

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEK AKCİĞER VENTİLASYONUNA BAĞLI OLUŞAN
AKCİĞER HASARINA KARŞI PENTOKSİFİLİNİN KORUYUCU
ETKİSİ**

Dr. Ebubekir AKSU

**Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2014**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TEK AKCİĞER VENTİLASYONUNA BAĞLI OLUŞAN
AKCİĞER HASARINA KARŞI PENTOKSİFİLİNİN KORUYUCU
ETKİSİ**

Dr. Ebubekir AKSU

**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. Ebubekir AKSU' ya ait "Tek akciğer ventilasyonuna bağlı oluşan akciğer hasarına karşı pentoksifilinin koruyucu etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı' nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .././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'nu
.....Tarih veSayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof.Dr. Bekir YAŞAR

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve uzmanlık tezimin her aşamasında bana yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanı ve uzmanlık tezimin ilgili öğretim üyesi Prof.Dr. M. Cumhuri SİVRİKOZ hocama, eğitim süresi boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Yrd.Doç.Dr. E. DÖNER hocama, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Dr. Erhan DURCEYLAN' a, tezimin hazırlanmasında değerli çalışmalarını esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Kevser EROL hocama, Arş.Gör. Çiğdem ÇENGELLİ' ye, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Emine DÜNDAR KASAPOĞLU hocama, Fizyoloji Anabilim öğretim üyesi Prof.Dr. Kubilay UZUNER hocama, Arş. Gör. Mete ÖZKURT' a, Biyoistatistik Anabilim Dalından Arş. Gör. Hülya YILMAZ' a, sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aksu E. Tek akciğer ventilasyonuna bağlı oluşan akciğer hasarına karşı pentoksifilin koruyucu etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Tek akciğer ventilasyonu (TAV), cerrahi girişimi kolaylaştırmak amacıyla göğüs cerrahisinde sık olarak uygulanan bir yöntemdir. TAV ve daha sonra çift akciğer ventilasyonuna (ÇAV) geçiş ile birlikte gelişen patofizyolojik olaylar akciğer hasarına neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda TAV' a bağlı oluşan akciğer hasarı sonrası pentoksifilin koruyucu rolünü araştırmaktır. 20 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan randomize olarak, eşit sayıda (n=10) iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna trakeostomi açılmasını takiben 60 dakikalık TAV sonrası 30 dakikalık ÇAV uygulandı. Pentoksifilin grubunda, aynı ventilasyon protokolü uygulandı ve çalışmanın 10 dakika öncesinde 50 mg/kg pentoksifilin intraperitoneal olarak verildi. Kontrol ve pentoksifilin grubunda 60 dakikalık TAV sonrası ve 30 dakikalık ÇAV sonrası biyokimyasal analiz ve histopatolojik inceleme için doku örnekleri alındı. Malondialdehit (MDA), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ELISA methodu kullanılarak ölçüldü. Histopatolojik incelemede dokular hemotoksilen eosin ile boyandı ve akciğerlerde oluşan hasar alveoler konjesyon, interstisyel ödem, intraalveoler kanama, polimorf nüveli lökosit (PMNL) ve lenfosit infiltrasyonu varlığı ve miktarına göre skorlandı. Pentoksifilin verilen grupta ÇAV sonrası ölçülen MDA ve TNF- α ölçümlerinde istatistiksel olarak da anlamlı düşüş görüldü. SOD düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görüldü. Histopatolojik incelemede pentoksifilin grubunda, oluşan doku hasarının kontrol grubuna göre daha az olduğu gözlemlendi. Pentoksifilin akciğer hasarı üzerinde özellikle TAV sonrası reekspansiyon döneminde koruyucu etkisi olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tek akciğer ventilasyonu, pentoksifilin, MDA, TNF- α , SOD

ABSTRACT

Aksu E. The protective effect of pentoxifylline on lung injury due to one lung ventilation. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Thoracic Surgery Specialization Thesis, Eskisehir, 2014. One lung ventilation is a widely used method in order to facilitate surgical interventions in thoracic surgery. The pathophysiological events may cause lung injury in one lung ventilation and then during the transition period to double lung ventilation. The aim of this study was to investigate the protective effect of pentoxifylline on lung injury after one lung ventilation in rats. 20 Sprague-Dawley rats were randomized into two groups in equal numbers (n=10). In control group we performed one lung ventilation via tracheostomi entubation for 60 minutes, following 30 minutes double lung ventilation. In pentoxifylline group, same ventilation procedure was performed, additionally 50 mg/kg intraperitoneal pentoxifylline was administered 10 minutes before the experiment. In control and pentoxifylline group, tissue samples of lung were taken for biochemical analysis and histopathological evaluation at the end 60th and 90th minutes. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels were determined by using ELISA method. Tissue samples were stained with hematoxylin-eosin for histopathological evaluation and were scored according to the alveolar congestion, interstitial edema, polymorphonuclear leukocytes infiltration, lymphocyte infiltration and intraalveolar hemorrhage amount. There was significant decrease in the levels of MDA and TNF- α in the group given pentoxifylline after double lung ventilation (90th minutes). The levels of SOD significantly increased in the same group. In histopathological evaluation, tissue injury in pentoxifylline group was observed lesser than control group. It seems that pentoxifylline has protective effects on lung injury especially in reexpansion period after one lung ventilation.

Key Words: One lung ventilation, pentoxifylline, MDA, TNF- α , SOD

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x |
| TABLOLAR DİZİNİ | xi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tek Akciğer Ventilasyonu | 3 |
| 2.1.1. Tek Akciğer Ventilasyonu Endikasyonları ve Kontrendikasyonları | 3 |
| 2.1.2. Akciğer İzolasyon Teknikleri | 4 |
| 2.1.3. Tek Akciğer Ventilasyonu Patofizyolojisi | 5 |
| 2.2. Mekanik Ventilasyona Bağlı Akciğer Hasarı | 8 |
| 2.2.1. Tek Akciğer Ventilasyonuna Bağlı Akciğer Hasarı | 8 |
| 2.2.2. Tek Akciğer Ventilasyonunda Koruyucu Ventilasyon Stratejileri | 10 |
| 2.3. İskemi-Reperfüzyon-Reekspansiyon Hasarı | 11 |
| 2.4. Pentoksifilin | 17 |
| 2.4.1. Pentoksifilinin Farmakokinetiği | 18 |
| 2.4.2. Pentoksifilinin Klinik Kullanımı | 19 |
| 2.4.3. Pentoksifilinin İmmün Sistem ve İnflamasyon Üzerine Etkisi | 20 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 22 |
| 3.1. Deneklerin Hazırlanması ve Operasyon Tekniği | 22 |
| 3.2. Biyokimyasal Analizler | 24 |
| 3.3. Akciğer Dokularının Histopatolojik İncelenmesi | 25 |
| 3.4. İstatistiksel Değerlendirme | 25 |
| 4. BULGULAR | 26 |

