

Ratlarda Mekanik Ventilasyona Bağlı Akciğer Hasarının Önlenmesinde Kafeik Asidin Etkisi

The Effect of Caffeic Acid in the Prevention of Lung Damage Due to Mechanical Ventilation in Rats

Şerife Torun¹, Hatice Toy²

¹ Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Konya

² Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Konya

ÖZET

Amaç: Ventilatörle ilişkili akciğer hasarı (ventilation induced lung injury, VILI), mekanik ventilasyondaki (MV) hastaların tedavisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır. Kafeik asit (KA) immünomodülatör, antiproliferatif, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikte olan bir moleküldür. Bu çalışmada, MV'ye bağlı olarak gelişen VILI'nın önlenmesinde KA'nın etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya alınan ratlar 4 gruba ayrıldı. Grup 1'e (kontrol grubu) fizyolojik volümlerde (9 mL/kg) MV, Grup 2'ye aşırı doz (35 mL/kg) MV, Grup 3'e aşırı doz MV ve 10 µmol/kg KA, Grup 4'e ise aşırı doz MV ve 30 µmol/kg KA uygulandı. Tüm gruplarda akciğer hasarının göstergesi olabilecek değişiklikler histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Grup 2 ratlarda akciğer hasarı göstergelerinde artış tespit edildi ($p<0,01$). Diğer yandan KA uygulanan Grup 3'te Grup 2 örneklerine göre akciğer hasarı bulgularının çok daha düşük şiddette ortaya çıktığı görüldü ($p<0,01$). KA uygulanan Grup 3 ile 4 ratlarda belirlenen akciğer hasarı histopatolojik bulgularının şiddeti arasında ise anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Yüksek tidal volümlerin VILI'ya sebep olduğunu ve KA'nın bunu önlediğini histopatolojik olarak gösterdik.

Anahtar kelimeler: Kafeik asit, mekanik ventilasyon, rat, VILI

ABSTRACT

Aim: entilation induced lung injury (VILI) constitutes a serious problem in the treatment of patients on mechanical ventilation (MV). Caffeic acid (CA) is a molecule with immunomodulating, antiproliferative, antiinflammatory and antioxidant properties. In this study the effect of CA in preventing VILI caused by MV has been investigated.

Materials and Methods: The rats included in the study were divided into four groups. Group 1, designated as the control group, was subjected to physiological volumes (9 ml/kg) of MV; Group 2 was subjected to overdose (35 ml/kg) of MV; Group 3 received an overdose of MV and 10 µmol/kg of CA; and Group 4 received an overdose of MV and 30 10 µmol/kg of Ca. In all four groups the changes indicating lung damage were estimated histopathologically.

Results: An increase in lung damage was observed in Group 2 rats as compared to the control Group 1 ($p<0.01$), whereas much less lung damage was noted in the Group 3 rats as compared to the Group 2 rats ($p<0.01$). There was no statistically significant difference in the severity of histopathologically estimated lung damage between the rats of Group 3 and Group 4.

Conclusion: We have shown through histopathological indices that high tidal volumes of ventilation cause VILI and that CA can prevent these.

Keywords: Caffeic Acid, mechanical ventilation, VILI, rat

GİRİŞ

Mekanik ventilasyonun (MV) akciğerlerde hasar oluşturucu etkilerinin nedenleri ile bunları önlemeye yönelik çalışmalar

her geçen gün artmaktadır. Çok sayıda hayvan çalışması, mekanik ventilasyonun akciğer hasarını başlatmadaki veya var olanı kötüleştirmedeki rolünü göstermiştir.¹⁻⁴ VILI (ventilation induced lung injury) ventilasyon öncesi normal olan ak-

Alındığı tarih: 26 Şubat 2012; Revizyon sonrası alınma: 8 Mayıs 2012; Kabul tarihi: 7 Temmuz 2012

Yazışma adresi (Address for correspondence): Şerife Torun, Yazır Mahallesi Konya; E-posta: serifetor@hotmail.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(2):99-104 doi: 10.5505/solunum.2012.33603

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

ciğerde, mekanik ventilasyonun oluşturduğu hasarı tanımlamakta kullanılır ve MV'ye bağlı akciğer hasarına yönelik çalışmaların odak noktasını oluşturur.⁵ Hayvan çalışmalarında, MV'ye sekonder akciğer hasarının fizyopatolojisi anlaşılmaya çalışılmış ve fizyopatoloji aydınlatıldıkça bu patolojik süreci oluşmadan önlemeye veya oluşan hasarı geri çevirmeye yönelik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır.

