 (6): 760-7.
82. Anner H, Kaufman RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary leukosequestration induced by hindlimb ischemia. *Ann Surg* 1987; 206: 162-7.
83. Naoki T, Susumo O, Toshihiro O. The effects of a neutrophil elastase inhibitor and neutrophil depletion using a granulotrop Colum on lung reperfusion injury in dogs. *J. Heart Lung Transplant.* 1999;18:637-45
84. Dwenger A, Schweitzer G. Bronchoalveolar lavage fluid and plasma protein, chemiluminescence response and protein contents of polymorphonuclear leucocytes from blood and lavage fluid in traumatized patients *J Clin Chem Biochem* 1986;24:73-88
85. Sunose Y, Takeyoshi I, Ohwada S, Iwazaki S, Aiba M. Effects of FR 167653 on ischemia-reperfusion injury in canine lung transplantation. *Transplantation Proceedings* 2000;32:2435-36
86. Steven M, Curtis G, Stewart M. Pulmonary Macrophages are involved in reperfusion injury after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1134-9

87. Steven M, Curtis G, Stewart M. Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1069-75
88. Yutuka S, Izumi I, Hirofumi T. Effect of Cyclooxygenase-2 inhibitor, FK 3311, in a canine lung transplantation model. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1165-72
89. Eppinger MJ, Jones ML, Deeb GM, Bolling SF, Ward Pa. Pattern of injury and role of neutrophils in reperfusion injury of rat lung. *J Surg Res* 1995; 58: 713-8.
90. Ward Pa, Till GO, Warren IS. Pathophysiology of leukocyte-mediated tissue injury. *J Crit Care* 1991; 6: 112-6.
91. Demertzis S, Langer F, Graeter T, Dwenger A. Amelioration for lung reperfusion injury by L and E selectin blockade selektin. *Eu J Cardio Thorac Surg* 1999;16:174-180
92. Xing Z, Kirpalani H, Torry D, Jordane M, Gauldie J. polymorphonuclear leukocytes as a significant source of tumour necrosis factor- α in endotoxin challenged lung tissue. *Am J Pathol* 1993;143:1009-15.
93. Strieter RM, Kasahara K, Allen RM. Cytokine-induced neutrophil-derived interleukin-3. *Am J Pathol* 1992; 141: 397-407.
94. Baird BR, Cheronis JC, Sandhaus RA, Berger EM, White CW, Repine JE. Oksijen metabolites and neutrophil elastase synergistically cause edematous injury in isolated rat lungs. *J Apply Physiol* 1986;61:2224-9 (88. kaynakta site edilmiştir).
95. Gee MH, Albertine KH. Neutrophil-endothelial cell interactions in the lung. *Annu Rev Physiol* 1993;55:227-48 (88. kaynakta site edilmiştir).
96. Bondo K, Tago M. Oxygen free radical scavenger to prevent pulmonary reperfusion injury after heart-lung transplantation *J Heart Transplant* 1989;8:330-6
97. Anner H, Kaufman RP, Kobzik L. Pulmonary hypertension and leucoquestration after lower torso ischaemia. *Ann Surg* 1987;206:-642-8.

98. Klausner JM, Anner H, Paterson IS, Kobzik L, Valeri L, Shepro D, Hechtman HB. Lower torso ischaemia-induced lung injury is leukocyte dependent. *Ann Surg* 1988; 208 (6): 761-7.
99. Seekamp A, Ward PA. Ischemia-reperfusion injury. *Inflammatory disease therapy* 1993;41:137-52.
100. Klausner JM, Paterson IS, Mannick JA, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Reperfusion pulmonary edema. *JAMA* 1989;261: 1030-5.
101. Yogesh T, Hegde B.M. Effect of N-acetylcysteine on myocardial infarct size following ischemia and reperfusion in dogs. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42(1):50-6
102. Spapen H, Zhang H, Demanet C. Does N-acetylcysteine Influence cytokine response during early human septic shock. *Chest* 1998;113:1616-24
103. Nickander KK, McPee BR, Low AP, Tritschler H. Alpha-lipoic acid:Antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropaty. *Free Rad Biol* 1996; 21 (5): 631-39.
104. Yaprak M. Akut miyokart enfarktüsünde biyokimyasal parametreler ve antioksidan sistemle ilişkisi. Adana Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 1998.
105. Ruben Z. Katelijne E.M. Arnold G.H. The protective role of thiols against nitric oxide-mediated cytotoxicity in murine macrophage J774 cells. *European J. Pharmacology* 1997;321:87-96
106. Akgül E. Tip II diabetes mellituslu hastalarda oksidan ve antioksidan mekanizmaların incelenmesi. Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 1996.
107. Salvatore C, Giuseppina C, Emanuela M. Protective effect of N-acetylcysteine on multiple organ failure induced by zymosan in the rat. *Crit Care Med* 1999;27(8);1524-32

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Balıkesir’de doğdum. İlk, Orta ve Lise eğitimimi Balıkesir’de tamamladım. 1989 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım.

1995 yılında mezun oldum. 1995 yılı Ekim ayında Yozgat İli Sarıkaya İlçesi Karayakup Kasabası Sağlık Ocağında Pratisyen Tabip olarak göreve başladım. 1997 Eylül dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğini kazandım.

1998 yılı Mart ayında Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Nisan 2001 ve Eylül 2001 tarihleri arasında Videotorakoskopik Cerrahi Konusunda görgü ve bilgilerimi arttırmak amacıyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde çalıştım. 15 Eylül 2000 ile 15 Ekim 2000 tarihleri arasında askerlik görevimi Mersin 8. Kolordu Komutanlığında bedelli tabip er olarak yaptım. Evli ve bir çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim. Halen ihtisasıma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında devam etmekteyim.