| | Sayfa |
|------------------------------|-------|
| 4.1. Biyokimyasal Analiz | 26 |
| 4.2. Histopatolojik İnceleme | 28 |
| 5. TARTIŞMA | 33 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 42 |
| KAYNAKLAR | 43 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|--|
| ALI | Akut akciğer hasarı |
| ARDS | Akut respiratuar distres sendromu |
| AMP | Adenozin monofosfat |
| ATP | Adenozin trifosfat |
| BAL | Bronkoalveoler lavaj |
| CO ₂ | Karbondioksit |
| CPAP | Sürekli pozitif hava yolu basıncı |
| ÇAV | Çift akciğer ventilasyonu |
| FiO ₂ | İnspirasyon havasındaki oksijen fraksiyonu |
| H ₂ O ₂ | Hidrojen peroksit |
| HFJV | Yüksek frekanslı jet ventilasyon |
| HPV | Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon |
| IL | İnterlökin |
| IFN- γ | İnterferon gama |
| MDA | Malondialdehit |
| O ₂ | Oksijen |
| O ₂ ⁻ | Süperoksit radikali |
| PaO ₂ | Arteriel kan oksijen basıncı |
| PaCO ₂ | Arteriel kan karbondioksit basıncı |
| PEEP | Ekspiryum sonu pozitif basınç |
| PMNL | Polimorf nüveli lökosit |
| PPE | Postpnömonektomi pulmoner ödem |
| ROS | Reaktif oksijen türleri |
| SOD | Süperoksit dismutaz |
| SOR | Serbest oksijen radikalleri |
| TAV | Tek akciğer ventilasyonu |
| TNF- α | Tümör nekroz faktör alfa |
| VILI | Ventilatörle ilişkili akciğer hasarı |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Akciğerde iskemi-reperfüzyon ve anoksi-reoksijenizasyon sırasında reaktif oksijen türevlerinin oluşum mekanizması | 12 |
| 2.2. Akciğerde iskemi-reperfüzyon sırasında lökosit aktivasyonu ve sitokin salınımı arasındaki ilişkinin olası mekanizması | 14 |
| 2.3. Malondialdehit (MDA) | 16 |
| 2.4. Pentoksifilin kimyasal yapısı | 18 |
| 3.1. Deneyde kullanılan UGO BASILE ventilatör | 24 |
| 4.1. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu alveoler konjesyon skorlarının karşılaştırmalı grafikleri | 29 |
| 4.2. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu interstisyel ödem skorlarının karşılaştırmalı grafikleri | 30 |
| 4.3. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu intraalveoler kanama skorlarının karşılaştırmalı grafikleri | 30 |
| 4.4. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu PMNL skorlarının karşılaştırmalı grafikleri | 31 |
| 4.5. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu lenfosit infiltrasyonu skorlarının karşılaştırmalı grafikleri | 31 |
| 4.6. Kontrol grubunda akciğer parankiminde ileri derecede konjesyon, alveoller içinde kanama ile interstisyumda polimorf nüveli lökosit ve lenfosit infiltrasyonu | 32 |
| 4.7. Pentoksifilin grubunda bulgular ileri derecede gerilemiş olup minimal düzeyde konjesyon | 32 |

TABLÖLAR

| | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Tek akciğer ventilasyonu sonrası gelişen akut akciğer hasarı için risk faktörleri | 10 |
| 2.2. Tek akciğer ventilasyonunda hipoksemiye yaklaşım | 11 |
| 2.3. Pnömorektomi sonrası ortaya çıkan pulmoner ödemin potansiyel nedenleri | 15 |
| 2.4. Pentoksifilin metabolizması ve metabolitleri | 18 |
| 2.5. Pentoksifilin hemoreolojik etkileri | 19 |
| 4.1. TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri | 26 |
| 4.2. MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri | 27 |
| 4.3. SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri | 28 |

1.GİRİŞ

İlk kez 1931 tarihinde tanımlanmış olan tek akciğer ventilasyonu (TAV), cerrahi girişimi kolaylaştırmak amacıyla göğüs cerrahisinde sık olarak uygulanan bir yöntemdir (1).

TAV' da operasyon yapılan akciğer kollabe edilir. Kollabe olan akciğerde hipoventilasyon sonucu alveoler hipoksi gelişir. Alveoler oksijen basıncının düşmesi sonucu kollabe akciğerin vasküler direnci artar ve kan akımı %50 oranında azalır (2). Dolayısıyla kan akımı ventile olmayan akciğerden ventile olan akciğere doğru yönelir (3). Kollabe tarafta perfüzyon azalması ile sonuçlanan bu refleks yanıtta hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) adı verilir. Bu dönemde kollabe akciğer için bir çeşit iskemi periyodu oluşurken ventile olan akciğerde hiperperfüzyon olur. İskemi döneminde hücre oksidatif fosforilasyonu bozulur ve adenozin trifosfat (ATP) yapımı azalır. Hücre içinde sodyum ve kalsiyum artar. Hücre içi kalsiyum artışı hücre için sitotoksiktir.

Cerrahi işlem sonlandırılıp çift akciğer ventilasyonu (ÇAV) tekrar başlatılarak reekspansiyon sağlandığında kollabe akciğerin ventile olmayan alveollerine oksijen girişi olur. İlerleyen süreçte pulmoner damarlarda vazodilatasyon olur ve akciğerde perfüzyon tekrar artar. Karşı akciğerde ise göreceli olarak hipoperfüzyon ortaya çıkar. Kollabe akciğerin genişlemesi ile oluşan kan akımı restorasyonu ve bunu takip eden reperfüzyon ile doku hasarı süreci devam eder. Reperfüzyon hasarının tek başına iskeminin neden olduğu doku hasarından daha fazla hasar yaptığı gösterilmiştir (4). Reperfüzyon ile alveollere doğru ani ve hızlı kan akımı meydana gelir. Kapiller permeabilite ve hidrostatik basınç artışı ile sonuçlanan bu süreç alveol içine ve interstisyuma yüksek protein içerikli sıvı akışı gerçekleşir ve alveolokapiller membranda ödem tablosu gelişir (5). Ek olarak, alveollerde gelişen ani distansiyon sonucu alveolokapiller bariyer hasarı meydana gelir. Bu hasar, inflamasyonun patolojisinde önemli yeri olan nötrofil agregasyonu ile birlikte degranülasyon ürünlerinin salınımına ve serbest oksijen radikallerin (SOR) oluşumuna yol açar (5). Reperfüzyon hasarından yukarıda anlatılan fiziksel mekanizmalar sorumlu tutulmakla beraber, hücre içine moleküler oksijenin girişi ile hızla oluşan SOR oluşumu en çok üzerinde durulan faktördür (6). SOR'nin hücrede

başlattığı en önemli ve zararlı etki lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonun son ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA) hücre mebranınin yapısını bozarak hücre hasarına neden olur. SOR'ne karşı hücrede birçok savunma mekanizması vardır. Süperoksit dismutaz (SOD) oksijen radikallerini metabolize eder ve daha zararlı olan hidroksil radikallerinin oluşumunu engeller.

ALI (Akut Akciğer Hasarı)/ ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu) ile ilgili yapılan çalışmalarda kan ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında akut faz reaktanların seviyesinde artış, yine BAL sıvısında özellikle nötrofil sayısı, nötrofil enzimleri veTNF düzeyinde artış tespit edilmiştir (7).

Akut inflamasyon oluşmasında nötrofil lökositlerin, monositlerin ve makrofajların, inflamasyon alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında bölgeye migrasyonu önemli rol oynar. TNF- α gibi sitokinlerin sentezini ve salıverilmesini inhibe etmeleri nedeniyle pentoksifilin ile ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir.

TAV' da, kollabe akciğer için olası iskemi-reperfüzyon hasarının tek sorun olmadığı, ventile olan akciğer üzerindeki fiziksel travmanın da önemli bir sorun olduğu düşünülmektedir (8). Ventilatöre bağlı akciğer hasarı oluşumunda volüme ve basınca bağlı travma mekanizmalarından söz edilmektedir (9). TAV' da hipoksemiye önlemek için ventile edilen akciğere verilen yüksek volüm ve/veya yüksek basınca bağlı olarak da akciğer hasarı oluşabilir.

Çalışmamızda sıçanlarda TAV' a bağlı oluşan akciğer hasarına karşı pentoksifilinin koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tek Akciğer Ventilasyonu

Günümüzde teknolojiye paralel olarak çeşitli endotrakeal tüplerin kullanıma sunulması ile majör intratorasik prosedürler rahatlıkla yapılmaktadır.

Toraks cerrahisinde tek akciğer ventilasyonunun (TAV) önemi büyüktür. TAV, sadece bir akciğerin ventile edilmesiyle oksijenizasyonun ve karbondioksit (CO₂) eliminasyonunun sağlanmasıdır. Göğüs cerrahisi ile ilgili operasyonlarda mekanik ventilasyonla beraber hareket eden akciğer, cerrahi görüşü kısıtlayarak komplikasyon riskini, akciğerde manüplasyona bağlı oluşan hasarı ve cerrahi süresini arttırmaktadır. TAV bu tür sorunları aşmak için ayrı bir önem kazanmaktadır. İlk kez 1931 yılında Gale ve Waters tarafından tanımlanmış olan TAV, cerrahi girişimi kolaylaştırmak amacıyla toraks cerrahisinde sık olarak uygulanan bir yöntemdir (1,10). Bu yöntemle cerrahi sırasında solunum idame ettirilirken, cerrahi görüş artırılmaktadır. Literatürde TAV ile ilgili ilk yayın 1933 yılında yayınlanmıştır. Bu yayında kanserli bir hastaya pnömonektomi yapıldığı bildirilmiştir (10).

