

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MELATONİNİN TEK AKCİŐER VENTİLASYONUNA BAŐLI
AKCİŐER HASARI ÜZERİNE KORUYUCU ROLÜ

Dr. Erhan DURCEYLAN

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MELATONİNİN TEK AKCİĞER VENTİLASYONUNA BAĞLI
AKCİĞER HASARI ÜZERİNE KORUYUCU ROLÜ

Dr. Erhan DURCEYLAN

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. M. Cumhuri SİVRİKOZ

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Erhan DURCEYLAN'a ait "Melatoninin tek akciğer ventilasyonuna bağlı akciğer hasarı üzerine koruyucu rolü" adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:09.04.2014

Jüri Başkanı

Prof.Dr.M.Cumhur SİVRİKOZ
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr.Kevser EROL
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Üye

Yrd.Doç.Dr.Egemen DÖNER
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... Tarih veSayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimimle yakından ilgilenen hocalarım Prof.Dr.M. Cumhur SİVRİKOZ'a ve Yrd.Doç.Dr. Egemen DÖNER'e, Bu zorlu süreçte beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Ebubekir AKSU, Dr. Hacer BOZTEPE ve Dr. Erdoğan POLATER'e, tez aşamasında histopatolojik incelemelerimizi yapan hocamız Prof. Dr. Emine KASAPOĞLU DÜNDAR'a, biyokimyasal analizleri yapan Prof.Dr. Kevser EROL ve Araş.Gör. Çiğdem ÇENGELLİ'ye, istatistiksel değerlendirmemizde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Hülya YILMAZ'a, deney sürecindeki destek ve yardımlarından dolayı Prof.Dr.Kubilay UZUNER ve Arş.Gör. Mete ÖZKURT'a teşekkür eder, sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Durceylan. E. Melatoninin tek akciğer ventilasyonuna bağlı akciğer hasarı üzerine koruyucu rolü. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda tek akciğer ventilasyonu sonrasında oluşan akciğer hasarı üzerine melatoninin koruyucu rolünü araştırmaktır. Çalışma için 20 adet Sprague Dawley cinsi sıçan randomize olarak, eşit sayıda (n=10) iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna 60 dakika süreyle tek akciğer ventilasyonu (TAV) devamında 30 dakika süreyle çift akciğer ventilasyonu (ÇAV) uygulandı. Melatonin grubundaki sıçanlara deneye başlamadan 10 dakika önce 10 mg/kg dozunda intraperitoneal melatonin verildi ve aynı ventilasyon protokolü uygulandı. Kontrol ve çalışma gruplarından TAV ve ÇAV sonunda biyokimyasal analiz ve histopatolojik inceleme için akciğerden doku örnekleri alındı. Biyokimyasal analizde doku superoksid dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) düzeyleri ölçüldü. Histopatolojik incelemede dokular hemotoksilen eosin ile boyandı ve akciğerlerde oluşan hasar alveolar konjesyon, intraalveoler kanama, lökosit ve lenfosit infiltrasyonu varlığı ve miktarına göre skorlandı. TAV ve ÇAV sonunda çalışma grubu MDA ve TNF- α düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü. Yine çalışma grubunda, SOD düzeylerinde ÇAV sonunda yükselme izlendi, bu yükselme özellikle TAV sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Histopatolojik incelemede melatonin verilen grupta oluşan doku hasarının daha az olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak mevcut bu bulgular ışığında melatoninin TAV sonrasında oluşan akciğer hasarına karşı dokuyu koruyucu rolü vardır.

Anahtar Kelimeler: Tek akciğer ventilasyonu, melatonin, MDA, TNF- α , SOD, alveoler konjesyon, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, lenfosit infiltrasyonu.

ABSTRACT

Durceylan E. The protective role of melatonin on lung injury due to one lung ventilation. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Thoracic Surgery Specialization Thesis, Eskisehir, 2014.

The aim of this study was to investigate the protective effect of melatonin on lung injury after one lung ventilation in rats. 20 Sprague Dawley rats were randomly divided into two groups in equal numbers, for the study (n=10). In control group we performed one lung ventilation for 60 minutes, following 30 minutes double lung ventilation. In melatonin group same ventilation procedure was performed, additionally 10 mg/kg intraperitoneal melatonin was administered 10 minutes before the start of the experiment. Tissue samples of the lung from control and study group were taken for biochemical analyse and histopathological evaluation at the end of one and double lung ventilation. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) levels were determined biochemically. Tissue samples were stained with hematoxylin-eosin for histopathological evaluation and were scored according to the alveolar congestion, polymorphonuclear leukocytes infiltration, lymphocyte infiltration and intra alveolar hemorrhage amount. At the end of one and double lung ventilation, statistically significant decrease in MDA and TNF- α levels were seen in the study group. Also SOD values were increased in the study group at the end of double lung ventilation and the increase in SOD levels were statistically significant at the end of one lung ventilation. In histopathological evaluation, tissue injury in melatonin group was observed lesser than control group. With all these findings melatonin has a protective role on lung injury after one lung ventilation.

Key Words: One lung ventilation, melatonin, MDA, TNF- α , SOD, Alveolar congestion, polymorphonuclear leukocytes infiltration, lymphocyte infiltration, intra alveolar hemorrhage.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tek Akciğer Ventilasyonu	3
2.1.1. Tek Akciğer Ventilasyonu İçin Endikasyonlar	4
2.1.2. Tek Akciğer Ventilasyonu Uygulama Yöntemleri	4
2.1.3. Tek Akciğer Ventilasyonu Patofizyolojisi	5
2.1.4. Mekanik Ventilasyon Sonrası Akciğer Hasarı	9
2.1.5. Tek Akciğer Ventilasyonu Sonrası Akciğer Hasarı	9
2.2. Melatonin	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Deneklerin Hazırlanması ve Operasyon Tekniği	24
3.2. Biyokimyasal Analizler	26
3.3. Akciğer Dokularının Histopatolojik İncelenmesi	26
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	28
4.1. Biyokimyasal Analiz	28
4.2. Histopatolojik İnceleme	30
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALI	Akut akciğer hasarı
AI RH	Akciğer iskemi reperfüzyon hasarı
ARDS	Akut respiratuar distres sendromu
ÇAV	Çift akciğer ventilasyonu
ET-1	Endotelin
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HOCl	Hipoklorid asit
HPV	Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon
IL	İnterlökin
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen
Na-K ATPaz	Sodyum potasyum ATPaz
NAT	N-asetil Transferaz
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
O ₂ -	Süperoksit radikali
OH ⁻	Hidroksil radikali
ONOO ⁻	Peroksinitrit anyonu
PaO ₂	Arteriel oksijen basıncı
PMNL	Polimorf nüveli lökosit
PPPÖ	Postpnömonektomi pulmoner ödem
ROS	Reaktif oksijen türleri
RPE	Reekspansiyon pulmoner ödem
SCG	Süperior servikal ganglion
SCN	Suprakiazmatik çekirdek
SOD	Superoksid dismutaz
SOR	Serbest oksijen radikalleri
TAV	Tek akciğer ventilasyonu
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Akciğerde iskemi reperfüzyon sırasında oluşan lökosit aktivasyonu ve sitokin salınımı arasındaki ilişkinin olası mekanizması	14
2. Pineal bezden melatonin salınımı	18
3. Melatonin biyosentezi	19
4. Deney sırasında kullanılan rodent ventilatörü	26
5. Kontrol ve melatonin grubunun 60 ve 90. dakikalardaki alveoler konjesyon karşılaştırmalı grafikleri	30
6. Kontrol ve melatonin grubunun 60 ve 90. dakikalardaki PMNL karşılaştırmalı grafikleri	31
7. Kontrol ve melatonin grubunun 60 ve 90. dakikalardaki lenfosit infiltrasyonu karşılaştırmalı grafikleri	31
8. Kontrol ve melatonin grubunun 60 ve 90. dakikalardaki intra alveolar kanama karşılaştırmalı grafikleri	32
9. TAV grubunda akciğer parankiminde alveol içinde kanama, alveolar duvarda konjesyon ile alveol lümeninde ve intersitisyel alanda polimorf nüveli lökosit ve lenfositlerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu	32
10. Melatonin grubunda alveol duvarında minimal derecede konjesyon ile nadir lenfosit infiltrasyonu	33

TABLOLAR

	Sayfa
1. Akciğer rezeksiyonu sonrası ALI/ARDS gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmalar	12
2. Melatoninin bazı biyolojik oluşumlar üzerine etkilerini açıklayan mekanizmalar	21
3. SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	28
4. MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	29
5. TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri	30

1.GİRİŞ

Günümüzde genel anestezi gerektiren tüm cerrahi işlemlerde mekanik ventilasyon kullanılmaktadır ayrıca intratorasik organlarla ilgili cerrahi işlemler ancak açık bir toraks kavitesinde kontrollü ventilasyonun sağlanabilmesi ile mümkün olmuştur (1). Mekanik ventilasyon tek başına sağlıklı akciğerler üzerinde dahi hasar oluşumuna yol açabilir (2). Bu hastalar, oksijen toksisitesi, volutravma, barotravma, düşmüş kardiyak output ve endotrakeal tüp ile ilişkili sorunlar gibi bir çok komplikasyon açısından risk altındadırlar (3,4).

Mekanik ventilasyonun farklı bir uygulama biçimi de tek akciğer ventilasyonudur (TAV). Çift lümenli tüplerin yerleştirilmesinde ve takibindeki deneyimin artması TAV'nunun kullanımı arttırmıştır. Bu yolla akciğer, özofagus, aorta ve mediasteni ilgilendiren cerrahi işlemlerde operasyon sahasında çalışma kolaylaşmış, cerrahinin hız ve emniyeti artmıştır (5).

TAV sırasında cerrahi uygulanan akciğerin ventilasyondan çıkması ile havalanan akciğere giden volumün ve hava yolu basıncının artması alveoler hasarı arttırabilir (6,7). Akciğer parankimi nötrofil, monosit ve makrofajlar için en büyük rezervuarlardan birisidir. TAV sırasında opere edilen akciğer bir müddet atelektazik olarak kalır ve bu atelektazi hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyona (HPV) yol açar. HPV kan akımında %50 oranında bir azalmaya yol açarak akciğer dokusunda iskemi oluşturur (8). Cerrahi işlem sonrası çift akciğer ventilasyonuna (ÇAV) geçişle birlikte oluşan re-ekspansiyon ile hava yollarına oksijenin girmesi pulmoner vasküler vazodilatasyona ve beraberinde akciğerlerin reperfüzyonuna yol açar. İskemi sonrası gelişen re-perfüzyon serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşmasına sebep olur.

SOR'leri dış yörüngelerindeki eşlenmemiş elektronlarından dolayı reaktiftirler. Hücrenin yapısal elemanları ile etkileşip özellikle endotelial hücrelerde lipid peroksidasyonu yoluyla disfonksiyona yol açarlar. Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin en önemli metabolik sonuçlarından biridir. Malondialdehit (MDA) iskemi sonrası oluşan lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Normal koşullarda bu olaylar endojen antioksidan defans

mekanizmaları ile dengelenir. Bu denge reperfüzyon sırasında bozulur. TAV'ın atelektazik dokunun reoksijenizasyonundan birkaç dakika sonra organizmaya ciddi oksidatif stres yüklediği gösterilmiştir. Oluşan serbest oksijen radikallerinin miktarı TAV'ın süresiyle orantılı bulunmuştur (9). Bunun dışında TAV sırasında karşı akciğere yeterli oksijenizasyon sağlanabilmesi için daha yüksek volüm verilmektedir. Yüksek volümle ventilasyonun tek başına ventilatör bağımlı oksidatif hasar oluşturduğu gösterilmiştir (10).

Melatonin (N-asetil-5-methoksitriptamin) epifiz bezinden salgılanan uyku ve sirkadien fonksiyonları regüle eden bir nörohormondur. Triptofandan bir takım enzimatik reaksiyonlar sonucunda elde edilir (11). Melatoninin aynı zamanda invitro ve invivo olarak serbest radikalleri temizleyerek antioksidan özellik gösterdiği kanıtlanmıştır (12,13,14). Ek olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz 6-fosfat dehidrogenaz gibi antioksidan maddelerin aktivasyonunda önemli bir rol oynar (15,16). Deneysel bir septik şok çalışmasında pro-inflamatuar bir stokin olan TNF- α seviyelerini düşürdüğü izlenmiştir (17). Melatoninin akciğer üzerinde oluşan oksidatif hasarlanma ve ventilatör bağımlı akciğer hasarı üzerine koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (18,19).

Biz çalışmamızda melatoninin oksidatif stresten koruyucu özelliği ve ventilatör bağımlı akciğer hasarlanması üzerine olumlu etkilerinden yola çıkarak, göğüs cerrahisinde sıkça kullanılan bir ventilasyon tekniği olan TAV sonrasında oluşan akciğer hasarı üzerine melatoninin etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tek Akciğer Ventilasyonu

TAV, ventilasyonun yalnızca bir akciğere yönlendirilerek kanın oksijenizasyonu ve karbondioksit eliminasyonunun havalanan akciğer üzerinden sağlanması olarak tanımlanır. TAV'daki amaç sağlıklı akciğeri diğer akciğerden korumak, hasarlı akciğer veya havayolunun ventilasyonunu sonlandırmak, cerrahi görüşü arttırmaktır.

Tek akciğer ventilasyonu ilk olarak 1931 de Gale ve Waters tarafından tanımlanmıştır (20). Gale ve ark. direk laringoskopi ile hastayı entübe edip kafli entübasyon tüpünü sağlıklı akciğere ilerletip tek akciğer ventilasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

1935 yılında Archibald TAV sırasında sekresyonların kontrolü için bronşial blokajı tanımlamıştır. Hastalıklı olan akciğerin bronşuna distal ucunda balon olan bir kateter yerleştirmiş ve kateterin yerini radyografilerle doğrulamıştır. Bu sayede cerrahi işlem sırasında hastalıklı akciğerdeki sekresyon ve kanın hastalıklı olan bölgede kalmasını, aynı zamanda kateterin kapattığı akciğer bölgesinin kollapsını sağlamıştır.

1949 yılında İsviçreli klinik fizyolojist olan Carlens çift lümeni ve kafli olan sol akciğer entübasyonunda kullanılan bir tüp geliştirmiştir. Tüp bronkspirometride kullanılmak amacı ile bulunmuştur. 1950 yılında Bjork, Carlens tüpünü cerrahi işlem sırasında kullanmıştır. Karinal çengeli olan ve bu sebeple trakea bronşial yaralanma riski yüksek olan bu tüpe alternatif olarak 1959 yılında Bryce-Smith sol taraf için kullanılan ve karinal çengeli olmayan benzer bir tüp geliştirmiştir. 1960 yılında White ve Bryce-Smith sağ ana bronşu entübe eden bir çift lümenli tüp geliştirmişlerdir.