Kafeik asit (KA) arıların ürettiği propolis maddesinden elde edilen bir moleküldür. İmmünomodülatör, antiproliferatif, antiviral, antiinflamatuvar, antioksidan, sitostatik, antibakteriyel, antifungal özellikte olan ve son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalar yapılan bir moleküldür. Kafeik asit güçlü bir antioksidandır ve serbest radikallerin oluşumunu engeller.⁶ Çalışmamızda MV'ye bağlı akciğer hasarının önlenmesinde, KA'nın etkili olabileceğini görmeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 40 adet, ortalama ağırlıkları 315-375 gr olan, 4 aylık, sağlıklı erkek Sprague-Dawley ratlar rastgele seçildi. Tüm ratlar çalışma boyunca iklim kontrollü odalarda (sıcaklık 20°C ± 1, nem %50) ve bir kafeste 5 rat olacak şekilde tutuldu. Kafesler polikarbonat malzemeden yapılmış Tip IV standartlarında idi (teciplast marka). Oda havası saatte 15 kez tazelemekteydi. 12/12 fotoperiyotta tutulan ratların yemleri, purina tarafından üretilmekteydi. Yem ve su ad-libitum verildi.

Çalışma Planı

Hayvanlar çalışmadan önce mekanik olarak ventile edilmedi ya da uzun süre anesteziye maruz bırakılmadı. Dört gruba ayrılarak çalışıldı. Her grupta 10 rat vardı (n:10). Ratlara, steril koşullarda, intramüsküler ketamin hidroklorid (30 mg/kg) ve ksilazin hidroklorid 5 mg/kg uygulanarak cerrahi düzeyde anestezi yapıldıktan sonra trakeostomi açıldı ve 3-0 prolene kullanılarak trakeostomi dikildi. Volüm kontrollü küçük hayvan ventilatörü (SAR-830) kullanılarak MV uygulandı ve hayvanlar 75 dakika boyunca monitörize edildi. Solunum sayısı 70/dakika olarak ayarlandı. Grupların sınıflandırılması aşağıdaki özelliklerde yapıldı.

Grup 1 (kontrol grubu): Fizyolojik koşullarda TV 9 ml/kg MV uygulandı (n:10).

Grup 2 (overventile grup): Yüzde 0,9'luk serum fizyolojik infüzyonu (2 ml/kg/saat) verilerek, TV 35 ml/kg MV uygulandı (n: 10).

Grup 3 (overventile + KA grup): Genel anesteziden 30 dakika önce steril koşullarda bir kez intraperitoneal 10 µmol/kg KA verildi. Steril koşullarda intraperitoneal genel anestezi uygulandıktan sonra trakeostomi açılarak 75 dakika süreyle TV 35 ml/kg MV uygulandı (n:10).

Grup 4 (overventile + overKA grup): Genel anesteziden 30 dakika önce steril koşullarda bir kez intraperitoneal 30 µmol/kg KA verildi. Steril koşullarda intraperitoneal genel anestezi uygulandıktan sonra trakeostomi açılarak 75 dakika süreyle TV 35 ml/kg MV uygulandı (n:10).