2.1.1. Tek Akciğer Ventilasyon Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

TAV endikasyonları cerrahi işleme bağlı ve hasta ile ilgili olmak üzere ikiye ayrılabilir. Cerrahi girişime bağlı endikasyonlar arasında akciğer rezeksiyonları (lobektomi, pnömonektomi, segmentektomi), özofagus rezeksiyonları, videotorakoskopik girişimler sayılabilir. Hasta ile ilgili endikasyonlar arasında masif kanama, enfeksiyon (abse), bronkoplevral fistül, dev bül, akciğer kist varlığı bulunur. TAV endikasyonları, kesin ve rölatif endikasyonlar olarak da sınıflandırılabilir (11).

Kesin Endikasyonlar

- A. Akciğerin kontaminasyondan korunması amacıyla tek akciğerin izolasyonu
 - Masif kanama
 - Enfeksiyon (abse)
- B. Ventilasyon dağılımının kontrolü
 - Tek taraflı akciğer kisti veya dev bül varlığı
 - Trakeobronşiyal hasar
 - Major havayollarından birinin cerrahi olarak açılması

- Tek taraflı akciğer hasarı nedeniyle hayatı tehdit eden hipoksemi
 - Bronkoplevral kütanöz fistül
 - Bronkoplevral fistül
- C. Tek taraflı bronkopulmoner lavaj
- D. Akciğer transplantasyonu

Rölatif Endikasyonlar

- A. Lobektomi
- B. Segmentektomi
- C. Pnöminektomi
- D. Torakoskopi
- E. Mediastinal girişim
- F. Özofagus rezeksiyonu
- G. Torasik omurga cerrahisi
- H. Torasik aort anevrizması

Kontrendikasyonlar

- A. Akciğer rezeksiyon operasyonu geçirmiş hastalar
- B. Ciddi akciğer hastalığı olanlar
- C. Trakeal veya ana bronşial sistemde lümeni daraltan kitlesi olan hastalar
- D. Preoperatif genel durumu kötü olan hastalar
- E. Entübasyonun zor olacağı üst hava yolu anatomisine sahip hastalar

2.1.2. Akciğer İzolasyon Teknikleri

TAV'ın doğru bir şekilde yapılması hem solunumun idame ettirilmesi hem de cerrahi girişimin kolay yapılabilmesi açısından önemlidir. Bunun için çeşitli entübasyon tüpleri kullanılır. TAV için izole bronşiyal blokerler (Cohen flexitip, Arndt, Balonlu kateterler), bronşiyal blokerli tek lümenli tüp (Univent), çift lümenli tüp (Bryce-Smith, Robert-Shaw, White, Carlens) ve endobronşiyal tüpler (standart tek lümenli endotrakeal tüp, Gordon-Green) kullanılmaktadır (12). Günümüzde TAV için en sık çift lümenli tüpler kullanılır. Tek ve çift akciğer ventilasyonunun birbiri arasındaki geçişin kolay olması çift lümenli tüplerin en önemli avantajlarından biridir (13). Ayrıca entübasyonun kolay olması ve ventilasyonun her iki akciğere beraber veya ayrı ayrı yapılabilmesi çift lümenli tüplerin diğer avantajlarıdır (1). Çift lümenli tüp ile entübasyon sonrası bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar arasında tüpün

fazla ilerletilmesi en sık karşılaşılan sorunların başında gelir. Tüpün bronşial ucu trakeada kalırsa her iki akciğer ventile olur. Dolayısıyla TAV sağlanamaz. Entübasyon tüpünün yerleşimi ile ilgili karşılaşılabilecek diğer sorunlar yanlış bronşun entübe edilmesi, yanlış boyuttaki tüpün kullanılmasıdır. Çift lümenli tüp ile entübasyon sonrası pnömotoraks görülebilir. Yanlış boyuttaki tüpün kullanılması veya zorlu entübasyon sonrası trakeal ve bronşiyal sistemde yırtılma meydana gelebilir. Entübasyon sonrası tüpün yerleşimine fiberoptik bronkoskopi bakılmalıdır. Fiberoptik bronkoskopun olmadığı durumlarda oskültasyonla değerlendirme yapılmalıdır. Tüpün trakeal kısmı kleplendiğinde operasyon yapılan akciğerde solunum sesinin alınmaması ve TAV yapılacak akciğerde solunum sesinin duyulması gerekir. Bu doğrulama işlemi hem operasyonu kolaylaştıracak hem de tüpün yanlış yerleşimine bağlı olabilecek problemlerin önüne geçecektir. Operasyon öncesi ve operasyon sırasında TAV ile solunum idame ettirilirken arteriyel kan gazı analizlerine bakılması şarttır. Kan gazındaki değerler ventilasyon stratejisinin değiştirilmesi bakımından önemlidir.

2.1.3. Tek Akciğer Ventilasyonu Patofizyolojisi

Lateral Dekübit Pozisyonu

Çoğu göğüs cerrahisi operasyonu torakotomi ile yapılmakta ve lateral dekübit pozisyonu verilmektedir. Üstte kalan akciğer ventile edilmeyen, altta kalan akciğer ise ventile edilen akciğerdir. Lateral dekübit pozisyonunda uygulanan TAV sırasında yerçekimi, perfüzyonun dağılımını ventile edilen akciğere doğru artırır. Lateral dekübit pozisyonu ve yerçekimi kan akımı dağılımını etkileyen majör belirleyici faktörlerdir (14). Toraks cerrahisinde lateral dekübit ve supin pozisyonunda uygulanan TAV'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada lateral dekübit pozisyonunda ölçülen parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) daha yüksek çıkmıştır (15).

Lateral dekübit pozisyonunda uyanık ve spontan solunumlu hastalarda yerçekiminin etkisiyle altta kalan akciğerde (dependen) kan akımı artar. Dolayısıyla altta kalan akciğerin perfüzyonu üstteki akciğere (nondependen) göre daha iyidir. Ventilasyon da alt akciğerde üst akciğere göre daha iyidir. Bu nedenle uyanık hastada lateral dekübit pozisyonunda ventilasyon/perfüzyon oranı etkilenmemektedir (16).

Genel anestezi altında alttaki akciğerin perfüzyonu iyi olmakla birlikte kas gevşetici ilaçların etkisiyle diyafragmanın gevşemesi sonucu alttaki akciğerin mediasten ve abdominal organların basısıyla sıkışması sonucu kompliyansında daha fazla azalma olur. Yani ventilasyon alttaki akciğerde daha kötüdür. Sonuçta genel anestezi altında lateral dekübit pozisyonda üstteki akciğerin ventilasyonu iyiysen perfüzyonu zayıftır. Alttaki akciğerin perfüzyonu iyiysen ventilasyonu kötüdür. Bu nedenle ventilasyon/perfüzyon oranı bozulmaktadır (16).

Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon

TAV, toraks ile ilgili çoğu operasyonu kolaylaştırır. Ancak anestezi uygulamasını komplike hale getirir. Anestezi uygulamasını takiben TAV' a geçildikten sonra bir takım hemodinamik ve respiratuar değişiklikler ortaya çıkar (17). Operasyon yapılan akciğerde ventilasyon olmadığı halde perfüzyon devam ettiği için hastada sağdan-sola intrapulmoner şant oluşur. Bu durum iyi yönetilemezse ciddi hemodinamik ve respiratuar bozukluklar görülebilmektedir (18).