Trakeal entübasyondaki zorluklar ve tek akciğer ventilasyonunda karşılaşılan yüksek hava yolu direnci çift lümenli entübasyon tüplerinin klinik kullanımını kısıtlamıştır. 1962 yılında tanıtılan Robert Shaw tüpü bu problemlerin bazılarını çözmüştür. Bu tüplerde karinal çengel bulunmaz, daha geniş lümenleri ve esnek yapısı ile hava akımını arttıran özellikleri vardır. 1980'lerin başlarından itibaren kauçuk tüplerin yerini plastik tek kullanımlık tüpler almıştır (21).

2.1.1. Tek Akciğer Ventilasyonu İçin Endikasyonlar

A-Kesin Endikasyonlar

1. Kontaminasyonu önlemek için patolojik akciğerin izolasyonu
 - a. Enfeksiyon (abse, enfekte kist)
 - b. Masif hemoraji
2. Ventilasyonun tek bir akciğere yönlendirilmesinin kontrolü
 - a. Bronkoplevral fistül
 - b. Bronkoplevral kütanöz fistül
 - c. Unilateral kist veya bül
 - d. Majör bronşial yırtılma veya travma
3. Unilateral akciğer lavajı
4. Video-eşlikli torakoskopik cerrahi

B- Rölatif Endikasyonlar

1. Cerrahi ekspozur – yüksek öncelikli:
 - a. Torasik aorta anevrizması
 - b. Pnömonektomi
 - c. Üst lobektomi
2. Cerrahi ekspozur – düşük öncelikli:
 - a. Özofagus cerrahisi
 - b. Orta ve alt lobektomi
 - c. Genel anestezi altında torakoskopi

C- Kontredikasyonlar

1. Karinal / proksimal bronşiyal lezyonlar
2. Dolu mide
3. Küçük hastalar
4. Zor üst havayolu anatomisi
5. Genel durumu kötü hastalar

2.1.2. Tek Akciğer Ventilasyonu Uygulama Yöntemleri

Tek akciğer ventilasyonu iki metod ile yapılabilir. Birincisi bifurkasyonu olan çift lümenli tüplerdir ve sağ ve sol akciğeri bağımsız olarak bloke edebilir. İkinci metod bronşial blokerler ile bronşu tıkeyip akciğeri kollabe

etmektedir, ek olarak bronşial blokerler sekonder bronşları bloke ederek seçici lobar kollaps oluşturabilirler.

A-Bronşial blokerler

1. Arndt endobronşiyal bloker set
2. Cohen flexi tip endobronşiyal bloker
3. Balon uçlu kataterler
 - a. Fogarty embolektomi katateri
 - b. Swan Ganz kateteri
 - c. Magill veya Foley kateteri
4. Univent tüp

B- Çift lümenli endotrakeal tüpler:

1. Carlens
2. White
3. Bryce Smith
4. Robert Shaw

2.1.3. Tek Akciğer Ventilasyonu Patofizyolojisi

TAV'ın patofizyolojisi vücudun pulmoner kan akımını ventile olmayan akciğerden ventile olan akciğere yeniden dağıtma kapasitesi ile ilgilidir. Bu yeniden dağılım olayında birçok faktör etkilidir ve bir dereceye kadar anesteziistin kontrolü altındadır.

Çoğu göğüs cerrahisi ameliyatı lateral pozisyonda yapılmaktadır. Lateral dekübit pozisyonu; intratorasik pek çok operasyonda cerraha daha iyi bir görüş alanı sağlar. Hastanın lateral pozisyonu, akciğerdeki normal ventilasyon-perfüzyon ilişkisini önemli ölçüde değiştirir. Yerçekiminin altta kalan akciğerdeki kan akımını yaklaşık olarak %10 arttırdığı düşünülmektedir (22).

Lateral dekübit pozisyonunda kardiyak outputun yaklaşık %40'ı üstte kalan akciğere, %60 ise altta kalan akciğere yönelir. Normalde her akciğerin gaz değişimi olmayan alanlarında da ventilasyonun devam ettiği göz önüne alındığında lateral dekübit pozisyonunda üstte kalan akciğerde gaz değişimine uğrayan kan akımı miktarı kardiyak outputun %35'i kadardır (23).

TAV ile opere olan karşılaştırmalı bir çalışmada lateral pozisyondaki hastaların supin pozisyondakilere göre TAV'ın başlangıcından 30 dakika sonra daha yüksek arteriel oksijen basıncı (PaO₂) değerleri olduğu gösterilmiştir (PaO₂ 80-175) (24). Başka bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan sekiz hastadan altısında supin pozisyondan lateral pozisyona geçiş ile PaO₂ de belirgin iyileşme gözlenmiştir (25).

Sağ akciğer soldan daha büyük olduğu için sol torakotomi sırasında uygulanan TAV'da oksijenasyon sağ torakotomiye göre daha iyi olur (26).

TAV'da bir diğer önemli patofizyolojik tablo HPV'dur. Çoğu araştırmacı HPV'nun TAV sırasında pulmoner kan akımının yeniden düzenlenmesini sağlayan en önemli faktör olduğunu düşünmektedir. İlk defa Von Euler ve Liljestrand tarafından kendi akciğerinde tanımlanmıştır. HPV, bölgesel perfüzyonun ventilasyonu karşılması ve sistemik PaO₂'ni optimize etmek için pulmoner arterlerin alveoler hipoksiye verdiği vasomotor bir cevaptır. TAV sırasında HPV ventile olmayan akciğerdeki kan akımını %50 oranında düşürür (8,27). HPV pulmoner vasküler rezistansı %50 ila 300 arasında arttırabilir.

Hipoksiye cevap olarak tüm intraparakimal pulmoner arterleriel yapılar konstrikte olurken, daha belirgin şekilde konstrikte olanlar distal pulmoner arterlerdir (28). HPV'nun şiddetindeki bölgesel farklılıklar; muhtemelen distal pulmoner arterlerle (akciğer mezodermi), proksimal pulmoner arterlerin (altıncı bronşial ark) farklı embriyolojik orijininin sonucudur (29,30). HPV pulmoner dolaşıma özgüdür, çünkü sistemik vasküler yatakların çoğunluğu hipoksiye cevap olarak genişler. HPV ile beraber intrapulmoner şant azalır ve hipoksi önlenir. Dolayısıyla HPV, TAV sırasında akciğer perfüzyonunun çoğundan sorumlu olan mekanizmadır (31).

HPV'nun bifazik etkisi vardır. Birincisi ilk yarım saatte başlayan hızlı erken fazı, bu fazı endotel ve düz kas beraberce oluşturur. Diğeri ise maksimal etkisine ikinci saatin sonunda ulaşan geç fazıdır, bu fazı ise sadece endotel hücresi oluşturur. HPV'nun re-ekspansiyon sırasındaki etkileri pre-konditioning ile iyileştirilebilir (32,33).

HPV için primer uyarıcı alveoler PaO₂ basıncıdır. PaO₂'deki düşüşle beraber nitrik oksit (NO) veya siklooksijenaz sentezi inhibisyonu ile prekapiller vazokonstriksiyona yol açar ve kanın hipoksemik alandan diğer alanlara yeniden dağılmasını sağlar (34). Karışık venöz oksijen basıncı HPV de bir başka etkidir, fakat arterial basınca göre etkisi oldukça düşüktür (35). Erken fazda, endotelden salınan nitrik oksit (NO) adlı vazodilatatör azalır. Bundan dolayı oksijen basıncının düşmesi NO sentezini bloke ederek pulmoner arterlerde vazokonstriksiyona neden olmaktadır (36).

Hipoksiye yanıt dakikalar içinde başlar ve 15 dakika içinde maksimuma ulaşır (37). Düz kasta hipoksi potasyum kanalları ile algılanır (33). Pumoner vasküler yataktaki istirahat membran potansiyelini belirleyen dominant potasyum kanalları "Delayed Rectifier" tip potasyum kanallarıdır, hipoksi sonrası bu kanalların inhibisyonu sonucu membran depolarize olur. Bunun sonucu kalsiyum kanalları açılır ve düz kas kasılması gerçekleşir. Bu mekanizma hipoksiye verilen endotel-bağımsız vazokonstriksiyonu açıklamaktadır (33,38,39).

HPV'nun geç fazındaki vazokonstriksiyondan "endotelin" (ET-1) adı verilen 21 aminoasitli peptid sorumludur. NO, ET-1 salgısını baskılar. Hipoksi ile birlikte NO sentezi bozulur ve ET-1 salgılanması üzerindeki baskısı ortadan kalkar. Endotel hücrelerinde ET-1 gen ekspresyonunu indüklenir ve vasküler lümene salgılanır. ET-1 salgılanması ile voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve önce geçici bir vasodilatasyon ardından uzun süreli, vazokonstriksiyon meydana gelir (40,41,42).

HPV'nu arttıran faktörler;

- Metabolik ve respiratuar asidoz
- Hiperkapni
- Orta derecede düşmüş mikst venöz oksijenasyon
- Hipertermi

HPV'yi inhibe eden faktörler;

- Metabolik veya respiratuar alkaloz
- Çok yüksek veya çok düşük pulmoner arter basıncı
- Hipokapni

- Çok yüksek veya çok düşük mikst venöz PO₂
- Nitrogliserin, nitroprusit, beta-adrenerjik agonistler, kalsiyum kanal blokerleri
- Pulmoner enfeksiyon
- İnhalasyon anesteziikleri
- Hipotermi
- Yaşlılık

Tüm bunlara ek olarak akciğerde cerrahi ile oluşan travma da kan akımının dağılımını etkileyebilir. Cerrahi akciğerden lokal olarak vazoaaktif metabolitlerin salınımı ve perihilar pleksustaki otonomik etkiler ile HPV'nu azaltarak pulmoner kan akımını artırabilir. Veya tam tersi olarak pulmoner arteriel veya venöz sistem üzerindeki manuplasyonla pulmoner kan akımını ciddi şekilde azalatabilir (27,31,43,44).

Kollabe akciğerin pulmoner kan akımı üzerine ne gibi mekanik etkilerinin olduğu çok net olarak bilinmemektedir. Bazı yazarlar kollapsın mekanik etkilerine bağlı vasküler rezistansta bir artıştan bahsetmektedirler. Ama bunun yalnızca mekanik bir etkiyi yoksa HPV ile ilişkili bir durum mu olduğu çok net değildir (45).

Anesteziik seçimide toraks cerrahisinde önemlidir. Tüm volatil anesteziikler HPV'u doz bağımlı olarak baskılar. HPV, anestezi altında özellikle torasik cerrahi sırasında sistemik arteriyel oksijenasyonun devamlılığını sağlar ve inhalasyon anesteziikleri, kalsiyum kanal blokerleri ve alkaloz ile baskılanabilir (46,47,48).

TAV sırasında özellikle opere edilen akciğer kan akımında yukarıda anlatılan mekanizmalar ile değişiklik olur. Bu değişiklikler öncelikli olarak iskemi sonrasında da reperfüzyon oluşumuna zemin hazırlar ve hayvanlarda birçok laboratuvar çalışması torakotomi sonrası akciğer hasarı oluşumunda iskemi-reperfüzyonun da önemli rolü olduğunu göstermektedir (49,50,51).

2.1.4. Mekanik Ventilasyon Sonrası Akciğer Hasarı

TAV sonrasında akciğer hasarı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. TAV'a bağlı akciğer hasar mekanizmasının anlaşılabilmesi için mekanik ventilasyonun hasar mekanizmalarının anlaşılması gerekir.

Mekanik ventilasyonun tek başına akciğerler üzerinde hasar oluşturabilme potansiyeli vardır. Bu hasarlanma altta yatan bir pulmoner patoloji olmadan da gerçekleşebilir (2,3).

Mekanik ventilasyon sırasında akciğerin maruz kaldığı mekanik kuvvetler ve bunun sonucunda ortaya çıkan biyolojik ürünler akciğer hasarının oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Akciğer hasarlanmasının mekanizmaları (52,53,54):

1. Barotravma: Yüksek hava yolu basınçları ile oluşan hasarlanmadır. En sık görülen şekli pnömotoraktır, bunun dışında pnömomediastinum ve gaz embolisi şeklinde kendini gösterebilir.

2. Volutrama: Yüksek volüm ile ventilasyon sonrasında oluşan akciğer hasarıdır. Günümüzde ventilatöre bağlı akciğer hasarı için barotravmadan daha fazla sorumlu tutulan hasarlanma mekanizmasıdır.

3. Biyotravma: Akciğerde baro-volutravmaya bağlı direk doku hasarı olmaksızın mekanik kuvvetler sonrasında ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler ve lökositler aracılığı ile oluşan akciğer hasarıdır.

4. Atelektazi travması: Düşük basınçla ventilasyon sırasında ortaya çıkan ve hava yollarının periyodik açılıp kapanması ile ortaya çıkan travma şeklidir.