Mekanik Ventilasyon Protokolü

MV süresince 1 cm/H₂O pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) kullanıldı. FiO₂ %35 olarak ayarlandı. Kan basıncını sürekli ölçmek için karotid artere kateter yerleştirildi. Vücut sıcaklığı "recirculating heating blanket" kullanılarak 37°C'de tutuldu. Kalp hızı ve kalbin elektriksel aktivitesi subkutan yerleştirilen iğne elektrotlar kullanılarak elde edilen EKG aracılığıyla monitörize edildi. Vücut sıvı homeostazisi 2 ml/kg/saat iv elektrolit solüsyonu uygulanmasıyla sürdürüldü. MV süresince idrar çıkışı takibi, hava yolu mukusunun çıkarılması, gözlerin yağlanması, hayvanın döndürülmesi ve bacakların pasif hareketleri yapıldı. Sistolik kan basıncı 95-115 mmHg aralığında tutuldu. Kalp hızı, MV protokolü süresince fizyolojik aralık içinde sürdürüldü. Arteriyel kan basıncı tüm süreç boyunca ölçüldü. Ventilasyon periyodu sona erdiğinde ratlara yüksek doz anestezik madde verilerek ötenazi gerçekleştirildi. Çalışma sona erdiğinde cerrahi olarak batın ve toraks açılarak hayvanın her iki akciğeri çıkarıldı. Önce makroskopik olarak anormallik olup olmadığı (renk değişikliği, kalınlaşma, hemoraji) gözden geçirildi. Sağ akciğer doku histopatolojik inceleme için %10'luk formol içine alındı.

Histopatolojik Değerlendirme

Sağ akciğer üst, orta ve alt kesimlerinden 1 cm boyunda 0,5 cm eninde doku örnekleri alındı. Bu örnekler ototeknikon cihazında takip edilerek parafin blok içine gömüldü. Mikrotom aracılığıyla 5 mikronluk kesitler alındı ve bu kesitler hemotoksilen-eozin (H-E) ile boyanarak ışık mikroskopunda (Nicon microscope ECLİPS E 200W) değerlendirildi ve bu mikroskoba uygun dijital kamera kullanılarak fotoğraflar çekildi. Yapılan histopatolojik incelemede, intraparankimal inflamatuvar infiltrasyon, peribronşiyal inflamatuvar infiltrasyon, alveoler ve bronşiyal lümen içinde makrofajların olup olmaması, intraparankimal hemoraji, vasküler konjesyon ve tromboz, solunum epiteli proliferasyonu, alveoler destrüksiyon ve amfizematöz değişiklikler; 0: değişiklik yok, 1+: minimal, 2+: düşük, 3+: orta, 4+: güçlü ve 6+: oldukça güçlü şekilde skorlandı.^{7,8}

Gruplardan elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 13.0 paket programına girildi. Grupların normal dağılıma uyarlılık analizi için Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı ve varyans homojenliğine bakıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı (p<0,05). İkili karşılaştırma için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uyarlandı. p<0,01 seviyesi anlamlı kabul edildi. Histopatolojik değerler için medyan (minimum, maksimum) değerler kullanıldı.

SONUÇLAR

İnfeksiyon yüzünden çalışmadan çıkarılan deney hayvanı olmadı. Postmortem periton kavitesi ve akciğerlerin görsel incelenmesinde hiçbir anormallik tespit edilmemesi ile bu durum desteklendi. MV'deki hayvanlar araştırma süresince ateşsizdi. MV protokolümüzün homeostazisi sürdürmede başarılı olup olmadığını belirlemek için arteriyel kan basıncı çalışma boyunca ölçüldü. Veriler yeterli arteriyel kan basıncının MV süresince sürdürüldüğünü gösterdi. Çalışma sırasında grup 1, 3, 4'ten birer rat, grup 2'den üç rat öldü.

H-E ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirilen ve akciğer skorlaması yapılan histopatolojik değerler **Tablo**'da ayrıntılı olarak gösterildi.

Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada, Grup 2 histopatolojik bulgularında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bozulmalar saptandı ($p<0,01$). Grup 2 (over ventile grup) ile Grup 3 (over ventile + 10 $\mu\text{mol/kg}$ KA grup) karşılaştırıldığında, over ventile gruba KA verildikten sonra genel olarak histopatolojik bulgularda bir düzelme olduğu gözlemlendi. Bu düzelmenin klinik ve istatistiki olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Akciğerin alt kesitinde intraparankimal in-

Tablo. Mekanik ventilasyonun ve kafeik asit verilmesinin rat akciğerlerinde oluşturduğu histopatolojik değişiklikler

	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 1	K-W	p
Parankim. inf. (üst)	4.00(2.00-6.00) ^a	2.00(1.00-3.00) ^b	2.00(1.00-3.00) ^b	1.00(0.00-1.00) ^c	25,3	<0,001
Parankim. inf. (ort)	4.00(3.00-6.00) ^a	3.00(1.00-4.00) ^b	2.00(1.00-3.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	26,4	<0,001
Parankim. inf. (alt)	4.50(4.00-5.00) ^a	2.00(1.00-4.00) ^b	2.00(1.00-3.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	28,5	<0,001
Peribronşiyal inf. (üst)	4.50(2.00-6.00) ^a	3.00(1.00-6.00) ^a	4.00(2.00-4.00) ^a	0.00(0.00-1.00) ^b	20,9	<0,001
Peribronşiyal inf.(ort)	5.00(2.00-6.00) ^a	4.00(1.00-6.00) ^a	2.00(2.00-4.00) ^a	1.00(0.00-1.00) ^b	21,9	<0,001
Peribronşiyal inf.(alt)	4.50(3.00-6.00) ^a	2.00(1.00-4.00) ^b	2.00(2.00-4.00) ^b	0.00(0.00-2.00) ^c	24,5	<0,001
Makrofaj infiltr. (üst)	2.00(1.00-4.00) ^a	2.00(1.00-4.00) ^a	2.00(1.00-2.00) ^a	0.00(0.00-1.00) ^b	23,8	<0,001
Makrofaj infiltr. (ort)	2.50(2.00-3.00) ^a	2.00(2.00-3.00) ^b	2.00(2.00-2.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	23,5	<0,001
Makrofaj infiltr. (alt)	3.00(2.00-3.00) ^a	2.00(1.00-3.00) ^a	2.00(2.00-2.00) ^a	0.00(0.00-1.00) ^b	26,5	<0,001
Hemoraji (üst)	2.00(1.00-5.00) ^a	4.00(1.00-6.00) ^{a,b}	2.00(1.00-3.00) ^{a,c}	0.00(0.00-0.00) ^d	25,0	<0,001
Hemoraji (ort)	3.00(1.00-5.00) ^a	3.00(1.00-6.00) ^a	2.00(1.00-4.00) ^a	0.00(0.00-0.00) ^b	23,5	<0,001
Hemoraji (alt)	2.50(1.00-4.00) ^a	4.00(2.00-6.00) ^a	3.00(2.00-4.00) ^a	0.00(0.00-0.00) ^b	23,6	<0,001
Konjesyon (üst)	3.00(3.00-5.00) ^a	3.00(2.00-5.00) ^a	3.00(2.00-4.00) ^a	0.00(0.00-1.00) ^b	25,0	<0,001
Konjesyon (ort)	3.00(3.00-5.00) ^a	3.00(2.00-5.00) ^a	3.00(2.00-4.00) ^a	0.00(0.00-1.00) ^b	23,7	<0,001
Konjesyon (alt)	4.00(3.00-4.00) ^a	3.00(2.00-5.00) ^a	3.00(2.00-5.00) ^a	0.00(0.00-1.00) ^b	24,1	<0,001
Alv. Epit. Prof. (üst)	3.50(2.00-4.00) ^a	1.00(1.00-4.00) ^b	3.00(1.00-4.00) ^b	1.00(0.00-1.00) ^c	22,0	<0,001
Alv. Epit. Prof. (ort)	4.00(3.00-5.00) ^a	3.00(1.00-5.00) ^{a,b}	2.00(1.00-3.00) ^{b,c}	0.00(0.00-1.00) ^d	23,7	<0,001
Alv. Epit. Prof. (alt)	4.00(2.00-4.00) ^a	3.00(1.00-3.00) ^b	3.00(2.00-3.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	23,9	<0,001
Destrüksiyon (üst)	2.00(2.00-4.00) ^a	1.00(1.00-2.00) ^b	2.00(1.00-2.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	24,9	<0,001
Destrüksiyon (ort)	3.00(2.00-4.00) ^a	1.00(1.00-2.00) ^b	1.00(1.00-2.00) ^b	0.00(0.00-0.00) ^c	25,8	<0,001
Destrüksiyon (alt)	3.50(2.00-4.00) ^a	2.00(1.00-2.00) ^b	1.00(1.00-2.00) ^b	1.00(0.00-1.00) ^c	25,0	<0,001
Amfiz. Değişik. (üst)	2.00(2.00-4.00) ^a	1.00(1.00-2.00) ^b	2.00(1.00-2.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	25,8	<0,001
Amfiz. Değişik. (ort)	3.00(2.00-4.00) ^a	1.00(1.00-2.00) ^b	1.00(1.00-2.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	26,0	<0,001
Amfiz. Değişik. (alt)	3.50(2.00-4.00) ^a	2.00(1.00-2.00) ^b	1.00(1.00-2.00) ^b	0.00(0.00-1.00) ^c	22,8	<0,001