TAV ile opere olan taraftaki akciğer kollabe edilir. Kollabe olan akciğerde hipoventilasyon sonucu alveoler hipoksi gelişir. Hipoksi, pulmoner damarlarda sistemik etkisinin aksine vazokonstriksiyon yapar. Alveoler oksijen basıncının düşmesi sonucu kollabe akciğerin vasküler direnci artar ve kan akımı %50 oranında azalır (2). Dolayısıyla kan akımı ventile olmayan akciğerden ventile olan akciğere doğru yönelir (3). Ventile olmayan akciğerde perfüzyon azalması ile sonuçlanan bu refleks yanıtı hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) adı verilir. HPV ilk kez von Euler ve Liljestrand tarafından 1946 yılında tanımlanmıştır (19). Ventile olmayan akciğerde intrapulmoner şantı azaltan ve hipoksi oluşmasını önleyen en önemli mekanizmadır (20,21). TAV ile solunum idame ettirilirken HPV ile sistemik arteriyel oksijenizasyonun devamlılığı sağlanır. TAV sırasında oksijenizasyona göre arteriyel kan parsiyel karbondiyoksit basıncı (PaCO_2) daha az etkilenmektedir (11). HPV birçok faktör tarafından etkilenir (20,22).

HPV' yi inhibe eden faktörler;

- A. Metabolik alkaloz
- B. Hipokapni
- C. Pulmoner enfeksiyonlar

- D. Çok yüksek veya çok düşük pulmoner arter basınçları
- E. Yüksek veya düşük miks venöz PO₂
- F. Nitrogliserin-nitropurissit gibi vazodilatörler
- G. β -adrenerjik agonistler
- H. Kalsiyum kanal blokerleri
- i. İnhalasyon anesteziikleri

HPV' yi artıran faktörler;

- A. Lateral dekübit pozisyon
- B. Aşırı volüm
- C. Hiperkapni
- D. Metabolik asidoz
- E. Vazopressörler
- F. Normoksik akciğerde düşük FiO₂
- G. Lidokain
- H. Torakal epidural anestezi
- İ. Mitral stenoz
- J. Yüksek frekanslı pozitif basınçlı ventilasyon (HFPPV)
- K. Almitrin

Ventile edilen akciğere uygulanan yüksek ekspirum sonu pozitif basınç (PEEP), hiperventilasyon nedeniyle oluşan yüksek hava yolu basıncı ve vazokonstriktör ajanlar ventile edilen akciğerin perfüzyonunu azaltır ve dolaylı olarak ventile edilmeyen akciğerin perfüzyonunu arttırır. Bu faktörler HPV' yi inhibe eden faktörler kadar zararlıdır (1).

HPV ile kollabe akciğer için bir çeşit parsiyel iskemi periyodu oluşurken ventile edilen akciğerde hiperperfüzyon olur. Cerrahi işlem sonlandırılıp ÇAV' a tekrar başlanarak reekspansiyon sağlandığında kollabe akciğerin ventile olmayan alveollerine oksijen girişi olur. İlerleyen süreçte pulmoner damarlarda vazodilatasyon olur ve akciğerde perfüzyon tekrar artar. Kollabe akciğerin reekspansiyonu ile oluşan kan akımı restorasyonu ve bunu takip eden reperfüzyon ile doku hasarı süreci devam eder.

2.2. Mekanik Ventilasyona Bağlı Akciğer Hasarı

Teknolojideki gelişmelere rağmen mekanik ventilasyonun akciğer üzerinde hasar yapıcı etkisinin önüne geçilememiştir. Mekanik ventilasyon ile yapılan deneysel çalışmalarda mekanik ventilasyonun neden olduğu akciğer hasarı ve buna neden olan etkenlerin ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. VILI (Ventilatörle İlişkili Akciğer Hasarı) mekanik ventilasyon öncesi normal olan akciğerde mekanik ventilasyonla beraber ortaya çıkan akciğer hasarı olarak tanımlanır. Mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarında barotravma (volütravma), atelektravma ve biyotravma mekanizmalarından söz edilmektedir (8).

1. Barotravma-Volütravma: Mekanik ventilasyon ile verilen aşırı basınç ve/veya volüm alveoler hasara neden olmaktadır. Alveoldeki bu hasar sonucu epitelyal ve mikrovasküler permeabilite artar ve pulmoner ödem olur (23). Volüm ve/veya basıncın aşırı alveol distansiyonunu yaratacak şekilde olmaması önerilir.

2. Atelektravma: Mekanik ventilasyon sırasında alveollerin açılıp kapanması ile oluşan hasara denir. Bu siklik açılıp kapanma süreci surfaktan inaktivasyonu ve epitel hasarına neden olur (24). Alveollerin kapanma basıncından daha yüksek bir PEEP verilmeli veya alveollerin tamamen kapanmalarına engel olacak şekilde ekspiryum süreleri kısaltılmalıdır (25).

3. Biyotravma: Mekanik ventilasyon hasarı sonucu oluşan epitelyal ve mikrovasküler permeabilite artışı akciğerde oluşan inflamatuvar mediatörlerin sistemik dolaşıma geçmesine neden olmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda PEEP uygulaması bu geçişe engel olmaktadır (26).

2.2.1. Tek Akciğer Ventilasyonuna Bağlı Akciğer Hasarı

Göğüs cerrahisi sırasında TAV yapılmakta, operasyon esnasında ve sonrasında opere edilen akciğerde kollaps ve reekspansiyon uygulanmaktadır. Akciğer hasarı oluşumunda TAV'ın ideal bir model olduğu görüşü kısmen mevcuttur (27,28).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda TAV'ın akciğer hasarı yapabileceği ve patofizyolojisinin ARDS ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Her iki durumda da atelektazi ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine bağlı intrapulmoner şant

oluşmakta ve bu nedenle hipoksemi gelişmektedir (13,29). Akciğer rezeksiyonu sonrası TAV' ın ALI nedenleri arasına dahil edildiğine dair önemli görüşler mevcuttur (30). Yapılan bir çalışmada cerrahi ve TAV süresinin ALI gelişimiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (31).

Kollabe olan akciğerde, TAV' a bağlı olarak gelişen iskemi-reperfüzyon, reekspansiyon, sitokin salınımı ve bozulmuş redoks dengesi ve cerrahi işleme bağlı olarak gelişen manüplasyon ve lenfatik hasar ALI/ARDS gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmalar arasında sayılmaktadır. Ventile edilen akciğerde, hiperoksijenizasyona bağlı olarak gelişen oksijen toksisitesi ve reaktif oksijen türevleri, hiperperfüzyona bağlı olarak gelişen endotelyal hasar ve artmış pulmoner vasküler basınç, ventilasyona bağlı olarak gelişen volüt travma, atelek travma ve barotravma ALI/ARDS gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmalar arasında sayılmaktadır (29). TAV sonrası gelişen akut akciğer hasarı için risk faktörleri Tablo 2.1.' de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. TAV sonrası gelişen akut akciğer hasarı için risk faktörleri (29).

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Hastaya bağlı <ul style="list-style-type: none"> * Tahmini kötü postoperatif akciğer fonksiyonu * Önceden var olan akciğer hasarı <ul style="list-style-type: none"> - Travma - Enfeksiyon - Kemoterapi * Kadın cinsiyet - Prosedüre bağlı <ul style="list-style-type: none"> * Akciğer transplantasyonu * Majör rezeksiyon (pnömonektomi > lobektomi) * Özofajektomi * Transfüzyon * Uzun süreli TAV (> 100 dakika) * Tepe basıncı > 35–40 cm H₂O * Plato basıncı > 25 cm H₂O |
|---|

2.2.2. Tek Akciğer Ventilasyonunda Koruyucu Ventilasyon Stratejileri

TAV’ da koruyucu ventilasyon stratejileri mekanik ventilasyona bağlı oluşabilecek akciğer hasarını minimize edebilir. Ventile edilen akciğere aşağıdaki ventilasyon strateji kombinasyonlarının kullanılması önerilmektedir.

1. Düşük tidal volümlü (6-8 ml/kg altında) ventilasyon kullanılması (32-34).
2. Düşük hava yolu basıncı (inspiratuar plato basıncı<30 cm H₂O) ya da basınç kontrollü ventilasyon uygulanması (31,35-38).
3. PEEP (5-10 cmH₂O) (39,40).
4. Oksijen saturasyonunu % 90’ ın üzerinde tutacak şekilde F_iO₂’ nin 1’ in altında tutulmasıdır (41,42).

TAV’ da hipoksemiye yaklaşım Tablo 2.2.’ de özetlenmiştir.