2.1.5. Tek Akciğer Ventilasyonu Sonrası Akciğer Hasarı

TAV ile solunumu idame ettirebilmek için her iki akciğerin ayrı olarak havalandırılabilmesi gerekmektedir. Bu da çift lümenli tüp ile entübasyon veya bronşial blokerlerin kullanımı ile mümkün olur. Çift lümen entübasyonu sırasında veya sonrasında karşılaşılan komplikasyonlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Entübasyon

- a. Karinal çengelin glottik açıklığı geçmemesi (Carlens ve White tüplerinde)
- b. Bronşial ucun bronş içine yerleşmemesi

- Tüp çok büyük
- Hava yolu obstrüksiyonu (ekstrinsik veya intrinsik)

2. Travma

- a. Dental travma
- b. Hava yolu hasarı
- Larenjit, mukozal ekimoz, trakeobronşial rüptür, rüptüre torasik anevrizma

3. Pozisyon

- a. Bronş içinde yeterli mesafede değil
- Bronşial kafın karinada kalması
- Her iki kaf şişirildikten sonra entübe edilmeyen akciğerin şişirilememesi veya entübe akciğerin söndürülememesi.
- Hava yolu izolasyonunun sağlanamaması
- b. Yanlış bronş içerisinde
- c. Doğru bronşta çok ileride
- Üst lob obstrüksiyonuna bağlı hipoksemi
- Üst lobun kollabe edilememesi
- d. Ameliyat sırasındaki değişiklikler
- Cerrahi manuplasyon
- Hastanın lateral dekübit pozisyonuna çevrilmesi
- Başın fleksiyonu veya ekstansiyonu
- Entübasyon tüpünün uygun olmayan biçimde sabitlenmesi

4. Hipoksemi

- a. Tüpün malpozisyonu
- Opere edilmeyen akciğer üst lobunun kollapsı
- Trakea içerisinde bronşial kafla oluşan obstrüksiyon
- Tüpün torsiyone olması veya tüpün bronşial lümen ağzının bronşial duvara dayanması
- Karinal çengelin geri kayıp trakeayı obstrükte etmesi

5. Diğerleri

- a. Bronşial lümenin cerrahi işlem ile etkileşimi
- Pnömonektomi, karinal veya sleeve rezeksiyonlar, akciğer transplantasyonu
- Mediastinal kitlenin yer değişikliği

- Bronşial lümenin pulmoner damara dikilmesi

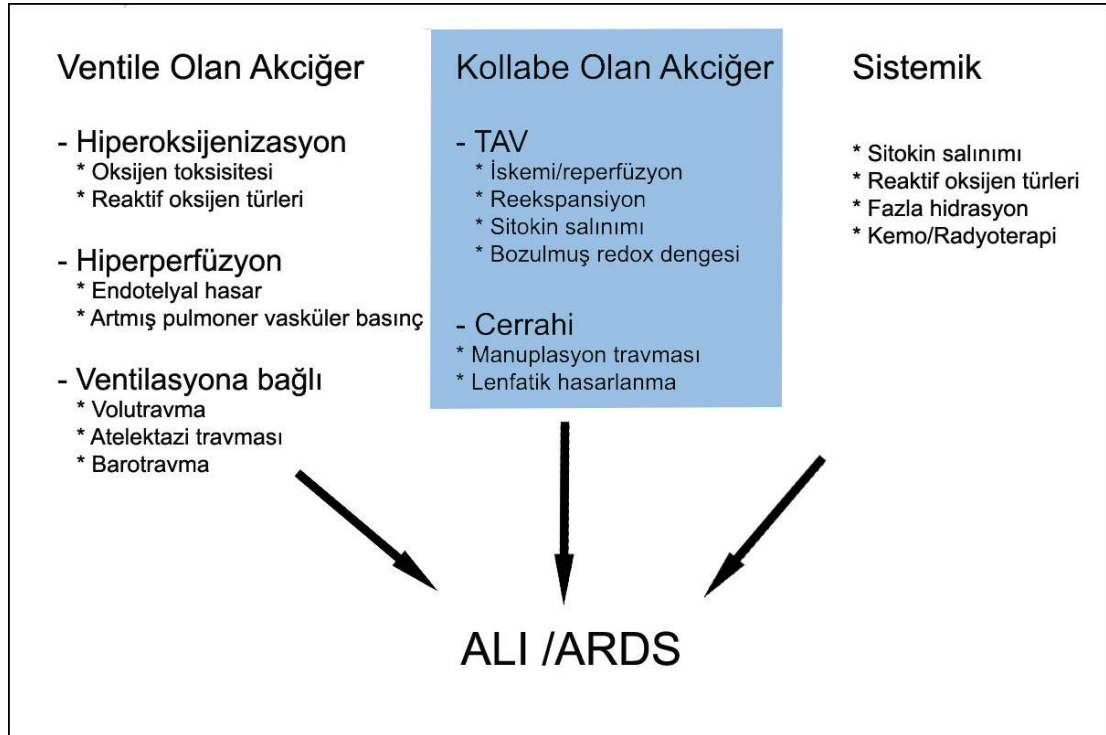
Geçmişte TAV sonrasında en sık karşılaşılan problem hipoksemi ($\text{SaO}_2 < 90$) iken günümüzde fiberoptik bronkoskopinin kullanımının yaygınlaşması, anestezi tekniklerinin gelişmesi ve tecrübenin artması ile birlikte görülme sıklığı zalmıştır. Günümüzde TAV sırasında veya sonrasında gelişen akut akciğer hasarı (ALI) hipokseminin yerini alan bir sorun olarak görülmektedir.

Pnöminektomi sonrasında gelişen akciğer hasarı ilk kez Zeldin ve ark. tarafından postpnöminektomi pulmoner ödemi (PPPÖ) olarak tanımlanmıştır. Bu tanım daha sonra daha sınırlı akciğer rezeksiyonları sonrasında da gelişebilen akciğer hasarının isimlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır (55,56).

PPPÖ hafif ALI'dan ciddi akut respriatuar distres sendromuna (ARDS) uzanan bir spektrumu kapsar. Tanısı $\text{P}_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ oranına bakılarak konulur. $\text{P}_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ oranı 300 ün altında ise ALI, bu oran 200 in altında ise ARDS den bahsedilir.

Akciğer rezeksiyonu sonrası ALI – ARDS gelişmesi için sorumlu tutulan olası mekanizmalar Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akciğer rezeksiyonu sonrası ALI/ARDS gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmalar (44)



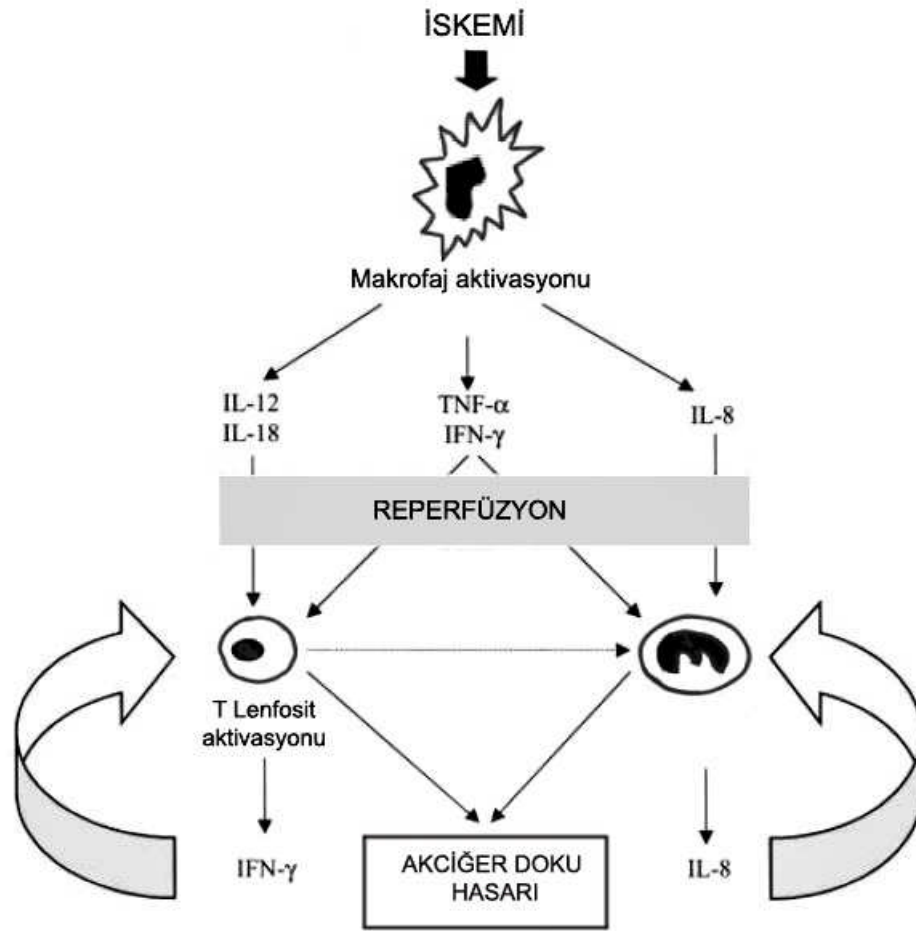
İskemi - reperfüzyon

Organ iskemisi metabolik ihtiyaç ve bu ihtiyacın karşılanması ile ilgili bir dengesizlikle başlar ve hücre hasarlanması veya ölümü ile sonlanan doku hipoksisi ile sonlanır. Hipoksinin esas tedavisi uygun organ perfüzyonudur; ancak doku hasarı, reperfüzyonla birlikte taşınan inflamatuvar hücre, mediatorler ve reaktif oksijen türleri ile çoğunlukla artar.

Diğer organlarla karşılaştırıldığında akciğerler iskemiye daha dayanıklıdır. Bunun sebebi oksijeni hem alveoler gaz alışverişinden hem de pulmoner ve bronşial arterden oluşan çift dolaşım sisteminden sağlayabilmesidir. Bununla beraber alveoler oksijenizasyonun bozulması veya kan akımında bozulma yaratan durumlarda değişen düzeylerde akciğer iskemisi oluşur. TAV'da, hem akciğerin ventilasyonunun kesilmesi nedeniyle alveoler hipoksi oluşur, hem de pulmoner arteriel sistemdeki alveoler hipoksiye sekonder gelişen vazokonstrüksiyon ve kan akımında azalma meydana gelir.

Akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı (AİRH), akciğer oksijenizasyonunun bir reperfüzyon periodu ile bozulduğu patolojik bir süreç olarak tanımlanabilir. İskemi kan akımının kısıtlanması veya ventilasyonun azalması ile oluşur. İskemiyi takiben oluşan reperfüzyonla, iskemik akciğer dokusu kan akımı ve oksijen ile tekrar karşılaşır, bu da reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasına, immün sistemler ve koagülasyon sistemlerinin aktivasyonu sonucu endotel disfonksiyonuna ve apoptotik hücre ölümüne yol açar (57).

Akciğer iskemisi, pulmoner parankimin metabolik gereksinimlerini karşılamak için gerekli oksijenin azalmış kan akımı ve/veya ventilasyon sonucu kesintiye uğraması sonucu oluşur. Klinik olarak AİRH'nin iki çeşidi vardır. İlki kan akımının bozulduğu fakat ventilasyonun ve oksijenin alveoler dokudan difüzyonunun devam ettiği iskemi çeşididir. Bunun örnekleri pulmoner arter embolisi, primer pulmoner hipertansiyon veya orak hücreli hastalardaki akut göğüs sendromudur. İkincisi kan akımı ve ventilasyonun beraber kesildiği akciğer transplantasyonu, kardiyopulmoner by-pass (by-pass sırasında akciğer bronşial arterlerden bir miktar oksijen alır) gibi durumlardır. Bunun dışında travma, kardiyak arrest sonrası resüstasyon, ateroskleroz gibi durumlar da AİRH ile ilişkili bulunmuşlardır (58, 59, 60, 61). Klinik olarak AİRH pulmoner vasküler rezistansta ve vasküler permeabilitede artışa neden olur. Bu da kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme sebep olur. İskemi ile beraber akciğerde proinflamatuvar sitokinler artar, mono ve polimorfonükleer lökositler (PMNL) aktive olurlar ve dokuya invaze oldukları gözlenir. İskemi makrofaj aktivasyonunu tetikler ve makrofajlardan IL-12, IL-18, TNF- α , interferon gama (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar ve bunlarla beraber erken reperfüzyon hasarı oluşur. Salınan sitokinlerin etkisi ile nötrofil ve T-lenfositler aktive olur ve geç dönem reperfüzyon hasarı oluşur.



Şekil 1. Akciğerde iskemi reperfüzyon sırasında oluşan lökosit aktivasyonu ve sitokin salınımı arasındaki ilişkinin olası mekanizması (62)

Reekspansiyon

Kollabe olan akciğerin tekrar şişirilmesi ile oluşan durumdur. Genelde birkaç günden daha uzun süredir kollabe kalmış akciğerin hızlı reekspansiyonu sonrası oluşan bir durum olarak tanımlanır. Sebepleri arasında pnömotoraks, hidropnömotoraks, plevral effüzyon sayılabilir. Her ne kadar reekspansiyon pulmoner ödem (RPE)'in kronik akciğer kollapsı zemininde gelişmesi genel kabul gören görüş olsa da literatürde TAV sonrasında da bu durumun geliştiğini gösteren yayınlar bulunmaktadır (63, 64).

Patogenezinden 2 major sebep sorumlu tutulmaktadır. Birincisi akciğer kollapsına bağlı pulmoner mikrovasküler alanda meydana gelen histolojik değişiklikler, ikincisi ise reekspansiyon sonrasında bu alana yüklenen ek mekanik streştir. Akciğer kollapsına bağlı olarak pulmoner kapiller endotelinde ve bazal membranında kalınlaşma meydana gelir. Bu durum pulmoner damarların esnekliğini bozar, akciğerin genişlemesi ile bu değişiklikler zemininde pulmoner hasar meydana gelir (65).

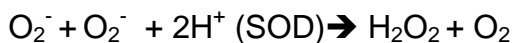
Kollaps sırasında oluşan hipoksi ile HPV meydana gelir ve reekspansiyon ile vasodilatasyon dolayısı ile reperfüzyon oluşur. Reperfüzyonla beraber ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS) çeşitli mediatörler ve immun kompleksler endotel hasarı oluşturur. Monosit, makrofaj ve polimorfonüveli lökositler (PMNL) alveolokapiller membranda artarlar ve tüm bunların sonucunda pulmoner ödem gelişir (66, 67, 8).

Sitokin Salınımı ve Bozulmuş Redox Dengesi

TAV'da sitokin salınımı ve redox dengesinde değişiklikler meydana gelir. Bu denge değişiklikleri TAV sırasında meydana gelen HPV ve sonrasında oluşan reperfüzyonla ilişkilidir. Yapılan bir TAV çalışmasında IL-6 seviyesinde, PMNL'lerde ve MDA seviyelerinde artış, beraberinde SOD seviyelerinde azalma saptanmıştır (20). Başka bir çalışmada akciğer kanseri nedeni ile TAV ile lobektomi yapılan hastalarda ameliyat başlangıcından 2 saat sonra MDA seviyelerinde artış ve beraberinde SOD seviyelerinde düşüş saptanmıştır. Yine başka çalışmalarda BAL sıvısında TAV na bağlı olarak IL-6, IL-1 β , IL-8 ve TNF- α seviyelerinde artış saptanmıştır (68, 69, 70).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve sitokrom oksidaz gibi hücre içinde yer alan enzimatik antioksidanlardandır. SOD, süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. Elektron transport zincirinde oksijenin suya indirgenmesine kadar olan ara reaksiyonlarda rol alır.



İnsanlarda üç farklı izoenzimi vardır. Bunlar extrasellüler bakır ve çinko içeren tip, sitozolde bulunan ve yine bakır ve çinko içeren tip ve mitokondride bulunan manganez iyonu içeren tiptir (71).

Malonildialdehid (MDA)

MDA lipit peroksidasyonunun son ve en önemli ürünüdür ve lipit peroksidasyonunu belirlemede kullanılır. Reaktif bir radikal tarafından üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile yağ asitlerinin oksidasyonu başlar. Daha sonra moleküler oksijenin bağlanması ile lipit hiperoksitleri oluşur. Lipit peroksidasyonunun erken aşamasında oluşan lipit hidroperoksitlerinin yıkımı ile en önemlisi MDA olan biyoaktif aldehytler oluşur. MDA iskemi-reperfüzyon sonrasında oluşan lipit peroksidasyonunun en duyarlı göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Sonuçta oluşan MDA hücre membranındaki iyon alışverişini ve dolayısı ile iyon geçirgenliği ve enzim aktivitesi değişimini de içeren sonuçlar doğurur (72, 73).