* Ölçümlerin medyan (en küçük-en büyük) değerleri verilmiştir.

** Gruplar arası anlamlı farklılıkların incelenmesinde Kruskal-Wallis parametrik olmayan istatistik yöntemi kullanılmış, ki-kare ve p değeri verilmiştir.

** Gruplar arasındaki ikili anlamlı farklılıklar Mann-Whitney U yöntemine göre $p<0,01$ anlam düzeyinde farklı harfler farklı grupları göstermektedir.

filtrasyon, peribronşiyal inflamasyon ve solunum epiteli proliferasyon ile akciğerin üst, orta ve alt kesitinde alveoler destrüksiyon ve amfizematöz hasarlanma parametrelerinde anlamlı düzelmeler tespit edildi ($p<0,01$). Grup 2 (over ventile grup) ile Grup 4 (over ventile + 30 $\mu\text{mol/kg}$ KA grup) histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında, yüksek doz KA uygulanan Grup 4 ratların akciğerlerinin üst, orta ve alt kesiminde intraparakimal infiltrasyon, alveoler destrüksiyon ve amfizematöz değişikliklerde, akciğerin orta kesitinde ise peribronşiyal inflamasyonda ve solunum epiteli proliferasyonunda düzelmelerin anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$). Grup 3 (over ventile + 10 $\mu\text{mol/kg}$ KA grup) ile Grup 4 (over ventile + 30 $\mu\text{mol/kg}$ KA grup) karşılaştırıldığında, KA dozunun artırılmasının histopatolojik bulguları daha da düzelttiği ancak iki grup arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Ventilatöre bağlı akciğer hasarı, yoğun bakım ünitelerinde MV'ye bağlanan hastaların tedavisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır.⁹ Ventilatöre bağlı akciğer hasarının, sıklıkla volüt travma veya alveollerin aşırı gerilmesine bağlı olarak meydana geldiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Akciğer hasarı, özellikle ARDS'li olgularda karşımıza çıkmakla birlikte, MV alan herhangi bir hastada da oluşabilmektedir.¹⁰ Ventilatöre bağlı akciğer hasarı (VILI) ile ilgili çalışmalar son yıllarda hız kazanmış, VILI'nın inflamatuvar süreci ile uygulanan ventilasyon hacmi arasındaki ilişki belirlenmeye çalışılmış ve bu ilişkiden yola çıkılarak VILI'daki hasar mekanizmalarının oluşmasını önlemeye yönelik arayışlar ve yeni moleküllerin çalışılması gündeme gelmiştir.¹¹ Literatürde VILI'da KA'nın etkisini araştıran bir çalışma bulunmadık. KA'nın ratlardaki antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış ancak antiinflamatuvar etki histopatolojik olarak değil daha çok biyokimyasal olarak gösterilmiştir. Bu çalışmayla, volüt travmaya bağlı olarak oluşan histopatolojik bozulmaların, güçlü bir antioksidan olan kafeik asidin verilmesiyle iyileşebileceğini göstermeyi hedefledik.