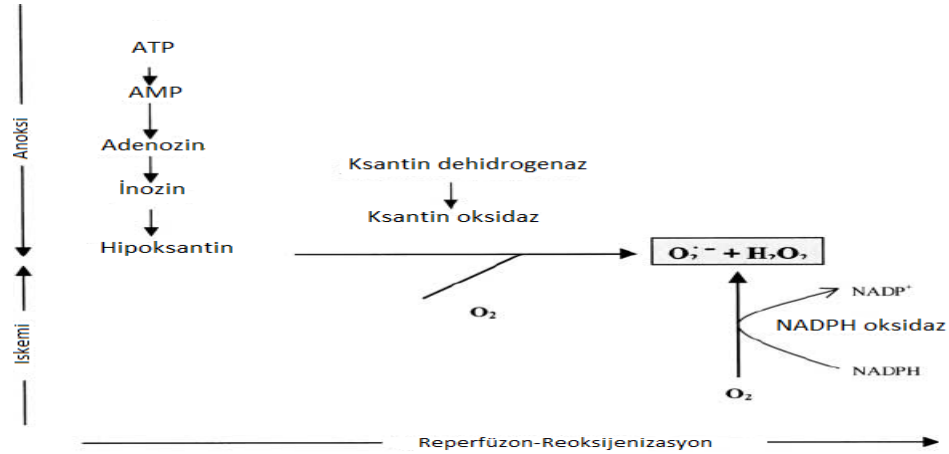
Tablo 2.2. Tek akciğer ventilasyonunda hipoksemiye yaklaşım (29).

| |
|--|
| <p>Orta hipoksemi (%90-95)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endotrakeal tüpün pozisyonunu doğrula • Ventile edilen akciğere recruitment manevraları uygula • Yeterli kardiyak output olduğundan emin ol • FiO₂' i 1.0 kadar arttır • Opere edilen akciğere CPAP veya HFJV uygula • Opere edilmeyen akciğerdeki PEEP değerlerini optimize et • Hemogloblin değerini kontrol et <p>Ciddi hipoksemi (<%90) ya da dirençli hipoksemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • %100 O₂ ile ÇAV uygula • Operasyon yapılan akciğerde pulmoner arteri klemple • İnhale nitrik oksit ve/veya almitrin infüzyonu uygula |
|--|

2.3. İskemi-Reperfüzyon-Reekspansiyon Hasarı

İskemi, kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz kanlanması sonucu bu doku veya organın oksijenden yoksun kalması şeklinde tanımlanır. Bunun sonucunda geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hücre/doku zedelenmesi meydana gelebilir (43).

İskemi sonrası doku/hücrede bazı metabolik değişiklikler meydana gelir. İskemi sonrası hücrede oksidatif fosforilasyon bozulur ve hücre içi adenozin trifosfat (ATP) sentezi azalır (44,45). ATP bağımlı iyonik kanalların fonksiyonu bozulur ve hücre içine su, sodyum ve kalsiyum girişi artar (46-48). İskemik dokuda ATP hipoksantine kadar yıkılır. Normalde hipoksantin ksantin dehidrogenaz enzimi ile ksantin ve ürik asite dönüşür. Ancak hipoksi veya iskemi durumunda ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Reperfüzyon ile dokulara oksijen sunumu ile ksantin oksidaz elektron alıcı olarak oksijen kullanarak hioksantini yıkarak serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar (49). (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Akciğerde iskemi-reperfüzyon ve anoksi-reoksijenizasyon sırasında reaktif oksijen türevlerinin oluşum mekanizması (45).

Hücre hasarının önüne geçmek için dokuda/hücrede yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Ancak reperfüzyonun gerçekleştirilmesi, iskeminin dokuda/hücrede oluşturduğu hasardan daha fazla bir hasara yol açabilmektedir (49).

Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarının TAV sonrası da olduğuna yönelik önemli görüşler mevcuttur (29,30). Akciğer rezeksiyonunda hilus diseksiyonu ve pulmoner rezeksiyon yapabilmek için TAV ile operasyon yapılan akciğerde kollaps ve reekspansiyon uygulanır. Bunlar iskemi/reperfüzyon hasarını arttıran ideal durumlardır (27). TAV sırasında cerrahinin yapıldığı akciğerde rölatif bir iskemi olurken lobektomi sonrası geri kalan akciğer dokusunda reekspansiyon ve reperfüzyon olmaktadır (30).

Akciğerde iskemi/reperfüzyon hasarı akciğer transplantasyonu, kardiyopulmoner “bypass” ve pulmoner tromboendarterektomi sonrası sıklıkla oluşmaktadır (50).

İskemi veya akciğerin havalanmaması sonucu gelişen hipoksi, hücrel hipoksik hasara öncülük etmektedir. Paradoksal olarak hipoksik dokunun reperfüzyonu da daha fazla hücrel hasara neden olabilir (51). Reperfüzyon hasarının, serbest oksijen radikalleri, endotelial faktörler ve nötrofillerin etkileşiminin sebep olduğu yapısal hasar olduğuna yönelik bir çok kanıt mevcuttur (4,52,53).

Oksidatif Stres

Oksidatif stresin genel bir tanımı, oksidan faktörler ile antioksidan sistem arasındaki dengesizliğin potansiyel hücrel hasarlara yol açması durumudur (54).

Akciğer, sistemik veya pulmoner kökenli oksidatif stres sürecinde kritik bir organdır (45,55). Akciğer parankimi monosit, makrofaj ve nötrofillerin en çok bulunduğu organlardan biridir. Akciğerlerde oluşan iskemi-reperfüzyon hasarına lenfositler, pulmoner arteriel endotel hücreleri, alveoler makrofajlar, pulmoner alveoler Tip II hücreleri aracılık etmektedir (56,57). Akciğer dokusunun zengin kan akımı ve alveoler boşluktaki oksijen rezervini kullanması ile hipoksiye dayanıklı olmasına rağmen akciğerde oksidatif hasar olabilir. Pnömotoraks tedavisi sonrası saptanan reekspansiyon hasarı ve akciğer transplantasyonu sonrası olan reperfüzyon hasarı akciğerde oksidatif stresin mümkün olduğunu gösterebilecek iki örnektir (58,59).

Ciddi oksidatif stres TAV uygulandığı zaman gelişebilmektedir. Araştırmacılar TAV' in etkisini ve oksidatif stres hasarını değerlendirmek, amacıyla serum malondialdehit (MDA) düzeylerini ölçmüşlerdir (51). TAV ile opere edilen akciğer belli bir süre atelektazik kalmaktadır. TAV sırasında ventile olmayan akciğerin perfüzyonu HPV' den dolayı azalır (60). ÇAV' a geçildiğinde reekspansiyonla beraber oksijenin alveollere girmesiyle pulmoner damarlarda vazodilatasyon olur. Bu reperfüzyonunu başlangıcıdır. Reperfüzyon sonucu serbest oksijen radikalleri açığa çıkar (61,62).

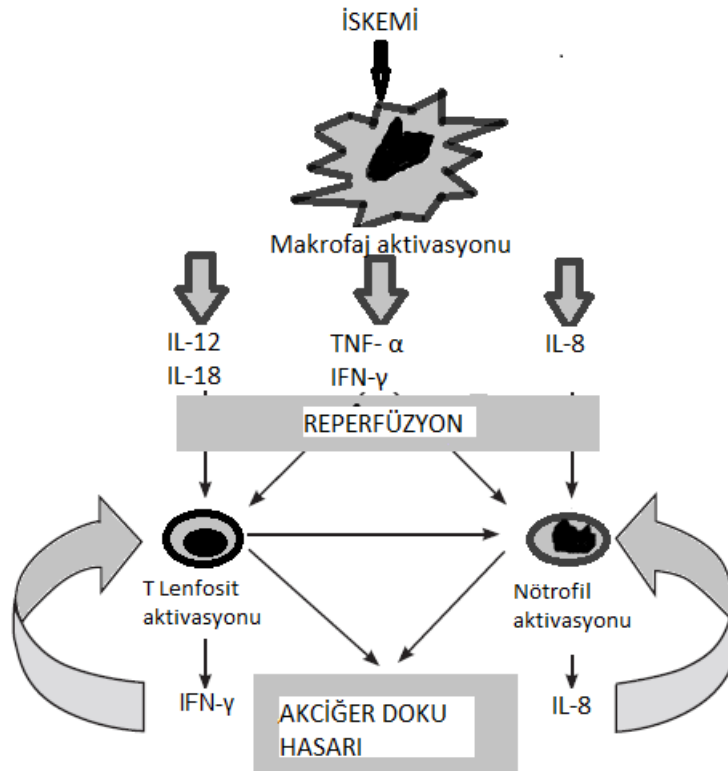
Serbest oksijen radikalleri dış yörüngelerindeki paylaşılmamış elektron nedeniyle yüksek reaktif türlerdir. Hücrenin yapısal moleküllerini etkileyerek endotelial hücrelerin fonksiyon bozukluğunu provoke ederler. Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin en önemli metabolik sonuçlarından biridir. Normal koşullarda bu olaylar endojen antioksidan mekanizmalarıyla önlenmektedir (63). Reperfüzyon ile bu denge bozulmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar, serbest oksijen radikallerinin akciğer parankimine etkisi üzerine odaklanmıştır (30,64).