TNF- α

TNF- α vücuttaki birçok hücreden ama öncelikli olarak aktive makrofajlardan salılanan bir sitokindir. IL-1 ile benzer özellikler gösterir ve sistemik enflamasyon ve belirtilerinin oluşmasında rol oynar. Polipeptid yapıda bir moleküldür. Enflamasyon esnasında mononükleer fagositlerden ve T lenfositlerden sentezlenirler. TNF- α inflamasyon olan bölgeye fagositer hücreleri çeker ve IL-1 salınmasını artırır. Endotel hücrelerini stimule ederek IL-6, prostaglandinler, prokoagülasyon faktörlerinin ortaya çıkmasına yol açar ve pıhtılaşma kaskadı üzerine etkileri vardır. Lokal pıhtılaşma ve inflamatuvar etki de kan akımını bloke eder, böylece TNF- α 'nın en önemli etkisi olan doku nekrozu oluşur (74, 75, 76).

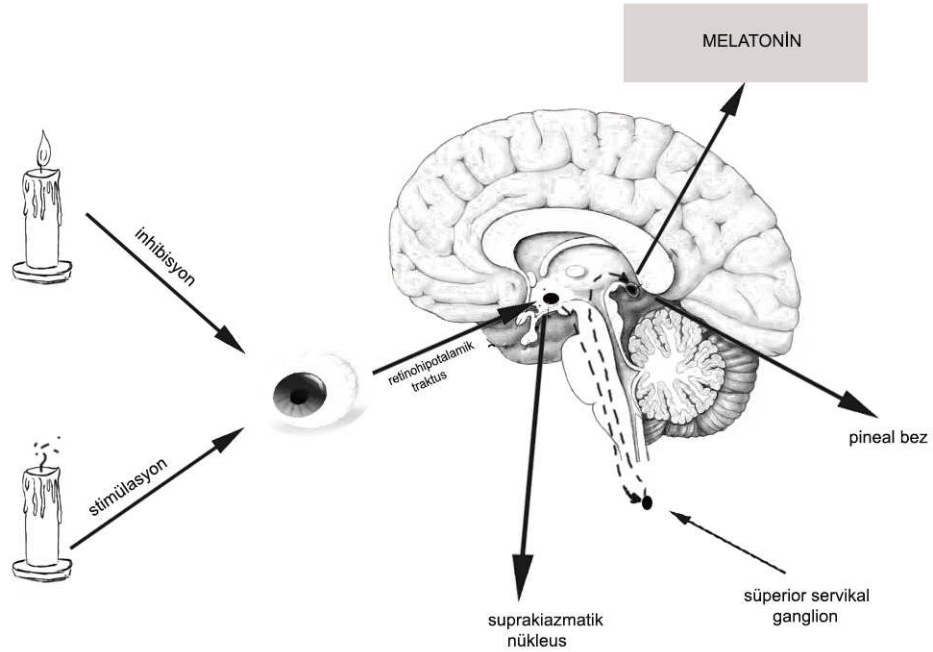
2.2. Melatonin

Melatonin epifiz bezi olarak da bilinen pineal bezden salgılanan bir hormondur (77). Lerner ve ark. tarafından ilk defa sığır epifizinden izole edilmiş ve N-asetil-5-metoksitriptamin olarak tanımlanmıştır (78).

Pineal bez, embriyolojik olarak, diensefalonun nöroektoderminden köken almış, diensefalon tavan plağının en kaudal bölümünden gelişen bir nöroendokrin organdır (79). Bez, aydınlık ve karanlık ortamlara göre, endokrin ve diğer birçok sistemin fonksiyonunu düzenlemektedir. Pineal bez insanda, beyin orta hattında üçüncü ventrikülün arkasında yer alır, colliculus superiorlar, pulvinarthalami ve splenium corporis callosi arasında yerleşir (80). Pineal bez kan damarlarından son derece zengindir ve 4ml/dk/g lık kan akımı ile böbrekten sonra ikinci sıradadır. Arteriel beslenmesi posterior koroidal arterlerden gelen ince dallarla olur. Pineal kapiller ağın venöz drenajı vena sefana manga veya internal serebral vene gerçekleşir (81).

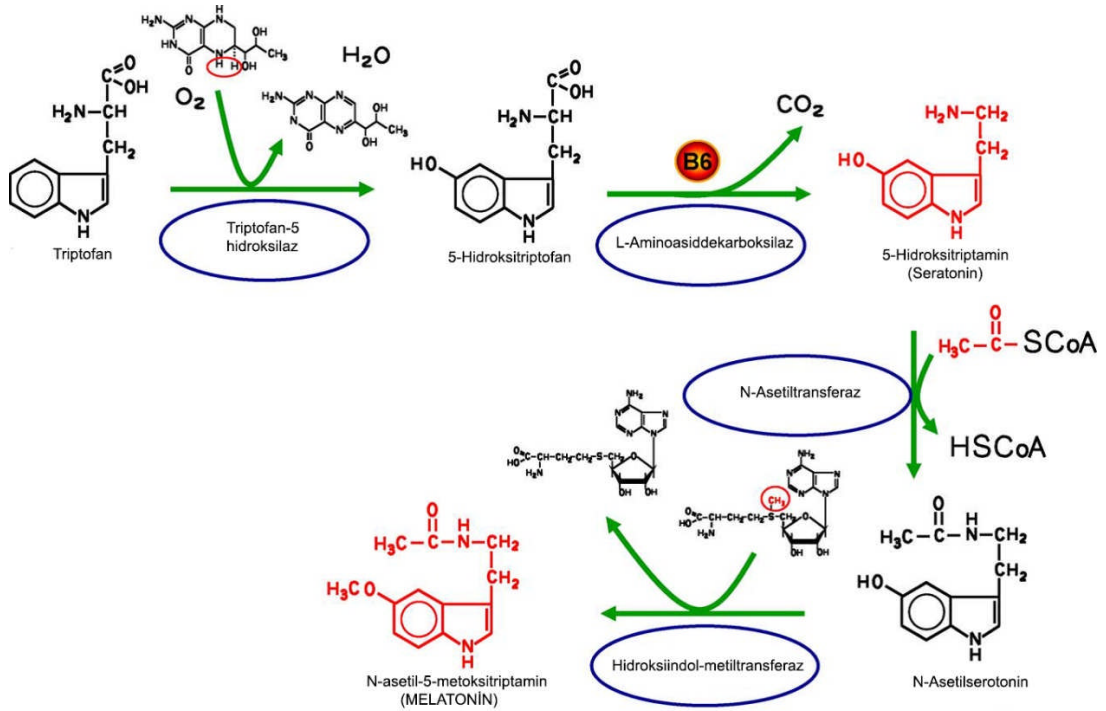
Pineal bezde pinealositler ve nöroglialar olmak üzere iki hücre tipi vardır. Pinealositler ağırlıklı melatonin olmak üzere biyolojik aminleri ve arginin, vasopressin gibi peptidleri sentez ederler (82). Melatonin üretimi ve salınımı, retino hipotalamik traktusun suprakiazmatik çekirdeği (SCN), oradan da süperior servikal ganglion (SCG) ve son olarak da pineal beze giren postganglionik retinal sinir lifleri ile kontrol edilir. Bu nöronal sistem karanlık ile aktive olurken ışık ile baskılanır. Ortamdaki ışığa duyarlı olan melatonin salınımı, geceleri gündüze göre 7–10 kat daha fazladır. Günün aydınlanması ile retinadaki reseptörler uyarılır, optik sinir aracılığıyla bu uyarılar SCN'deki hücrelere taşınır, bu hücrelerden kalkan baskılayıcı uyarılar ise SCG hücrelerinin uyarı üretmesini engeller. Dolayısıyla SCG'den pineal beze giden adrenerjik yolaklar aydınlık ortamda uyarı üretmez. Ancak gece ortamın kararmasıyla SCG üzerindeki inhibitör baskı kalkar ve pineal bezi hem α hem de β adrenerjik yolakları ile uyarır (83). Gelen uyarılar sonrasında pinealositlerde triptofan, triptofan hidroksilaz ile öncelikle 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. Burada görev alan triptofan hidroksilaz enzimi nörotransmitter olarak bilinen serotonin üretim yolağının ilk enzimidir ve yolağın hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. Triptofan hidroksilaz enzimi, tetrahydrobiopterin ve O_2 'yi kofaktör olarak kullanır. Yine buradaki reaksiyonda B6 vitamini koenzim olarak görev yapar ve sonucunda serotonin ve melatonin sentezi için doğal olarak ortaya çıkan bir ara metabolit olan 5-hidroksi triptofan oluşur (84). 5-hidroksitriptofan, L-aminoasiddekarboksilaz

enzimi aracılığıyla karboksil grubunu kaybederek 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüşür. Serotonin daha sonra N-asetiltransferaz (NAT) enzimi aracılığı ile asetillenerek N-asetilserotonin'e dönüşür. N-asetilserotonin ise hidroksiindol-O-metiltransferaz ile melatonine dönüşür (85). Konsantrasyonu salınımı karanlıkta olduğundan sirkadien ritim gösterir (77).



Şekil 2. Pineal bezden melatonin salınımı

Sağlıklı kişilerde plazma melatonin düzeyi gündüz 0-20 pg/ml, gece 20-200 pg/ml (ortalama 60-70 pg/ml) dir. Bir günde yaklaşık 30 mg (%80 i gece) melatonin üretilir. Melatoninin sirkadien dalgalanması çevresel ışıktan ve ek olarak stres ve nutrisyonel faktörlerden de etkilenir (86).



Şekil 3. Melatonin biyosentezi (87)

Üretilen ve salgılanan melatonin yüksek lipofilik özelliği sayesinde serbest difüzyonla hücre zarını kolayca geçer ve kanda % 60-70 oranında albümine bağlanarak taşınır. Yarılanma ömrü 20-40 dk kadardır (82, 88).

Melatonin reseptörleri özellikle santral sinir sisteminde çok yaygındır. Ayrıca melatonin, reseptör çeşitliliği yönüyle birçok molekülden farklı bir özelliğe sahiptir. Melatoninin hücre zarı, sitoplazması ve çekirdeğinde bulunan üç farklı reseptör tipi tanımlanmıştır ve bunların da alt tipleri vardır. Hücre zarında adenilat siklaz veya G proteinleri üzerinden intrasellüler sinyal sistemini tetikleyen yüksek afiniteli (MT1) ve düşük afiniteli (MT2) reseptörleri, sitoplazmada Ca-kalmodulin reseptörleri vardır (89, 90). Melatonine karşı yüksek duyarlılığı olan nükleer reseptörler de tanımlanmıştır. Bunlar RZR/ROR nükleer hormon reseptör ailesine aittir, melatonin RZR- beta ya yüksek afinite ile bağlanır. Aktivasyon sonrasında bu kompleks 5-lipooksijenaz ekspresyonunu baskılar (91, 92, 93).

Melatonin pineal bez dışında alveoler epitel, gastrointestinal traktus, deri veya kemik iliği gibi başka organlarda da üretilir (94, 95). Melatonin bir uyku düzenleyicisidir karanlık ve ışığın kimyasal sinyalidir bunlara ek olarak

endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadal aktivite, serbest oksijen radikallerinden korunma ve değişik immun fonksiyonların nöroendokrin düzenlenmesini içeren fizyolojik durumlarda görev almaktadır (96, 97).

Tablo 2. Melatoninin bazı biyolojik oluşumlar üzerine etkilerini açıklayan mekanizmalar (82)

Biyolojik Oluşum	Mel'in etkisi	Etki Mekanizması	Kaynak
Uyku	Hipnotik etki ve uykuya eğilimin artması (Uykuya dalış hızı ile uyku süre ve kalitesinin artması)	- Hipotermik etki (farmakolojik dozlarda) - Limbik sistem üzerinde reseptör aracılı etki	Plasebo kontrollü klinik araştırmalar
Sirkadien ritm	- Sirkadien ritmlerin kontrolü - Aydınlık-karanlık siklusunun düzenlenmesi	- Gözlerden ve suprakiazmatik nükleustan gelen nöral uyarılara cevap olarak MEL salınımı - Nöral ve periferik dokularda reseptör aracılı etkiler - Termoregülasyon	Işığın ve aydınlık-karanlık siklusunun MEL salınımına etkisi-ni araştıran çalışmalar
Duygu durum	- Mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi siklik duygudurum hastalıkları üzerine düzenleyici etki	-Bilinmiyor (Fakat,tedavide kullanılan tüm antidepresanlar MEL üretimini arttırmaktadır)	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik araştırmalar ve duygudurum bozukluklarında fototerapi çalışmaları
Seksüel olgunlaşma ve üreme	- Antigonadal, anovulatuvar etkiler	-Hipotalamik-hipofizer gonadal eksenin baskılanması (serumda düşük LH ve yüksek prolaktin seviyeleri) - Seks steroidlerinin üretimi üzerine düzenleyici etki	MEL salınımı ile ilgili karşılaştırmalı klinik çalışmalar
Kanser	- Antiproliferatif etkiler	- Direkt antiproliferatif etki (antimitotik aktivite) - İmmünomodülatör etki (immün yanıtın artmasıyla tümör büyümesinin baskılanması) - Antioksidan etki	Hayvanlar ve insanlarda neoplastik hücrelerle ve hücre soylarıyla in vivo ve in vitro çalışmalar; birkaç kontrolsüz araştırma
İmmünite	- Artmış immün yanıt	- T-helper lenfositler tarafından interlökin yapımının artması - Granülosit ve makrofajlarda,artmış koloni uyarıcı faktörün üretimi ile kemik iliği hücrelerinin apoptozisten korunması	İnsanlarda birkaç kontrolsüz araştırma
Yaşlanma	- Hücre hasarının önlenmesi ve diğer koruyucu etkiler	- Antioksidan etki	Hayvanlarda in vivo ve in vitro araştırmalar

Melatonin güçlü bir antioksidandır ve lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (98,99). Melatonin hem yağda hem de suda çözünebilir özelliğe sahip olduğu için nükleus dahil hücrenin her organeline ulaşabilir. Bu özellik DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasında melatonine bir üstünlük sağlamaktadır (100, 101)

Melatoninin antioksidan özelliği iki ana başlıkta toplanabilir. İlki reseptörden bağımsız olarak hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit (HOCl), tekli oksijen (süperoksit anyonu) (O_2^-), peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$) gibi toksik oksijen ve nitrojen bazlı reaktanlara elektron sağlaması yoluyla olan doğrudan süpürücü etkisi (102, 103, 104, 105), ikincisi ise reseptör bağımlı olan etkisidir. Bu etkide melatonin O_2 radikalini H_2O_2 'ye kataliz eden süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini artırır, oksidatif stres esnasında katalaz aktivitesindeki azalmayı önler, hidroperoksitleri metabolize eden glutatyon peroksidaz enzimini aktive eder, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin DNA seviyesinde ekspresyonlarını artırır ve peroksinitritlerin artışına neden olabilen uyarılabilir nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder. Yapılan çalışmalar endojen antioksidan maddelerden en güçlüsünün melatonin olduğunu göstermiştir (106). Melatonin molekülü kolaylıkla oksitlenmez, oto-oksidasyona uğramaz, hidroksil radikali üreten reaksiyonlara katılmaz ve bu özellikleri ile E vitamini, C vitamini, β -karoten gibi klasik antioksidanlardan farklılık gösterir. Melatoninin hidroksil radikali nötralize etme özelliğinden dolayı glutatyondan 5 kat, mannitolden 15 kat, peroksit radikal tutucu özelliği ise E vitamininden 2 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir (107). Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra daha az zararlı olan prooksidan maddelere dönüşürler. Ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler yine antioksidan etkilidir (108, 109, 110, 111).