Çalışmamızda ratlara, düşük ve yüksek TV uygulanması yanında VILI'yi önleme etkisini inceleme amaçlı KA verildi. Yüksek TV uygulanan grupta düşük TV uygulanan gruba göre peribronşiyal ve alveoler inflamasyon, kanama, ödem, alveoler destrüksiyon ve ateletazi önemli derecede artış gösterdi. Düşük ve yüksek dozda KA uygulanan ratlarda VILI göstergesi olan tüm histopatolojik parametrelerin şiddetinde belirgin azalma saptanırken, KA dozları arasında etkinlik farkı bulunmadı.

Mekanik ventilasyon uygulanan akciğerlerde VILI'nın endotelial ve epitelyal membran bütünlüğünün geçici kaybı ile ilişkili olduğu gösterildi.¹² Bu nedenle VILI araştırmalarında

hücre hasarı göstermek için ödem, inflamasyon ve yeniden yapılanma (remodeling) gibi değerlendirmeler, hücre bileşenlerinin değerlendirilmesinin önüne geçer. Biz de çalışmamızda, paralel bir düşünceyle, VILI'nın hasar yapıcı etkisini ışık mikroskopu (IM) ile değerlendirdik ve değişiklikleri akciğerin inflamasyon skorlamasıyla gösterdik.

Ratlarda mekanik ventilasyonun akciğer ödeminde neden olduğunu ilk kez Webb ve Tierney¹³ göstermişlerdir. Otuz $\text{cm/H}_2\text{O}$ pik hava yolu basıncıyla ventilasyonda oluşan ödem, 45 $\text{cm/H}_2\text{O}$ ventilasyonla oluşan ödemden daha az olduğu, 14 $\text{cm/H}_2\text{O}$ ile 1 saatlik ventilasyonda ise ödem gelişmediği gözlemlenmiştir. Dreyfuss ve arkadaşları¹⁴ sabit seviyede pik hava yolu basınçlarında (45 $\text{cm/H}_2\text{O}$) yüksek TV ile ventilatöre edilen ratlarda pulmoner ödem ve hücrel ultrastriktürel değişikliklerin geliştiğini ortaya koymuşlardır. Yine aynı çalışmada negatif hava yolu basıncı uygulanmasında bile tek başına yüksek TV'nin akciğer hasarı yaratabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın verileri ile terminolojide "barotrauma" yerine "volüt travma" teriminin kullanılması tercih edilmiştir.

VILI'nın muhtemel mekanizmaları⁹ hava boşluklarının tekrarlayan kollapsı ve yeniden açılması,¹⁵ inflamasyon ve nötrofil artışı,¹⁶ hemodinamik basınç değişiklikleri,¹⁷ sürfaktan inaktivasyonu, akciğerde hücrel deformasyondur.¹⁸ Şiddetli VILI'nın göstergelerinden biri alveoler ödemdir.¹⁹ Bu da büyük oranda kan-gaz bariyerinin bozulmasına bağlıdır. Alveoler epitelin altındaki bazal membran fizyolojik sınırlardaki akciğer volümlerinde genişleyebilir ama kalıcı hasara uğramaz. Ancak yüksek TV'ler sırasında alveoler epitel ciddi hasara uğrayabilir. Alveoler epitelin primer mekanik hasarının VILI'yi başlatan mekanizmalardan birisi olması muhtemeldir. Hayvanlarda IM kullanılarak yapılan ventilatör çalışmalarında epitel hasarı ve alveoler ödemin yüksek basınçtan çok yüksek volümlere bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir.⁹