Akciğerlerde iskemik doku hasarının patolojik tablosu inflamatuvar yanıt ile ortak özellikler göstermektedir. İskemiye bağlı olarak akciğerlerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmakta, mononükleer ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu ve dokuya invazyonu görülmektedir. Reperfüzyon ile alveollere doğru

ani ve hızlı kan akımı meydana gelir. Kapiller permeabilite ve hidrostatik basınç artışı ile sonuçlanan bu süreç alveol içine ve interstisyuma yüksek protein içerikli sıvı akışı gerçekleşir ve alveolokapiller membranda ödem tablosu gelişir (5). Ek olarak, alveollerde gelişen ani distansiyon sonucu alveolokapiller bariyer hasarı meydana gelir. Bu hasar, inflamasyonun patolojisinde önemli yeri olan nötrofil agregasyonu ile birlikte degranülasyon ürünlerinin salınımına ve serbest oksijen radikallerin oluşumuna yol açar (5).

Yapılan bir çalışmada kısa süreli bir kollapstan sonra akciğerin tekrar ekspanse olması ile proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunun (TNF- α , IL-1 β mRNA) arttığı gösterilmiştir (61).

İskemi ve reperfüzyon sonrası gelişen akciğer doku hasarının olası mekanizması Şekil 2.2.' de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Akciğerde iskemi- reperfüzyon sırasında lökosit aktivasyonu ve sitokin salınımı arasındaki ilişkinin olası mekanizması(45).

Zeldin ve ark. (65) 1984 yılında, toraks cerrahisi sonrası ortaya çıkan 10 akciğer hasarı olgusu bildirdi ve postpnömonektomi pulmoner ödemi (PPE-ödem) tanımladı. Terminolojiye rağmen PPE pnömonektomi ile sınırlı değildir. Lobektomi ve daha küçük işlemlerden sonra da meydana gelebilir (27). PPE/Akciğer hasarının potansiyel nedenleri Tablo 2.3.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Pnömonektomi sonrası ortaya çıkan pulmoner ödemin potansiyel nedenleri (27,66).

| |
|--|
| <p>Muhtemel: Aşırı sıvı</p> <ul style="list-style-type: none"> Lenfatik hasar Pulmoner kapiller basınç değişiklikleri Pulmoner endotelyal hasar Volümle ortaya çıkan akciğer hasarı (Volütravma-TAV) Sağ ventrikül disfonksiyonu Oksijen toksisitesi <p>Mümkün: Sitokin salınımı</p> |
|--|

PPE/Akciğer hasarında cerrahinin dışında birçok faktör hasara dahil olur. Bunlar sitokin dengesi, oksidatif stres, iskemi-reperfüzyon hasarı ve TAV' ın kullanılmasıdır. Geniş lenf nodları diseksiyonu akciğer kanser cerrahisinin kabul edilmiş bir yöntemidir ve bu PPE/akciğer hasarının nedenlerinden biridir (27).

Torakotomi sırasında diğer akciğere yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesi reaktif azot türleri ve serbest oksijen radikali şeklindeki reaktif oksijen türlerinin salınımını artırır. Bu reaktif türlerin oluşması toksik seviyelerde moleküler ve en sonunda hücrel hasara neden olur ve torakotomiden sonra akciğer hasarına katkıda bulunur (27).

Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

TNF- α ve lenfotoksin- α (diğer adıyla TNF- β) olmak üzere 2 tiptir. TNF- α öncelikli olarak aktive makrofajlardan salınır. TNF- β ise aktive T lenfositlerin

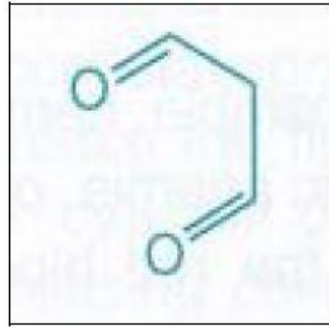
ürünüdür. Her ikisi de aynı reseptöre bağlanır. Ancak etkileri birbirlerinden farklıdır (67). TNF- α akut faz cevabının en önemli komponentlerinden biridir. Endotel hücrelerini aktive edebilir ve nötrofillerin inflamasyon sahasına göç etmesine neden olur.

İskemi makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemekte ve erken reperfüzyon hasarı oluşturmaktadır. Reperfüzyon sonrası, dolaşımda IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler gözlenir. IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinler ise geç dönemde nötrofil ve T-lenfosit aktivasyonuna yol açmakta ve beraberinde geç dönem reperfüzyon hasarı oluşturmaktadır (45).

Malondialdehit (MDA)

Akciğer hasarında moleküler ve histopatolojik değişiklikler SOR oluşması ile başlar. Bu bölgede nötrofiller aktive olur ve artar. Bu süreç nötrofillerden serbest radikallerin salınması ile ilerler. SOR'ların hücre ve dokularda yol açtığı hasarlardan başlıcası lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu hücre zarının yapısı ve fonksiyonunu değiştirerek hücrede hasar yaratır (68).

Lipid peroksidasyonun en belirgin ürünü olan MDA aynı zamanda lipid peroksidasyonunu belirlemede kullanılır (53,69,70). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundan MDA meydana gelir.



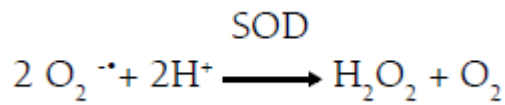
Şekil 2.3. Malondialdehit.

MDA, alkoller, etan, pentan, 4-hidroksinonetol oluşan son ürünlerden bazılarıdır. Bu yüzden MDA lipid peroksidasyonun indirekt göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir.

İnsanda bellibaşlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir (71). Organizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesini arttırarak koruyucu rol oynar (72). SOD, süperoksit serbest radikalini hidrojen peroksit (H₂O₂) ve moleküler oksijene (O₂) dönüşümünü katalizleyen bir metaloenzimdir.

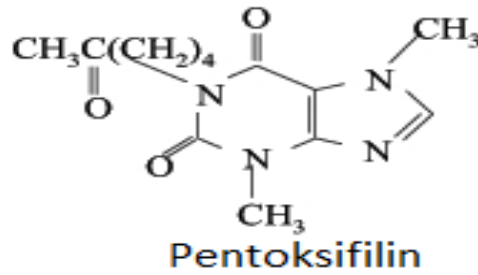


2.4. Pentoksifilin

Pentoksifilin (okspentifilin) sentetik theobromine türevi metil ksantin grubu bir ilaçtır. En önemli metil ksantin türevi ilaçlar kafein, teofilin ve theobromine olup bitkilerde bulunur ve benzer etkilere sahiptir (73-75).

Metilksantin türevi ilaçların birçok sistemi etkileyen etkileri mevcuttur. Bronkodilatör, santral stimulan, pozitif inotropik ve kronotropik, gastrik asit ve enzimlerinin salgılanmasını ve iskelet kası kasılmasını arttırıcı, düz kas kasılmasını ve kan vizkozitesini azaltıcı ve hemoreolojik etkileri mevcuttur (74).

Pentoksifilin nonselektif fosfodiesteraz inhibitörüdür. Açık adı 1-(5-oxohexy)-3, 7-dimethylxhantine olarak bilinir (76). (Şekil 2.4.) İmmün sistem üzerindeki etkileri, antikoagulan etkiler ve fibroblast fizyolojisi üzerinde değişik etkiler gibi çeşitli farmakolojik özellikleri mevcuttur (77).