Melatoninin temel olarak metabolize edildiği yer karaciğerdir ve dolaşımdaki melatoninin %90'dan fazlası burada temizlenir. İndol halkasının 6. konumundan hidroksillenen melatonin, daha sonra sülfat veya glukuronik asitle konjuge edilerek idrarla atılır. Melatoninin idrardaki başlıca metaboliti olan 6-hidroksimelatonin sülfat düzeyleri, melatoninin plazma düzeyleri

kadar, sentez ve yıkımı için de iyi bir göstergedir. Melatoninin yaklaşık olarak %1'lik kısmı ise değişmeden atılır (112, 113). Melatonin aynı zamanda bütün hücrelerde 3-hidroksimelatonin isimli metabolite çevrilebilir (114). Bu melatonin direk olarak iki hidroksil radikalini temizlediği zaman olur. Bu metabolit de idrarda ölçülebilir ve miktarı, maruz kalınan oksidatif stresin derecesi ile orantılıdır (115). Karaciğer sirozu ve ve kronik renal yetmezliği olan kişilerde melatoninin gün içerisindeki düzeylerinde artış olduğu ve melatonin ritmik dalgalanmasının bozulduğu görölmüştür (116, 117).

Bütün bu bilgiler ışığında, bu çalışmada melatoninin TAV sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine koruyucu etkisini göstermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.12.2012 tarih 54/307 kayıt numaralı onayı sonrasında çalışmaya başlandı. Deney hayvanları Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (TİCAM) temin edildi. Ortalama ağırlıkları 234-360 gr. olan 20 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan randomize olarak eşit sayıda (n = 10) 2 gruba ayrıldı. Sıçanlar deney süresince 12'şer saatlik aydınlık-karanlık ışıklandırması olan ısı (20-22 °C) ve nemi (% 45-% 50) otomatik olarak ayarlanan odalarda yaşatıldı. Bu süreçte tüm sıçanlar şeffaf kafeslerde tutuldu, standart sıçan yemi (pellet yemi) ve çeşme suyu ile beslendi.

3.1. Deneklerin Hazırlanması ve Operasyon Tekniği

Denekler araştırma başlangıcına kadar; en az 3 gün süreyle, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı, standart gıda beslendi ve su kısıtlaması uygulanmadı. Tüm denekler deneyden 8 saat önce aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

Çalışmaya alınan denekler Kontrol (n = 10) ve Melatonin Grubu (n = 10) olarak iki gruba ayrıldı. Anestezi 40 mg/kg ketamin (Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ, Lüleburgaz, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazinin (Provet Veteriner Ürünleri Sanayi ve Ticaret AŞ, İstanbul, Türkiye) ile intraperitoneal yolla uygulanarak sağlandı. Gerektiğinde ek doz yapıldı. Tansiyonları yapılacak işlemler boyunca kuyruklarından noninvaziv olarak ölçüldü ve tüm deneklerin elektrokardiyografik monitörizasyonları yapıldı.

Deney süresince tüm deneklere sıvı resüsitasyonu amacıyla 10 ml/kg % 0,9'luk NaCl ve antikoagülasyon amaçlı 100 ü/kg heparin (Nevparin 25000 IU 5ml. flakon, Mustafa Nevzat) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

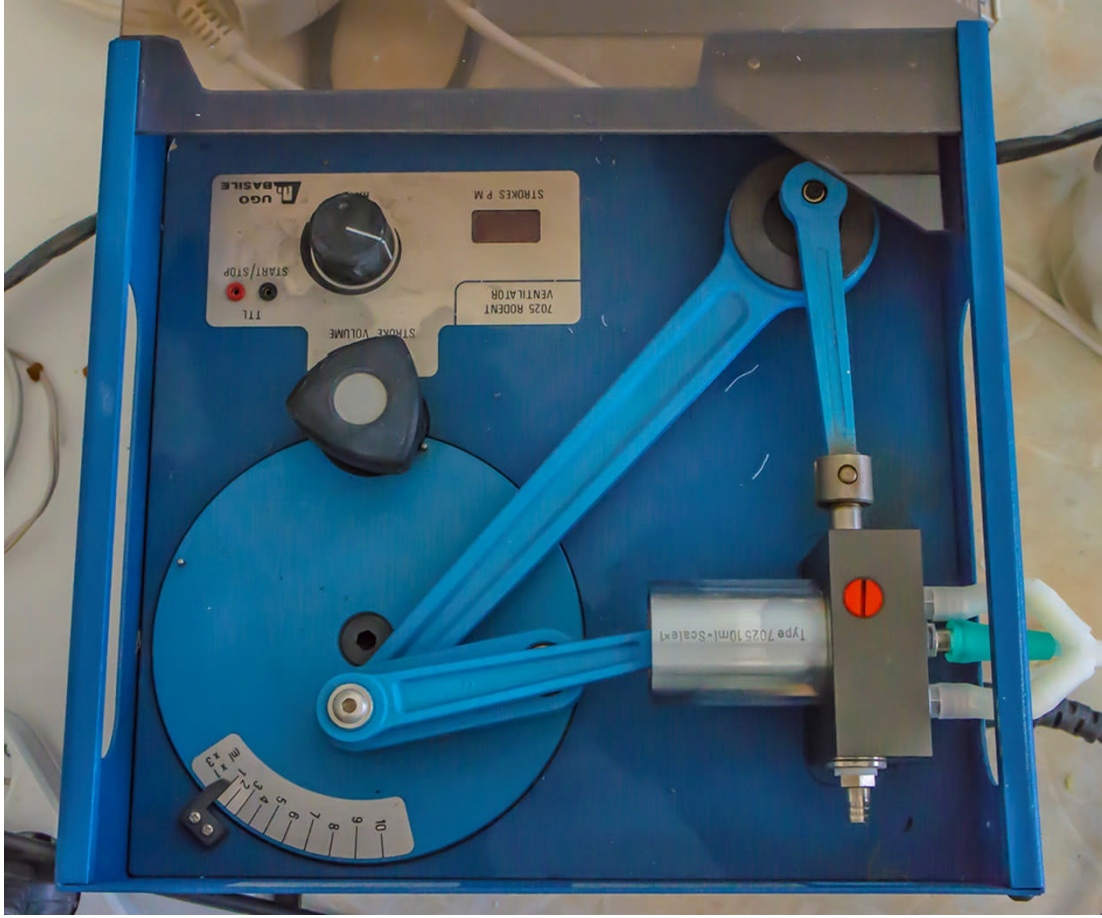
Kontrol grubundaki denekler anestezinin ardından supin pozisyonda yatırıldı, %10'luk povidon iodin ile bölge temizliği ardından trakeostomi açıldı. Açılan trakeostomiden 16 G intraket trakeaya yerleştirilerek sol ana bronş içerisine ilerletildi. Sol akciğerin tek olarak havalandırıldığı inspeksiyon ve

oskültasyonla teyit edildi. Tek akciğer ventilasyonundan emin olunduktan sonra intraket sol ana bronşta sabitlendi. 60 dakika süreyle tidal volüm 6 mL/kg, solunum frekansı 80/dk ve FiO₂:1.0 olacak şekilde TAV uygulandı. (Rodent Ventilatör 7025 Hugo Sachs Electronics, Almanya) (Şekil 3-5). Ardından sağ torakotomi ile toraksa girildi ve sağ akciğerin atelektazik olduğu doğrulandı. Deneklerin sağ alt lobları doku ve laboratuvar örneklemeleri için alındı. TAV sonunda örnekleme işlemlerinin tamamlanmasının ardından sol ana bronşta bulunan intraket karına üzerine çekilerek ÇAV'na geçildi ve tidal volüm 8 mL/kg, solunum frekansı 60/dk ve FiO₂:1.0 olacak şekilde 30 dakika boyunca ÇAV'na devam edildi ve geri kalan sağ akciğer dokusu örnekleme için alındı.

Melatonin grubundaki denekler için yukarıda anlatılan prosedüre ek olarak işlemiden 15 dakika önce 10 mL/kg melatonin (Melatonin, Sigma Chemical Co, USA) intraperitoneal olarak verildi. Çalışma sonunda tüm denekler yüksek doz anestezi verilerek sakrifiye edildi.

Alınan doku örneklerinin bir kısmı %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde saklandı ve bir kısmı da önce sıvı azot içerisinde dondurulduktan sonra - 80 derecede uzun dönem muhafaza edildiler.

Alınan doku örneklerinden MDA, SOD, TNF- α çalışıldı, hemotoksilen-eozilen boyama ile doku mikroskobisi yapıldı.



Şekil 4: Denedeyde kullanılan Rodent Ventilator 7025 Hugo Sachs Electronics ventilatoru

3.2. Biyokimyasal Analizler

Alinan doku örneklerinden SOD (Superoxide Dismutase Assay Kit - Item No:706002 - Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A), MDA (TBARS Assay Kit - Item No:10009055 - Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A) ve TNF- α (RAT TNF- α ELISA KIT - KRC3011 - Invitrogen Corporation 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012, U.S.A) çalışıldı. Doku örnekleri tartıldıktan sonra üretici firma tarafından verilen talimatlara uygun olarak hazırlandı ve ölçümler yapıldı. Sonuçlar mg doku başına olarak değerlendirildi.

3.3. Akciğer Dokularının Histopatolojik İncelenmesi

%10'luk formaldehit solüsyonunda ayrı ayrı tespit edilmiş olan sıçan akciğer dokuları rutin takip işlemlerinden sonra parafine gömülerek bloklandı,

ardından 4 mikrometrelik kesitler yapılarak hemotoksilen eosin ile boyandı. Boyama işleminin ardından kesitler grupların dağılımı ile ilgili bilgisi olmayan tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Her örnek için en az iki farklı kesit incelendi. Akciğerlerde oluşan hasar 10x, 20x ve 40x büyütmelemlerle, alveolar konjesyon, PMNL infiltrasyonu, lenfosit infiltrasyonu, intraalveoler kanama varlığı ve miktarına göre skorlandı.

Skorlama sisteminde:

0: Değişiklik yok

1: Fokal minimal değişiklik

2: Multifokal orta derecede değişiklik

3: Multifokal ileri derecede değişiklik olarak kabul edildi.

3.4 İstatiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. İstatistiksel analizin yapılmasında Minitap 16 ve IBM SPSS 21 paket programları ek olarak da Student's t test kullanılmıştır. Gruplar ve işlemler arası karşılaştırmalar tek faktör tekrarlı 2 yönlü varyans analizi (Two way ANOVA one factor repetition) ile yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Analiz

SOD Düzeyleri

Gruplar TAV sonu ve ÇAV sonu değerleri ile kendi içlerinde değerlendirildiğinde; Kontrol grubunda, ÇAV sonunda SOD değerlerinde azalma görülmektedir. Bu azalma TAV sonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$) Melatonin grubunda, ÇAV sonunda SOD değerlerinde azalma görülmektedir. Bu azalma TAV sonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$)

Kontrol grubu ve Melatonin grubu TAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Melatonin grubunda TAV sonu SOD düzeyleri kontrol grubu TAV sonu SOD düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu. ($p<0,01$)

Kontrol grubu ve Melatonin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında Melatonin grubunda ÇAV sonu SOD düzeylerinde yükselme görülmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p>0,05$) (Tablo 3)

Tablo 3. SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

SOD	TAV Sonu (60. dakika)	ÇAV Sonu (90. dakika)	
Kontrol	0,6123 ±0,20	0,4077 ±0,13	p<0,05
Melatonin	1,3342 ±0,67	0,6148 ±0,37	p<0,05
	p<0,01	p>0,05	

MDA Düzeyleri

Gruplar TAV sonu ve ÇAV sonu değerleri ile kendi içlerinde değerlendirildiğinde; Kontrol grubunda, ÇAV sonunda MDA değerlerinde azalma görülmektedir. Bu azalma TAV sonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. ($p<0,01$)

Melatonin grubunda, ÇAV sonunda MDA değerlerinde azalma görülmektedir. Bu azalma TAV sonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ve Melatonin grubu TAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Melatonin grubunda TAV sonu MDA düzeyleri kontrol grubu TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu. ($p<0,01$)

Kontrol grubu ve Melatonin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında Melatonin grubunda ÇAV sonu MDA düzeylerinde düşüş görülmektedir ve istatistiksel olarak da anlamlıdır. ($p<0,01$) (Tablo 4)

Tablo 4. MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

MDA	TAV Sonu (60. dakika)	ÇAV Sonu (90. dakika)	
Kontrol	5,43 ±1,11	3,82 ± 0,85	p<0,01
Melatonin	3,05 ±1,78	1,80 ±0,81	p>0,05
	p<0,01	p<0,01	

TNF- α Düzeyleri

Gruplar TAV sonu ve ÇAV sonu değerleri ile kendi içlerinde değerlendirildiğinde; Kontrol grubunda, ÇAV sonunda TNF- α değerlerinde azalma görülmektedir. Ancak TAV sonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p>0,05$)

Melatonin grubunda, ÇAV sonunda TNF- α değerlerinde azalma görülmektedir. Bu azalma TAV sonu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ve Melatonin grubu TAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Melatonin grubunda TAV sonu TNF- α düzeyleri kontrol grubu TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p<0,05$)

Kontrol grubu ve Melatonin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında Melatonin grubunda ÇAV sonu TNF- α düzeylerinde

düşme görülmektedir ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. ($p<0,001$) (Tablo 5)