Yüksek TV yerine yüksek basınç (P) uygulanan bir çalışmada, VILI ve akciğer ödeminde en önemli rolün alveoler makrofajlarda olduğu saptanmıştır.²⁰ Başka bir çalışmada ise, yüksek TV ile VILI oluşturulan ratlarda alveoler makrofajların arttığı ve bunun VILI'nın başlangıç patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir.²¹ Çalışmamızda da bu bulguları destekler nitelikte mononükleer hücrelerin sayısında artış bulunmuştur. VILI oluşturulmasında farklı bir yöntem olarak yüksek hava yolu basıncının (45 $\text{cm/H}_2\text{O}$) uygulandığı bir çalışmada,²² alveoler duvarda ve alveoler boşlukta yüksek düzeyde nötrofil lökosit infiltrasyonu gösterilirken makrofajların daha az rol aldığı görülmüştür.

Ratlarda alveol epitel hücreleri kültürleri üzerinden, TV seviyesini artırarak ortaya çıkarılan alveoler epitelyal deformasyonun VILI'daki rolü gösterilmiştir.⁹ Dolayısıyla TV'nin yüksek değerlere çıkarılmaması epitelyal hasarı sınırlayacaktır. Bir grup araştırmacı deneysel bir çalışmada, akciğerde kimyasal harabiyet meydana getirdikten sonra düşük

(3 ml/kg) ve yüksek (12 ml/kg) TV TV uygulamasıdır.²³ Yüksek TV TV uygulanan grupta interstisyel ve alveoler ödem, inflamatuvar infiltrasyon, hiyalen membran oluşumu, septal kalınlaşma ve küçük hava yollarında harabiyetin belirgin derecede arttığı ortaya çıkarılmıştır. Başka bir çalışmada ise, basınç kontrollü ventilatör kullanımı ile izole tavşan akciğerinde yüksek basınç uygulamasında, düşük basınç kullanılarına göre daha fazla ödem ancak daha az perivasküler hemoraji olduğu gösterilmiştir.²⁴

VILI'nın önlenmesinde birçok tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Çalışmamızda ventilasyon frekansını sabit (70/dak) tutarken, yüksek TV TV ile akciğerlerde hasar oluşturduk. Bshouty ve Younes²⁵ çalışmasında ise, bir grupta TV TV sabit tutulurken ventilasyon frekansı artırılmış, diğer grupta ise tersi uygulamayla benzer seviyede akciğer ödemi elde edilmiştir.

VILI'nın önlenmesinde etkin yöntemlerden biri de düşük TV TV, yüksek PEEP uygulamasıdır. Pavone ve arkadaşları²⁶ yüksek TV ile ventile edilen hayvanlarda alveoler duvarlarda kalınlaşma, inflamatuvar hücrelerde artış ve alveoler ödem geliştirmiş ve düşük TV ile yüksek PEEP uygulayarak bu değişikliklerin hepsinin azaldığını göstermişlerdir. Benzer bir yöntemden yararlanan Halter ve arkadaşları²⁷ ise, ratlarda yüksek TV ve düşük PEEP uygulaması ile meydana getirilen VILI tablosunda görülen alveoler yapılar da bozulma, mikroatektaziler, alveoler septal kalınlaşmalar, alveoler ödem ve nötrofil infiltrasyonunun düşük TV, yüksek PEEP ile belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları, gelişebilecek VILI üzerinde KA'nın düşük TV, yüksek PEEP ile elde edilen önleyici etkiyi sağlayacağını göstermiştir. Diğer yandan, Halter ve arkadaşlarının bulgularına paralel olarak, çalışmamızda incelenecek histopatolojik parametreler arasında bulunmamasına rağmen Grup 2'de mikroatektazilerin çok yaygın olduğu, KA uygulanan gruplarda ise atelektazinin önemli olmadığını gördük.

Bu çalışmalarda farklı yöntemlerle VILI oluşturulmuş olsa bile, sonuç olarak alveoler hücre yapısında striktürel bozulma, konjesyon, ödem, kanama, atelektazi ve inflamatuvar hücre sayısı değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda, daha kapsamlı bir değerlendirmeye ayrıca, peribronşiyal inflamasyon, intraparakimal infiltrasyon, tromboz, amfizematöz değişiklikler ve makrofaj sayısında artış saptadık.