(1-[5-oxohexyl]-3,7-dimethylxanthine)

Şekil 2.4. Pentoksifilin kimyasal yapısı (73).

2.4.1. Pentoksifilin Farmakokinetiği

Pentoksifilin suda çözünebilir ve kanda %70 oranında proteinlere bağlanır. sindirim sisteminde iyi absorbe olur. Eliminasyon yarılanma ömrü 0.4-0.8 saattir (75). Karaciğer ve eritrositlerde metabolize olur. Böbreklerden atılmaktadır (78). İlacın maksimum plazma konsantrasyonu intravenöz enjeksiyondan yaklaşık 5 dakika sonra olur (79). İntraperitoneal uygulanımı sonucu birkaç dakika içinde yüksek doku yoğunluğuna ulaşılmaktadır (80).

Pentoksifilin 7 metaboliti mevcuttur. Pentoksifilin en aktif metaboliti lisofilin olarak da bilinen metabolit I' dir. Majör üriner metabolit V' dir (79). Lisofilinin farelerde TNF- α sentezini azalttığı, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) aktivitesini azalttığı ve makrofaj inflamatuvar protein 1- α üretimini azalttığı saptanmıştır (81). Pentoksifilin metabolizması, metabolitleri ve etkileri ile ilgili bilgiler Tablo 2.4.' de özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Pentoksifilin metabolizması ve metabolitleri (75).

| İlaç/metabolit | Oluşum yeri | Üriner atılım (%) | Platelet agregasyonu(82) | Anti TNF- α (76) |
|----------------|-------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|
| Pentoksifilin | | Eser miktarda | + | ++ |
| Metabolit I | Eritrosit | <1 | + | ++ |
| Metabolit II | Karaciğer | 12 | 0 | 0 |
| Metabolit III | Karaciğer | 12 | 0 | 0 |
| Metabolit IV | Karaciğer | 8 | +/- | - |
| Metabolit V | Karaciğer | 50-60 | - | - |
| Metabolit VI | Karaciğer | <1 | 0 | 0 |
| Metabolit VII | Karaciğer | <1 | 0 | 0 |

+ etkisi var ; ++ daha çok etkisi var ; - etkisi yok; 0 etkisi uygulanamaz

Pentoksifilin güvenli bir ilaç olup genellikle iyi tolere edilir (83). Ağız yoluyla günde 3 kez 200 mg dozunda kullanılabilir. İntravenöz doz kullanımında günde 50 mg ile başlanarak 400 mg' a kadar çıkılabilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kan basıncında ve kalp atış hızında artış gibi yan etkileri olabilir (84).

2.4.2. Pentoksifilin Klinik Kullanımı

Pentoksifilin, intermittan klodikasyonlu hastaların tedavisinde kullanılmak üzere pazarlanmıştır (77). Pentoksifilin vazodilatasyon ve hemoreolojik etkileri mevcuttur. Bu nedenle geçmişten günümüze periferik vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (85).

Pentoksifilin kronik okluzif arter hastalığında eritrositlerin esnekliğini artırır, kanın vizkositesini azaltır. Periferik arter hastalıklarında trombositlerin agregasyonunu azaltır (84).

Pentoksifilin hemoreolojik etkileri Tablo 2.5.'de özetlenmiştir (83).

Tablo 2.5. Pentoksifilin hemoreolojik etkileri (83).

| Hücre/Molekül | Etki |
|-----------------------|--|
| Kırmızı kan hücreleri | ↑Deformabilite ↓Agregasyon |
| Lökosit | ↑Deformabilite ↑Kemotaksis ↓Adezyon ↓Agregasyon |
| Platelet | ↓Agregasyon ↓Adezyon |
| Plazminojen aktivatör | ↑ |
| Plazmin | ↑ |
| Antitrombin III | ↑ |
| Fibrinojen | ↓ |

Pentoksifilin, kronik okluzif arter hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülen bir ilaç iken, yıllar ilerledikçe immün sistem üzerindeki etkilerinin

ortaya çıkarılmasıyla birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalar (86), kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar (87), diyabet (88), Behçet hastalığı (89), sepsis (90), anemi (91), alkolik hepatit (92) gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır hale gelmiştir.

2.4.3. Pentoksifilin İmmün Sistem ve İnflamasyon Üzerine Etkisi

Pentoksifilin diğer metilksantin türevi ilaçlardan farklı olarak hemoreolojik etkileri ile çocuklarda ve erişkinlerde enfeksiyöz, vasküler ve inflamatuvar durumlarda kullanılan nonsteroidal immünmodülatör bir ajandır (75,93,94). Eritrosit fosfodiesterazı inhibe etmesi sonucu antiinflamatuvar özellikleri mevcuttur (75). İlacın immün sistem üzerindeki etkileri arasında; lökosit deformabilitesinde ve kemotaksisinde artış, endotel lökosit adezyonunda azalma, nötrofil degranülasyonu ve süperoksidad salınımında azalma, monosit kaynaklı tümör nekrozis faktör üretiminde azalma, IL-1 ve TNF' ye karşı azalmış lökosit cevabı, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma, T ve B lenfosit aktivasyonunda inhibisyon gibi etkileri bulunmaktadır (77).

Pentoksifilin nötrofil fonksiyonlarını çeşitli basamaklarda etkilediği, inflamatuvar yanıtın oluşumunda nötrofil kemotaksisi ve süperoksit radikal yapımını azalttığı da bildirilmektedir (95,96). Nötrofillerin endotel üzerine adezyonunu sınırladığı hatta hidroksil radikali üzerine direkt süpürücü etki yaptığı da yayınlarda yer almaktadır (96).

İntrasellüler siklik AMP (cAMP) artışı akciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir. Pentoksifilin hücre içi cAMP düzeyini arttırarak etki gösterir (97). Pentoksifilin makrofajlardan TNF- α yapımını c-AMP üzerinden sınırladığı da belirlenmiştir (98,99)

İskemik dokuda oksidatif fosforilasyon bozulur ve ATP sentezi azalır. İskemik dokuda ATP iki yüksek enerjili fosfatını kaybederek AMP' ye dönüşür. AMP, 5'nükleotidaz enzimiyle adenzin, inozin ve hipoksantine kadar yıkılır (100). Hücre membranındaki ATP bağımlı iyon kanallarının fonksiyonu bozulur ve hücre içine daha fazla kalsiyum, sodyum ve su girer. Pentoksifilin etkinliğini 5'nükleotidaz enzimini inhibe ederek gösterir (100,101).

Pentoksifilin ATP kaybını azaltmakta, iskemi dönemi ve sonrasında doku enerji tüketimini minimumda tutarak hücre hasarını engellemektedir. Ayrıca

pentoksifilinin TNF- α , IL-6, IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (75, 99, 100).

Hücresinin mitokondrial yapılarını koruduğu bildirilmiştir (102). Pentoksifilin hücre içi cAMP düzeyini artırarak iskemik dokulara oksijen sunumunu artırır (103).

Pentoksifilinin sepsis ve akut akciğer hasarlanması olgularında doku organ perfüzyonunu düzenlediğine ilişkin yayınlar dikkati çekmektedir (104,105).

Pentoksifilinin antifibrinolitik etkileri de mevcuttur. Fibroblast kollojenlerini artırırken, kollojen, fibronektin ve glikozaminoglikan üretimini azaltır (106).