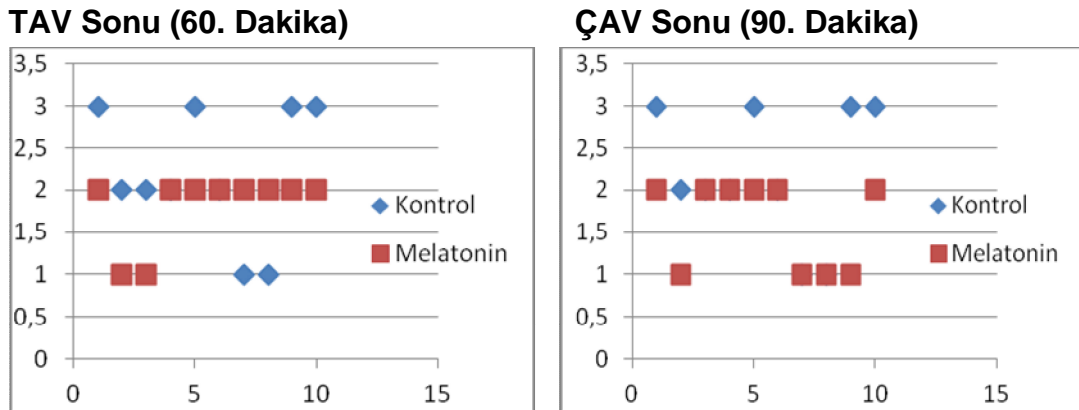
Tablo 5. TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri

TNF- α	TAV Sonu (60. dakika)	ÇAV Sonu (90. dakika)	
Kontrol	56,08 \pm 21,31	47,17 \pm 15,01	p>0,05
Melatonin	24,53 \pm 6,05	21,82 \pm 7,20	p>0,05
	p<0,05	p<0,001	

4.2. Histopatolojik İnceleme

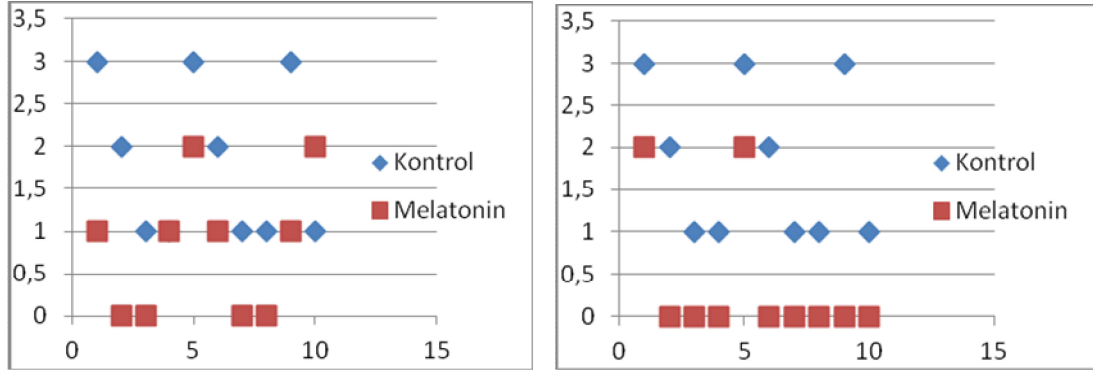
Bütün akciğer doku örnekleri alveolar konjesyon, PMNL infiltrasyonu, lenfosit infiltrasyonu, intraalveoler kanama varlığı ve miktarına göre değerlendirildi.

Alveoler konjesyon için yapılan değerlendirmede melatonin verilen grupta deney sonunda konjesyonun daha az olduğu izlendi ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. ($p<0,001$) (Şekil 5) (Resim 1,2)

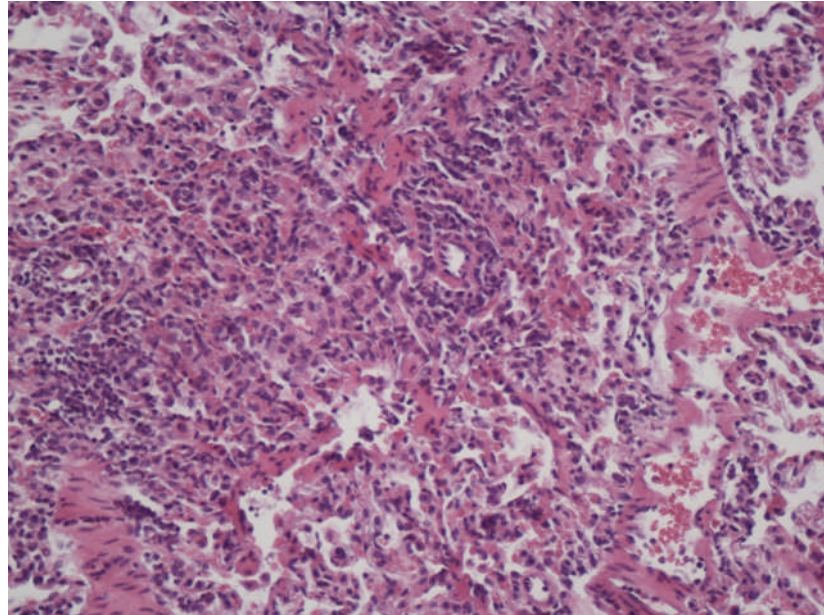


Şekil 5. Kontrol ve melatonin grubunun 60 ve 90. dakikalardaki alveoler konjesyon karşılaştırmalı grafikleri

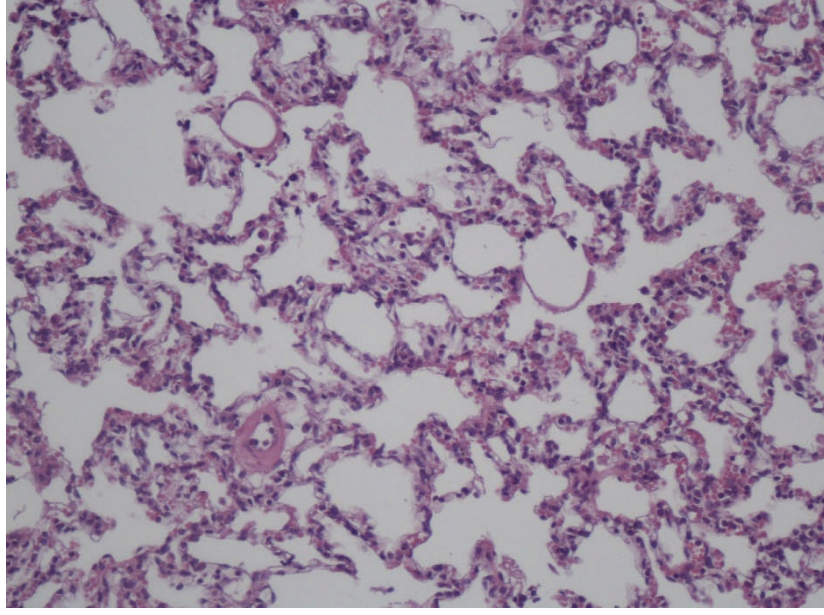
Örnekler PMNL infiltrasyonu açısından incelendiğinde hem TAV hem de ÇAV sonrasında melatonin grubunda PMNL infiltrasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber azaldığı izlendi. (Şekil 6) (Resim 1,2)



Şekil 8. Kontrol ve melatonin grubunun 60 ve 90. dakikalardaki intra alveolar kanama karşılaştırmalı grafikleri



Şekil 9. TAV grubunda akciğer parankiminde alveol içinde kanama, alveolar duvarda konjesyon ile alveol lümeninde ve intersitisyel alanda polimorf nüveli lökosit ve lenfositlerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu (H&Ex20).



Şekil 10. Melatonin grubunda alveol duvarında minimal derecede konjesyon ile nadir lenfosit infiltrasyonu (H&Ex20).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda antioksidan etkinliği kanıtlanmış melatoninin, sıçanlarda TAV sonrasında oluşan akciğer hasarı üzerine koruyucu etkisini araştırdık. Bu çalışma için sıçanlara 60 dakikalık TAV sonrasında 30 dakikalık ÇAV uygulandı, bu süreler ortalama göğüs cerrahisi ameliyat süreleri göz önünde bulundurularak alındı. Deney süresince ve sonunda akciğer doku örnekleri alınarak biyokimyasal ve histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Alınan doku örneklerinin biyokimyasal analizinde, SOD düzeylerinin TAV sonrasında melatonin verilen grupta anlamlı şekilde (Kontrol: $0,6123 \pm 0,20$; Melatonin: $1,3342 \pm 0,67$, $p < 0,01$) yüksek olduğu saptandı. MDA düzeyleri ölçüldüğünde, hem TAV sonu (Kontrol: $5,43 \pm 1,11$; Melatonin: $3,05 \pm 1,78$, $p < 0,01$), hem de ÇAV sonunda (Kontrol: $3,82 \pm 0,85$; Melatonin: $1,80 \pm 0,81$, $p < 0,01$) anlamlı düşüş olduğu görüldü. TNF- α düzeylerinde de TAV (Kontrol: $56,08 \pm 21,31$; Melatonin: $24,53 \pm 6,05$, $P < 0,05$) ve ÇAV (Kontrol: $47,17 \pm 15,01$; Melatonin: $21,82 \pm 7,20$, $p < 0,001$) sonrasında anlamlı düşüş izlendi. Histopatolojik incelemede alveoler konjesyonun melatonin verilen grupta kontrol grubuna göre daha az olduğu izlendi ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p < 0,001$). PMNL, lenfosit infiltrasyonu ve intraalveoler kanama miktarının melatonin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha az olduğu görüldü.

TAV günümüzde toraks cerrahisinde rutin kullanılan ventilasyon yöntemidir. TAV sırasında ve sonrasında karşılaşılan sorunlar ve bunların çözüm yöntemleri ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur.

Melatonin lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif hasarı engelleyen bir hormondur (98,99). Antioksidan etkisini 2 yolla gösterir; ilki reseptörden bağımsız olarak toksik oksijen ve nitrojen bazlı reaktanlara elektron sağlaması, ikincisi ise reseptör bağımlı SOD miktarını artırıcı etkisidir (104,105,106).

MDA oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun bir ürünüdür ve oksidatif stres tayininde kullanılan bir moleküldür (18,20,72).

Huang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada farelerde respiratuar sinsisyal virüs (RSV) ile akciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulmuştur. Fareler 5 gruba ayrılmış 1. Grup kontrol grubu olarak alınmış, bu gruba herhangi bir şey verilmemiş. 2. Gruba sadece 3 gün boyunca günde 2 kez 5 mg/kg melatonin verilmiş. 3. Gruba saflaştırılmış RSV suşu verilmiş 4. Gruba RSV ve öncesinde yine 3 gün boyunca günde iki kez 5mg/kg melatonin verilmiş 5. Gruba ise RSV virüsü ve öncesinde melatonin yerine aynı miktarda plasebo verilmiş. Daha sonra 10'ar fareden oluşan gruplardan 24, 48 ve 96 saat sonra analizler için doku örnekleri alınmış. Sadece RSV virüsü verilen fare grubu kontrol fare grubu ile karşılaştırıldığında 3 farklı zamanda da oksidatif stres göstergesi olan MDA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiş. Bununla beraber RSV ile enfekte edilmeden önce melatonin verilen farelerdeki MDA değerlerinin enfekte edilmemiş olan kontrol grubundaki farelerin değerlerine yakın olduğu tespit edilerek melatoninin akciğerleri oksidatif hasardan koruduğu sonucuna varılmış (19).

Başka bir çalışmada İnci ve ark. sıçanlarda akciğer transplantasyonu sonrası oluşan iskemi reperfüzyon hasarında melatoninin koruyucu etkisini araştırmışlar. Bu çalışma sol akciğer transplantasyonu yapılan 10'ar sıçandan oluşan donör ve alıcı grupları ile yapılmış. Kontrol grubundaki sıçanlara donörlerden alınan akciğerler 18 saatlik soğuk (4°C) iskemiden sonra nakledilmiş. Melatonin grubundaki sıçanlara da aynı prosedür uygulanmış. Bu gruptaki sıçanlara ek olarak akciğer alımı ve naklinden 10'ar dakika önce 10mg/kg dozunda intraperitoneal melatonin enjekte edilmiş. Deney sonunda ıslak akciğerden alınan örnekler incelendiğinde MDA seviyelerinin melatonin verilen grupta anlamlı şekilde (melatonin grubu:0,65±0,3, kontrol grubu:1,63±0,8, p:0,032) düşük olduğu görülmüş ve işlem öncesi donör ve alıcıya verilen melatoninin, transplantasyon sonrası oluşan iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu sonucuna varmışlar (118).

Şener ve ark.'nın yaptığı çalışmada 90 °C lik su ile termal hasar oluşturulmuş sıçanlarda; akciğer, karaciğer ve bağırsaklarda oluşan oksidatif hasar üzerine melatoninin koruyucu etkisi araştırılmış. Altışar sıçandan

oluşan 5 grup oluşturulmuş. 1. grupta sadece termal hasar oluşturulmuş ve daha sonra 3. saatte doku örnekleri alınmış. 2. grupta termal hasar sonrası 24. saatte doku örnekleri alınmış. 3. grupta termal hasar oluşturulduktan hemen sonra 10 mg/kg dozunda intraperitoneal melatonin verilmiş ve 3. saatte doku örnekleri alınmış. 4. grupta termal hasar sonrası hemen ve ek olarak da 8.,16. saatlerde aynı melatonin dozu tekrarlanmış, 24. saatte de doku örnekleri alınmış. 5. grupta herhangi bir termal hasar oluşturulmamış ve kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Deney sonrasında alınan doku örneklerinden çalışılan MDA sonuçlarına göre termal hasar tüm dokularda 24. saatte oksidatif hasar oluşturmuş ve melatonin ile tedavi edilen grupta MDA seviyelerinde anlamlı düşüş olduğu saptanmış ve dolayısı ile oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiş (119).

Tekinbaş ve ark.'nın yaptığı başka çalışmada sıçanlarda 1,2 ve 3 saatlik TAV ve arkasından 2 saatlik ÇAV uygulanmış. Deney sonrasında oluşan akciğer hasarının TAV süresi uzadıkça arttığı, doku MDA seviyeleri ve histopatolojik inceleme ile gösterilmiştir (120).

Misthos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 212 hasta prospektif olarak akciğer reekspansiyon-reperfüzyon hasarı açısından incelenmiş. Cerrahi işlem uygulanan hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif plazma MDA seviyeleri ölçülmüş. Çalışma için 6 grup oluşturulmuş. 1. Gruba TAV uygulanmadan lobektomi yapılmış, 2. Gruba TAV ile lobektomi yapılmış, 3,4,5. gruplara sırası ile 60,90,120 dakikalık TAV ile lobektomi yapılmış, 6. grubu ise hastalısız işlem yapılmayan normal kişiler oluşturmuş. 3,4,5. gruptaki hastalar diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, reekspansiyon sonrası ve 12 saat sonrasında MDA seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı izlenmiş ($p<0,001$). Bu artış miktarı TAV süresi ile korele bulunmuş. Kanseri akciğer parankiminin çıkarılması özellikle de pnömonektomi geçiren hastalarda MDA seviyelerinde anlamlı düşüşe yol açmış. Sonuç olarak akciğer reekspansiyonunun ciddi oksidatif strese neden olduğu, oluşan SOR miktarının TAV süresi ile ilişkili olduğu, akciğer kanserli olguların normal popülasyondan daha fazla SOR ürettiği, tümör dokusunun çıkarılmasının organizmadaki serbest oksidatif yükü azalttığı, mekanik ventilasyon ve

cerrahi travmanın zayıf SOR üreticisi olduğu, manüple edilen akciğer dokusunda SOR kaynağı olduğu ve bunun sadece intraoperatif değil ameliyattan saatler sonra da olduğu sonuçlarına varılmıştır (9).