Sonuç olarak, yüksek TV'nin VILI oluşmasında önemli rolünü gösterdik. VILI'da meydana gelen önemli histopatolojik bulgular olarak şiddetli inflamasyon, vasküler konjesyon, tromboz, alveoler destrüksiyon ve amfizematöz değişiklikleri ortaya çıkardık. Diğer yandan, yüksek TV uygulanan ratlarda KA'nın tedaviye eklenmesi ile VILI'nın etkin bir şekilde engellenebileceğini belirledik. MV uygulanan hastalarda VILI'nın oluşmasını önleyebilmek için antioksidan ve antiinflamatuvar seçenekler akla getirilmeli ve bu yönde çalışmalar planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increases cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-952.
2. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:141-146.
3. Slutsky AS, Tremblay LN. Multipl system organ failure: Is mechanical ventilation a contrubiting factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-1725.
4. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-1334.
5. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2118-2124.
6. Ikeno K, Ikeno T, Myazawa C. Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Res* 1991;25:347-351.
7. Fidan F, Unlu M, Sezer M, Sahin O, Tokyol C, Esmeh H. Acute effects of environmental tobacco smoke and dried dung smoke on lung histopathology in rabbits. *Pathology* 2006;38:53-57.
8. Sahin O, Sulak O, Yavuz Y, Uz E, Eren I, Ramazan Yilmaz H, et al. Lithium-induced lung toxicity in rats: The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE). *Pathology* 2006;38:58-62.
9. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-Induced Injury of Alveolar Epithelial Cells Effect of Frequency, Duration, and Amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:357-362.
10. Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, Bhattacharya J, Collier B, Doerschuk CM, et al. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1027-1035.
11. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
12. Vlahakis N, Berrios JC, Hubmayr RD. Biophysical Factors Leading to VILI 2005. *Mechanical Ventilation update in intensive care medicine*, 213-225.
13. Webb HH and Tiernay DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-565.
14. Dreyfuss D and Saumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 1992;18:139-141.
15. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-952.
16. Kawano T, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin A, Cutz E, et al. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* 1987;62:27-33.
17. Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:321-328.
18. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1194-1203.
19. Crandall ED, Kim KJ. Alveolar epithelial barrier properties. In Crystal RG and West JB editors. *The Lung: Scientific Foundations*. Raven Pres. New York 1991;273-287.
20. Eyal FG, Hamm CR, Cooker-Flowers P, Stober M, Parker JC. The neutralization of alveolar macrophages reduces barotrauma-induced lung injury. *FASEB J* 16:A410, 2002.
21. Frank JA, Wray CM, McAuley DF, Schwendener R, Matthay MA. Alveolar macrophages contribute to alveolar barrier dysfunction in

- ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291:1191-1198.
22. Imanaka H, Shimaoka M, Matsuura N, Nishimura M, Ohta N, Kiyono H. Ventilator- Induced Lung Injury Is Associated with Neutrophil Infiltration, Macrophage Activation, and TGF- β 1 mRNA Upregulation in Rat Lungs. *Anesth Analg* 2001;92:428-436.
 23. Frank JA, Gutierrez JA, Jones K, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-induced rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:242-249.
 24. Hotchkiss JR Jr, Blanch L, Murias G, Adams AB, Olson DA, Wangenstein OD, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:463-468.
 25. Bshouty Z, Younes M. Effect of breathing pattern and level of ventilation on pulmonary fluid filtration in dog lung. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:372-376.
 26. Pavone LA, Albert S, Carney D, Gatto LA, Halter JM, Nieman GF. Injurious mechanical ventilation in the normal lung causes a progressive pathologic change in dynamic alveolar mechanics. *Critical Care* 2007;11:R64.
 27. Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, et al Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Critical Care* 2007;11:R20.