Licker ve ark.'nın yaptığı çalışmada, retrospektif vaka serilerinde 100 dakikadan fazla süren TAV in ameliyat sonrası akciğer hasarı ile ilişkili olduğu görülmüştür (121).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak melatonin verilen grupta ölçülen MDA değerleri incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla değerlerin hem TAV sonu, hem de ÇAV sonunda anlamlı şekilde düştüğü görüldü (60. Dakika kontrol MDA=5,4364, melatonin MDA=3,0502, $p<0,01$); (90. Dakika kontrol MDA=3,8246, melatonin MDA=1,8061 $p<0,01$).

Melatonin verilen gruptaki deneklerin akciğerlerinden alınan örneklerde kontrol grubuna göre daha düşük MDA değerleri ölçülmesi, melatoninin TAV sırasında ve sonrasında oluşan doku hasarına karşı koruyucu etki gösterdiğini göstermektedir. ÇAV sonrası ölçülen MDA değerleri, hem kontrol hem de melatonin grubunda TAV sonrası değerlerinden daha düşük bulundu. Bu bulgular çift akciğer ventilasyonuna geçişle beraber oluşması beklenen reekspansiyon-reperfüzyona bağlı hasar ile tam olarak örtüşmemektedir. TAV sırasında akciğerlerdeki kan akımı hipoksi nedeni ile %50 kadar azalmaktadır (8). Bu sırada bronşial arter ve %50 lik pulmoner arter aracılıklı kan akımı devam etmektedir. Bununla beraber HPV'nin iki fazı olduğu bilinmektedir. İlki hipoksiden sonra ilk 30 dakikada başlayan erken faz, diğeri ise maksimal etkisine 2. saatin sonunda ulaşan yavaş başlangıç fazıdır (32). Çalışmamızdaki 60 dakikalık TAV sırasında oluşan semi-iskemik period sonunda beklenen reperfüzyon hasarının da bu bilgilere paralel olarak klasik iskemiden az olması beklenebilir. Bütün bu bilgiler çalışmamızdaki ÇAV sonrası MDA değerlerinin TAV sonrası ile karşılaştırıldığında neden artmadığını açıklamaktadır.

SOD; katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve sitokrom oksidaz gibi hücre içinde yer alan enzimatik antioksidanlardandır ve süperoksidin hidrojen

peroksid'e dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. Elektron transport zincirinde oksijenin suya indirgenmesine kadar olan ara reaksiyonlarda rol alır (71).

Melatoninin SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan maddelerin aktivasyonunda rolü olduğu bilinmektedir (15,16).

Yukarıda bahsettiğimiz Huang ve ark.'nın farelerde RSV ile oluşturdukları oksidatif hasar deneyinde SOD değerleri RSV ile enfekte edilen hayvanlarda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Bununla beraber RSV ile enfekte edilmeden önce melatonin verilen grupta SOD değerlerinde belirgin yükselme saptanmıştır (19).

Zhang ve ark. sıçanlarda fosgen'e bağlı akciğer hasarında melatoninin antioksidan etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 50 tane sıçan randomize olarak fosgene maruziyet grubu ve kontrol grubuna bölünmüşler, melatonin, fosgene 8,33 mg/l 5 dakika maruz bırakılan sıçanlarda maruziyetten 1 saat sonra 10 mg/kg dozunda verilmiş ve fareler deneyden 6 saat sonra sakrifiye edilerek doku örnekleri incelenmiştir. İnceleme sonucunda melatonin verilen grupta SOD aktivitesinde belirgin yükselme saptanmıştır ($p< 0,01$) (122).

El-Sokkary ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 3 gruba ayrılmış olan sıçanlardan bir gruba 30 gün boyunca 0,5 mg/kg dozunda nikotin verilmiş, diğer bir gruba nikotin ile beraber günlük 10 mg/kg dozunda melatonin verilmiş. Sadece nikotin verilen sıçanların akciğer ve karaciğerden alınan doku örneklerinden çalışılan SOD değerleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş. Melatonin ile tedavi edilen sıçanların akciğer dokusundaki SOD miktarının %73,2 oranında arttığı tespit edilmiş (123).

Bizim çalışmamızda melatonin literatürdeki verilere paralel olarak akciğer dokusundan çalışılan SOD değerlerinde bir yükselme oluşturmuştur. Bu yükselme özellikle TAV uygulanan periyod sonunda daha belirgin olarak tespit edilmiştir (kontrol grubu SOD=0,6123, melatonin grubu SOD=1,3342 $p<0,01$). Takip eden ÇAV sonrasında da melatonin grubu SOD değerleri ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (kontrol grubu SOD=0,4077, melatonin grubu SOD=0,6148, $p>0,05$). Çalışma sonunda hem melatonin hem de kontrol grubunda SOD değerleri TAV sonrası değerlerine

göre anlamlı şekilde düşüş göstermiştir. ÇAV sonundaki bu düşüşün, reekpanse-reperfüze olan akciğerde oluşması beklenen oksidatif hasara bağlı SOD tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (19,20,63,64,67).

TNF- α inflamasyon sırasında mononükleer fagositlerden ve T lenfositlerden sentezlenip, salgılanan bir moleküldür dolayısı ile doku enflamasyonunun bir göstergesidir. Mekanik ventilasyon sonucu oluşan akciğer hasarında yükseldiği bilinmektedir (124).

Leite ve ark.'nın yaptığı çalışmada sıçanlara 1 ve 3 saatlik TAV sonrası 1 saatlik reekspansiyon uygulanmış, diğer iki gruba sadece 1 ve 3 saatlik TAV uygulanmış, kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmamış. Deney sonrasında TAV+1 saatlik reekspansiyon uygulanan sıçanlardan alınan örneklerdeki TNF- α değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiş (69).

Gitto ve ark.'nın yaptığı çalışmada respiratuar distres sendromu olan 110 yenidoğan hastası çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastalardan 55 tanesine melatonin tedavisi verilmiş, diğer 55'ine ise plasebo verilmiş. Melatonin tedavisi 10 mg/kg dozunda olmak üzere 10 kez tekrarlanmış. Çalışma sonunda yenidoğanların trakeobronşial aspiratlarından IL-6, IL-8 ve TNF- α değerleri çalışılmıştır. Melatonin verilen gruptaki TNF- α değerlerinin 0 ve 24. saatlerde yapılan ölçümlerde kontrol grubuna göre çok fark göstermediği ancak 72. saat ve 7. günde yapılan ölçümlerde anlamlı şekilde düştüğü gözlenmiş (125).

Carillo-Vico ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada 10'ar fareden oluşan 3 grup oluşturulmuş. 1. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmamış, 2. grupta 0,75 mg dozunda Salmonella Enteridis'den elde edilen lipopolisakkarit (LPS) ile septik şok oluşturulmuş 3. Grupta LPS+melatonin kullanılmış. Melatonin 10 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak LPS enjeksiyonundan 30 dakika önce ve 60 dakika sonra uygulanmış. Deney sonunda peritoneal sıvıdan alınan örneklerde TNF- α değerlerinde melatonin uygulanan grupta sadece LPS verilen gruba göre düşüş saptanmış (17).

Yukarıda deneysel modelinden kısaca bahsettiğimiz Huang ve arkadaşlarının yaptığı RSV ile akciğer hasarı oluşturulan fareler ile ilgili

çalışmada aynı zamanda TNF- α değerleri de çalışılmıştır. Melatonin+RSV verilen gruptaki TNF- α değerlerinin RSV grubu ile kıyaslandığında anlamlı şekilde düştüğü tespit edilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda TNF- α değerlerine bakıldığında melatonin grubunda TAV ve ÇAV sonrası yapılan ölçümlerde, kontrol grubuna göre daha düşük değerler saptanmıştır. Bu bulgular literatürde incelediğimiz verilerle de örtüşmektedir. Melatonin verilen grupta TNF- α değerlerinin kontrol grubuna göre düşük bulunması, melatoninin TAV sonrası akciğerde oluşan inflamasyon üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Deneyimizdeki histopatolojik incelemede dokular alveoler konjesyon, PMNL infiltrasyonu, lökosit infiltrasyonu ve intraalveoler kanama açısından incelenmiştir.

Tekinbaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada sıçanlardan alınan doku örnekleri incelendiğinde özellikle 3 saat TAV uygulanan grupta alveollerde ciddi interstisyel ödem, belirgin lökosit infiltrasyonu ve intra-alveoler hemoraji saptanmıştır. TAV süresi arttıkça oluşan doku hasarının da arttığı gözlenmiştir (120).

Bir başka çalışmada Pedreira ve ark'ı farelerde düşük ve yüksek basınçlı iki farklı ventilasyon stratejisi uygulamışlar ve melatoninin ventilasyon sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine etkilerini araştırmışlar. Bu çalışmada kontrol grubundaki farelere mekanik ventilasyon uygulanmamış, 16 şar fareden oluşan ventilasyon grupları oluşturulmuş. Hem düşük (PIP (peak inspratory pressure) 15 cmH₂O) hem de yüksek basınç (PIP 25 cmH₂O) ile ventile edilecek fare gruplarının yarısına ventilasyondan 30 dakika önce 10 mg/kg dozunda melatonin intraperitoneal olarak verilmiş. 2 saat boyunca ventilasyon uygulandıktan sonra farelerden doku ve kan örnekleri alınmış. Dokular histopatolojik olarak incelendiğinde özellikle yüksek basınç ile ventile edilen fare gruplarında akciğer hasarının fazla olduğu ve bu grup içinde melatoninin akciğer ödemi ve doku hasarını azalttığı tespit edilmiş (18).

Deneyimizdeki histopatolojik incelemeye baktığımızda alveoler konjesyon miktarı melatonin grubunda, kontrol grubuna göre deney sonunda

anlamli derecede d bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda alveoler konjesyon miktarı çift akciğer ventilasyonu sonrası alınan örneklerde TAV sonrası örneklere göre bir miktar fazla bulundu. Melatonin grubunda ise TAV sonrası alveoler konjesyon değerleri reekspansiyon periyodu sonrası değerlerinden daha yüksek olarak tespit edildi. Melatoninin deney sonunda kontrol grubuna göre alveoler konjesyonu istatistiksel olarak da anlamlı şekilde dmesi TAV uygulanan sıçanlarda koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda melatonin verilen grupta reekspansiyon sonrası alveoler konjesyon bulgularının daha az olması melatoninin reekspansiyona bağlı alveoler konjesyonu da azalttığını göstermiştir. Bu bulgu TNF- α değerleri ile de uyumludur.

Örnekler PMNL, lenfosit infiltrasyonu, intraalveoler kanama açısından değerlendirildiğinde, deney sonunda alınan örneklerde melatonin verilen grupta kontrol grubuna göre gerileme olduğu gözlendi. Her iki grupta da reekspansiyon sonrası bulguların, TAV sonrası alınan örneklerle karşılaştırıldığında gerilediği gözlendi. Bulgulardaki gerileme oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular 60 dakikalık TAV sonrasında 30 dakikalık reekspansiyonun belirgin histopatolojik değişiklik yaratmadığını göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu deneysel çalışmada melatoninin TAV uygulanan sıçanlarda kollabe olan akciğer dokusu üzerinde oluşan doku hasarını azalttığı saptanmıştır.

Tüm bu bulgularla birlikte 60 dakikalık TAV ve sonrasında 30 dakikalık ÇAV'nun güvenli bir yöntem olduğunu söylemek mümkündür. Ayrıca deneyimizde kullandığımız melatoninin TAV sonrası doku üzerindeki oksidatif stres ve inflamasyonla ilgili biyokimyasal değerleri ve histopatolojik bulguları azalttığı görülmüştür. Bu sebeple özellikle kanser hastaları başta olmak üzere doku oksidatif ve inflamatuvar hasar potansiyeli yüksek olan hastalarda bunun yanında cerrahi işlem süresinin uzun olmasını beklediğimiz komplike vakalarda preoperatif melatonin kullanımı postoperatif akciğer hasarını azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Pearson FG, Fell SC., Lerut TE.M.R.. History and development of general thoracic surgery. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut A E.M.R., Luketich JD, Rice TW (eds). Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008: 3-8
2. Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Roelofs JJ, Juffermans NP, Schultz MJ. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. Crit Care 2009;13:403-11
3. Tobin MJ. Principles of mechanical ventilation. In: Fishman AP. with Elias JA., Fishman JA., Grippi MA., Senior RM. and Pack AI. (eds). Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill, 2008: 2675-2689
4. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. Crit Care Med 2010;38(10):539-48
5. Karzai W, Schwarzkopf K. Hypoxemia during one-lung ventilation. Anesthesiology 2009;110:1402-11
6. Kozaian A, Schilling T, Röcken C, Breitling C, Hachenberg T, Hedenstierna G. Increased alveolar damage after mechanical ventilation in a porcine model of thoracic surgery. J Cardiothorac and Vasc Anesth. 2010;24:617-23
7. Schilling T, Kozaian A, Huth C, Bühling F, Kretzschmar M, Welte T, Hachenberg T. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. Anesth and Analg 2005;101:957-9
8. Nakamura M, Fujishima S, Sawafuji M, Ishizaka A, Oguma T, Soejima K, Matsubara H, Tasaka S, Kikuchi K, Kobayashi K, Ikeda E, Sadick M, Hebert CA, Aikawa N, Kanazawa M, Yamaguchi K. Importance of interleukin-8 in the development of reexpansion lung injury in rabbits. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161:1030-6.

9. Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, Kakaris S, Sepsas E, Athanassiadi K, Theodorou D, Skottis I. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2005 ;27(3):379-82
10. Syrkina O, Jafari B, Hales CA, Quinn DA. Oxidant stress mediates inflammation and apoptosis in ventilator-induced lung injury. *Respirology* 2008;13:333-340
11. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochemical Pharmacology* 2010;15:1844-1852
12. Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, Tan D-X, Chen LD, , Manchester LC, Barlow-Waden LR. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1994;17:419-20
13. Poeggeler B, Reiter RJ, Hardeland R, Tan DX, Barlow-Walden LR. Melatonin and structurally related endogenous indoles act as potent electron donors and radical scavengers in vitro. *Redox Rep* 1996;2:179–84.
14. Zavodnik IB, Domanski AV, Lapshina EA, Bryszewska M, Reiter RJ. Melatonin directly scavenges free radicals generated in red blood cells and a cell-free system: chemiluminescence measurements and theoretical calculations. *Life Sci* 2006;79:391–400.
15. Bharti VK, Srivastava RS. Pineal proteins upregulate specific antioxidant defense systems in the brain. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:88–92.
16. Hardeland R. Neuroprotection by radical avoidance: search for suitable agents. *Molecules* 2009;14:5054–102.
17. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Naji L, Fernández-Santos JM, Martín-Lacave I, Guerrero JM, Calvo JR. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J Pineal Res* 2005 ;39(4):400-408
18. Pedreira PR, García-Prieto E, Parra D, Astudillo A, Díaz E, Taboada F, Albaiceta GM. Effects of melatonin in an experimental model of

- ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;295:820–827
19. Huang SH, Cao XJ, Liu W, Shi XY, Wei W. Inhibitory effect of melatonin on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. *J Pineal Res.* 2010;48(2):109-116
 20. Brodsky JB. The evolution of thoracic anesthesia. *Thorac Surg Clin* 2005;15:1–10
 21. Brodsky JB, Lemmens H. J. M. The history of anesthesia for thoracic surgery. *Minerva Anestesiol* 2007 October;73(10):513-24
 22. Neustein SM, Eisenkraft JB, Cohen E. Chapter 40 Anesthesia for thoracic surgery. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al., editors. *Clinical anesthesia*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2009. pp. 1032–1072
 23. Dere K, Orhan ME, Cosar A, Özkan S, Dağlı G. Sağ ve sol torakotominin kardiyak outputa etkisinin noninvaziv olarak karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Derg* 2009;51:21-6
 24. Watanabe S, Noguchi E, Yamada N, et al: Sequential changes of arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2000; 90:28
 25. Bardoczky G, Szegedi L, Capello M, et al: Two-lung and one-lung ventilation in COPD patients: The effects of position and FiO₂. *Anesth Analg* 2000; 90:35
 26. Katz Y, Zisman E, Isserles SA, Rozenberg B: Left, but not right, one-lung ventilation causes hypoxemia during endoscopic transthoracic sympathectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:207–9
 27. Moudgil, Rohit, Evangelos D. Michelakis, and Stephen L. Archer. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 98: 390–403, 2005
 28. Shirai M, Ninomiya I, Sada K. Constrictor response of small pulmonary arteries to acute pulmonary hypertension during left atrial pressure elevation. *Jap J Physiol* 1991; 41:129-142

29. Hall SM, Hislop AA, Pierce CM, Haworth SG. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries formation and smooth muscle maturation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23:194-203
30. Srivastava D, Olson EN. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 2000; 407:221-226
31. Benumof JL. Conventional and differential lung management of one-lung ventilation. In: Benumof JL (ed). *Anesthesia for Thoracic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995; 406-431
32. Dorrington KL, Clar C, Young JD, et al: Time course of the human response pulmonary vascular response to 8 hours of isocapnic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997; 273:H1126
33. Ward JP, Aaronson PI. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction: can anyone be right? *Respir Physiol* 1999; 115: 261-71
34. Lennon PE, Murray PA: Attenuated hypoxic pulmonary vasoconstriction during isoflurane anesthesia is abolished by cyclooxygenase inhibition in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1996; 84:404
35. Marshall B, Clarke WR, Costarino AT, et al: The dose response relationship for hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Physiol* 1994; 96:231
36. Katayama Y, Higenbottam TW, Diaz de Atauri MJ, et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52: 120-4
37. Bindslev L, Jolin A, Hedenstierna G, Baehrendtz S, and Santesson J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: effect of repeated hypoxic challenges during anesthesia. *Anesthesiology* 62: 621–625, 1985
38. Michelakis ED, Reeve HL, Huang JM, et al. Potassium channel diversity in vascular smooth muscle cells. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 889-97

39. Archer SL. Diversity of phenotype and function of vascular smooth muscle cells. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 524-9
40. Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al. Circulating endothelin-1 concentrations in acute respiratory failure. *Chest* 1993; 104: 476-80
41. Chen SJ, Chen YF, Opgenorth TJ, et al. The orally active nonpeptide endothelin A-receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia-induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in Sprague Dawley rats. *J Cardiovasc Pharm* 1997; 29: 713-25
42. Filep JG. Endothelin peptides: Biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci* 1993; 52: 119-33
43. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Anesthesia for thoracic surgery. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP (eds). *Clinical Anesthesiology*. 3th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2002; 525-551
44. Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiol Clin*. 2008 ;26(2):241-72
45. Karen MM, Jean SB, Javier HC, Peter DS. Anesthesia for general thoracic surgery. In: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD, Rice TW (eds). *Pearson's thoracic & esophageal surgery*. Philadelphia: Elsevier, 2008:39-67
46. Nagendran J, Stewart K, Hoskinson M, Archer SL. An anesthesiologist's guide to hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications for managing singlelung anesthesia and atelectasis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 34-43
47. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, et al. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007; 98: 539-544
48. Hedenstierna G. Pulmonary perfusion during anesthesia and mechanical ventilation. *Minerva Anesthesiol* 2005;71: 319-324

49. Williams EA, Quinlan GJ, Anning PB, et al. Lung injury following pulmonary resection in the isolated, blood-perfused rat lung. *Eur Respir J* 1999; 14: 745-750
50. Lu YT, Hellewell PG, Evans TW. Ischemia–reperfusion lung injury: contribution of ischemia, neutrophils and hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1997; 273:L46-L54
51. Messent M, Griffiths MJ, Evans TW. Pulmonary vascular reactivity and ischaemia-reperfusion injury in the rat. *Clin Sci (Colch)* 1993; 85:71-75
52. Mead J, Takishima T, Leith D: Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28:596–608
53. Lachmann B: Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319–321
54. Baudouin, S.V. Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth* 2003;91: 132–142
55. Zeldin RA, Normandin D, Landwig D, Peters RM. Postpneumonectomy pulmonary edema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 43:323-326
56. Dulu A, Pastores SM, Park B, et al. Prevalence and mortality of acute lung injury and ARDS after lung resection. *Chest* 2006;130:73–8
57. Weyker PD, Webb CAJ, Kiamanesh D, Flynn BC, Lung Ischemia Reperfusion Injury: A Bench-to-Bedside Review, *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; 17(1) 28–43, 2012
58. Babiker MA, Obeid HA, Ashong EF. Acute reversible pulmonary ischemia. A cause of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985;24:716-718
59. Templeton AW, Garrotto LJ. Acquired extracardiac causes of pulmonary ischemia. *Dis Chest*. 1967;51:166-171
60. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 2010;25:47-55
61. Nakamura, T., Vollmar, B., Winning, J., Ueda M., Menger, M.D., Schäfers, H.-J.: Heparin and the nonanticoagulant N-acetyl heparin attenuate capillary no-reflow after normothermic ischemia of the lung. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001;72, 1183-1189

62. Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):490-511
63. Yajima K, Kanda T, Tanaka R, Sato Y, Ishikawa T, Kosugi S, Honda T, Hatakeyama K. Reexpansion Pulmonary Edema following Laparoscopy-Assisted Distal Gastrectomy for a Patient with Early Gastric Cancer: A Case Report. *Case Rep Surg*. 2012;2012:863163.
64. Chang CY, Hung MH, Chang HC, Chan KC, Chen HY, Fan SZ, Lin TY. Delayed onset of contralateral pulmonary edema following reexpansion pulmonary edema of a collapsed lung after video-assisted thoracoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2009 Jun;47(2):87-91
65. Sohara Y. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Aug;14(4):205-9
66. M.C. Sivrikoz, B. Tuncozgun, M. Cekmen et al. The role of tissue reperfusion in the reexpansion injury of the lungs *Euro J Cardiothorac Surg*, 22 (2002), pp. 721–727
67. Saito S, Ogawa J, Minamiya Y: Pulmonary reexpansion causes xanthine oxidase-induced apoptosis in rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289:L400-L406
68. Cheng YD, Gao Y, Zhang H, Duan CJ, Zhang CF. Effects of OLV preconditioning and postconditioning on lung injury in thoracotomy. *Asian J Surg*. 2013 Dec 4. pii: S1015-9584
69. Leite CF, Calixto MC, Toro IF, Antunes E, Mussi RK. Characterization of pulmonary and systemic inflammatory responses produced by lung re-expansion after one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Jun;26(3):427-32.
70. Sugasawa Y, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Kugimiya T, Suzuki K, Nagaoka I, Inada E. The effect of one-lung ventilation upon pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth*. 2011 Apr;25(2):170-7
71. Spraycar M. *Stedman's Medical Dictionary* 26'th ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1995:1706

72. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41:1819-28.
73. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11:81-128.
74. Niki E, (1987) : Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chem. Phy. Lipids*, 44: 227-253.
75. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC, (1990) : Estimation of product of lipid peroxidation (Malondy Dialdehyde) in biochemical systems. *Anal. Biochem.*, 16: 259-264.
76. Aggarwal B, Vilcek J (editors). *Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action*. Marcel Dekker, 1992, pp 1-624
77. Reiter RJ. Melatonin. The chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 79: C153–C158, 1991
78. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J AmChemSoc* 1958; 80:2587–2589
79. Fawcett DW. *A Textbook of Histology*, Philadelphia, WB SaundersCo. 1997: 164-5
80. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, Ankara, Güneş Kitabevi LtdŞti.1995: 368-9
81. Arendt J. *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*, London, Chapman&Hall. 1995: 6-49
82. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N.Eng.J.Med.* 1997;336:186-95
83. Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tıp Derg* 2009; 19(3):137-143
84. Rahman MK, Nagatsu T, Sakurai T, Hori S, Abe M, Matsuda M. Effect of pyridoxalphosphate deficiency on aromatic L-amino acid decarboxylase activity with L-DOPA and L-5-hydroxytryptophan as substrates in rats. *Jpn J Pharmacol.* 1982; 32:803-811
85. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998; 2:175-190
86. Şener G. Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi* 14: 112-120, 2010

87. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L, Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochemical Pharmacology* 80 (2010) 1844–1852
88. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endoc Rev* 1991;12:151-80
89. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother* 2006;60:97- 108
90. Reppert S.,Weaver D., Ebisawa T. Cloning and characterization of a mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron* 1994;13:1177–85
91. Becker-Andre´ M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, Andre´ E, Missbach M, Saurat JH, et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. *J BiolChem* 1994;269:28531–4, [Erratum in: *J BiolChem* 1997;272:16707].
92. Wiesenberg I, Missbach M, Kahlen JP, Schra¨der M, Carlberg C. Transcriptional activation of the nuclear receptor RZR alpha by the pineal gland hormone melatonin and identification of CGP 52608 as a synthetic ligand. *Nucleic Acids Res* 1995;23:327–33
93. Carlberg C, Wiesenberg I. The orphan receptor family RZR/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexpected relationship. *J PinealRes* 1995;18: 171–8
94. Huether G. The contribution of extra pineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia* 49: 665–670, 1993
95. Kvetnoy IM. Extrapineal melatonin: Location and role within diffuse Neuroendocrine system. *Histochem J* 31: 1–12, 1999
96. Erlich SS, Apuzzo ML. The pineal gland: anatomy, physiology and clinical significance. *J Neurosurg.* 1985;63;321-341
97. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernandez-Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs* 7: 423–431, 2006

98. Zang LY, Cosma G, Gardner H, Vallyathan V. Scavenging of reactive oxygen species by melatonin. *Biochim Biophys Acta* 1425: 469-477, 1998
99. Longoni B, Salgo MG, Pryor WA, Marchiafava PL. Effects of melatonin on lipid peroxidation induced by oxygen radicals. *Life Sci* 62: 853-859, 1998
100. Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol* 29: 205-209, 1988
101. Kuş İ, Sarsılmaz M. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *T Klin J MedSci* 22: 221-226, 2002
102. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad-spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2002; 2: 181–198
103. Allegra M, Reiter RJ, Tan DX et al. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *Journal of Pineal Research* 2003; 34: 1–10
104. Hardeland R, Balzer I, Poeggeler B, Fuhrberg B, Uría H, Behrmann G et al. On the primary function of melatonin in evolution: mediation of photoperiodic signals in unicells, photooxidation and scavenging of free radicals. *J Pineal Res* 1995; 18:104- 111
105. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Qi W. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys* 2001; 34:237-256
106. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolín I., Herrera F., Martínand V, Reiter R.J, Regulation of antioxidantenzymes: a significant role for melatonin, *Journal of PinealResearch* 2004; 36: 1 1-9
107. Palaoglu O.S., Beskonaklı E., PinealGlandandAging, *TurkishJournal of Geriatrics* 1998; 1: 1 13-18
108. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med* 2009;15:43-50

109. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 44: 175-200, 2009
110. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 917: 376-386, 2000
111. Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther*, 8:354- 360, 2009
112. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9:11-24
113. Hardeland R, Reiter RJ, Poeggeler B, Tan D-X. The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: Antioxidative protection and formation of bioactive substances. *Neurosci Biobehav Rev* 1993, 17: 347-357
114. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ et al. A novel melatonin metabolite, cyclic 3-hydroxymelatonin: a biomarker of melatonin interaction with hydroxyl radicals. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1998; 253: 614–620
115. Reiter RJ. The aging pineal gland and its physiological consequences. *BioEssays* 1992; 14: 169–175
116. Iguchi H, Kato KI, Ibayashi H. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:1025–7
117. Ludemann P, Zwernemann S, Lerchl A. Clearance of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin by hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *J Pineal Res* 2001; 31:222–7
118. Inci I, Inci D, Dutly A, Boehler A, Weder W. Melatonin attenuates posttransplant lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jan;73(1):220-5

119. Sener G, Sehirli AO, Satiroğlu H, Keyer-Uysal M, C Yeğen B. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. *Burns*. 2002 Aug;28(5):419-25
120. Tekinbas C, Ulusoy H, Yulug E, et al. One-lung ventilation: for how long? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:405–10
121. Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003;97:1558–65
122. Zhang L, Shen J, Gan ZY, He DK, Zhong ZY. Protective effect of melatonin in rats with phosgene-induced lung injury. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2012 Nov;30(11):834-8
123. El-Sokkary GH, Cuzzocrea S, Reiter RJ. Effect of chronic nicotine administration on the rat lung and liver: beneficial role of melatonin. *Toxicology*. 2007 Sep 24;239(1-2):60-7
124. Salman D, Finney SJ, Griffiths MJ. Strategies to reduce ventilator-associated lung injury (VALI). *Burns*. 2013 Mar;39(2):200-11
125. Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, Buggé C, Trimarchi G, Barberi I. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2005 Oct;39(3):287-93