Akut inflamasyon oluşmasında nötrofil lökositlerin, diğer monositlerin ve makrofajların, inflamasyon alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında oraya migrasyonu önemli rol oynar. TNF- α gibi sitokinlerin sentezini ve salıverilmesini inhibe etmeleri nedeniyle pentoksifilin ile ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında, bu çalışmada pentoksifilinin TAV sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine koruyucu etkisini hem histopatolojik inceleme hem de MDA, SOD ve TNF- α düzeylerini değerlendirerek göstermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.12.2012 tarih 54/308 kayıt numaralı onayı sonrasında çalışmaya başlandı. Deney hayvanları Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezinden (TİCAM) temin edildi. Ortalama ağırlıkları 234-360 gram olan 20 adet her iki cinsten Sprague-Dawley türü sıçan randomize olarak eşit sayıda (n =10) 2 gruba ayrıldı. Denekler araştırma başlangıcına kadar 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

Araştırma başlangıcına kadar uygun ortamda tutulan denekler deneyden 8 saat önce aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

Çalışmaya alınan denekler Kontrol (n =10) ve Pentoksifilin 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. Gerekliğinde 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 5 ml. flakon, Mustafa Nevzat) intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Kontrol grubundaki denekler anestezinin ardından supin pozisyonda yatırıldı. %10'luk povidon iodin ile bölge temizliği yapıldıktan sonra 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 bronшта sabitlendi. 60 dakika süreyle tidal volüm 6 ml/kg, solunum frekansı 80/dk ve FiO₂:1.0 olacak şekilde tek akciğer ventilasyonu uygulandı. (UGO BASILE

Ventilatör Biological Research Apparatus 21025, Comerio VA Italy) (Şekil 3.1.) Ardından sağ torakotomi ile toraksa girildi ve sağ akciğerin atelettazik olduğu doğrulandı. Deneklerin sağ alt lobları doku ve laboratuvar örneklemeleri için alındı. Tek akciğer ventilasyonu sonunda örnekleme işlemlerinin tamamlanmasının ardından sol ana bronşta bulunan intraket karına üzerine çekilerek çift akciğer ventilasyonuna geçildi ve tidal volüm 8 ml/kg, solunum frekansı 60/dk ve FiO₂:1.0 olacak şekilde 30 dakika boyunca çift akciğer ventilasyonuna devam edildi ve geri kalan sağ akciğer dokusu örnekleme için alındı.

Pentoksifilin grubundaki denekler için yukarıda anlatılan prosedüre ek olarak işlemiden 10 dakika önce 50 mg/kg pentoksifilin (Pentoksifilin, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi AŞ, İstanbul, Türkiye) 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 3.1. Deneide kullanılan UGO BASILE ventilatör.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Alınan 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, alveoler konjesyon, interstisyel ödem, intraalveoler kanama, PMNL infiltrasyonu, lenfosit infiltrasyonu 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

Biyokimyasal değerler için 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. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Histopatolojik incelemenin istatistiksel analizinde bağımlı gruplar (TAV-Kontrol grubu ve ÇAV-Kontrol grubu, TAV-Pentoksifilin grubu ve ÇAV-Pentoksifilin grubu) için Wilcoxon testi, bağımsız gruplar (TAV-Kontrol grubu ve TAV-Pentoksifilin grubu ve ÇAV-Kontrol grubu ve ÇAV-Pentoksifilin grubu) için Monn Whitney U testi kullanılmıştır. İkili olarak 4 farklı ve eş zamanlı karşılaştırmalar yapıldığı için p anlamlılık değerinde düzeltme yapılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05/4 = p < 0.0125$ olan karşılaştırmalarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Analiz

4.1.1. TNF- α Düzeyleri

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında;

Kontrol grubunda, ÇAV sonu değerleri TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında TNF- α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu. ($p<0,05$)

Pentoksifilin grubunda, ÇAV sonu değerleri TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında TNF- α değerlerinde artış görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu TAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre TNF- α değerlerinde azalma görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre TNF- α değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu. ($p<0,05$) (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. TNF- α ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

| TNF- α | TAV Sonu (60. Dakika) | ÇAV Sonu (90. Dakika) | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Kontrol | 37,371 \pm 11,933 | 49,124 \pm 12,399 | p<0,05 |
| Pentoksifilin | 29,143 \pm 10,688 | 32,835 \pm 14,492 | p>0,05 |
| | p>0,05 | p<0,05 | |

4.1.2. MDA Düzeyleri

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında;

Kontrol grubunda ÇAV sonu değerleri TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında MDA değerlerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma görülmektedir. ($p<0,001$)

Pentoksifilin grubunda ÇAV sonu değerleri TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında MDA değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı azalma bulundu. ($p<0,01$)

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu TAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre MDA değerlerinde azalma görülmektedir. Ancak istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre MDA değerlerinde istatikselsel olarak ileri derecede anlamlı azalma bulundu. ($p<0,001$) (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. MDA ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

| MDA | TAV Sonu (60. Dakika) | ÇAV Sonu (90. Dakika) | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Kontrol | 5,486 ±1,062 | 3,740 ± 0,463 | p<0,001 |
| Pentoksifilin | 4,2954 ±1,817 | 2,112 ±0,954 | p<0,01 |
| | p>0,05 | p<0,001 | |

4.1.3. SOD Düzeyleri

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında;

Kontrol grubunda ÇAV sonu değerleri TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında SOD değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı azalma bulundu. ($p<0,05$)

Pentoksifilin grubunda, ÇAV sonu değerleri TAV sonu değerleri ile karşılaştırıldığında ortalama SOD değerlerinde artış görülmektedir. Ancak istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$)

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu TAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre SOD değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı artış bulundu. ($p<0,05$)

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre SOD değerlerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artış bulundu. ($p<0,001$) (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. SOD ölçümlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

| SOD | TAV Sonu (60. Dakika) | ÇAV Sonu (90. Dakika) | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Kontrol | 0,588 ±0,191 | 0,4189 ±0,119 | p<0,05 |
| Pentoksifilin | 0,983 ±0,460 | 1,370 ±0,546 | p>0,05 |
| | p<0,05 | p<0,001 | |

4.2. Histopatolojik İnceleme

Bütün akciğer doku örnekleri alveoler konjesyon, interstisyel ödem, 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.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında;

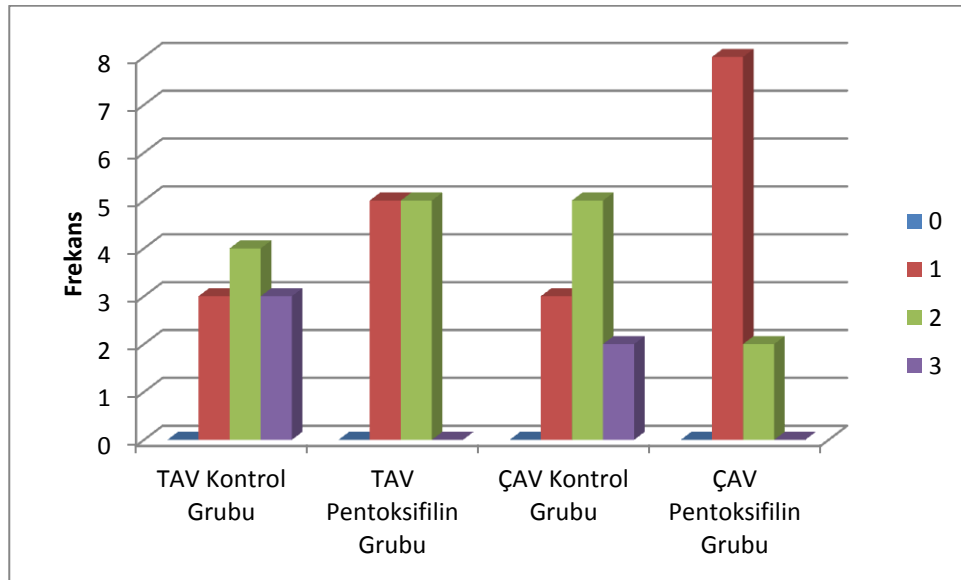
Kontrol grubunda ÇAV sonu TAV sonu ile karşılaştırıldığında, akciğer dokusunda intraalveoler kanama miktarında, PMNL miktarında ve lenfosit miktarında artış saptandı. Ancak her üç parametrede de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla, $p=0.046$, $p=0.414$, $p=0.020$ - $p>0.0125$) Alveoler konjesyon miktarında değişiklik saptanmadı. İntersisyel ödem ise azalmaktaydı.

Pentoksifilin grubunda ÇAV sonu skorlar TAV sonu skorlar ile karşılaştırıldığında, akciğer dokusunda alveoler konjesyon, PMNL ve lenfosit miktarında azalma saptandı. Ancak her üç parametrede de istatistiksel olarak anlamlı

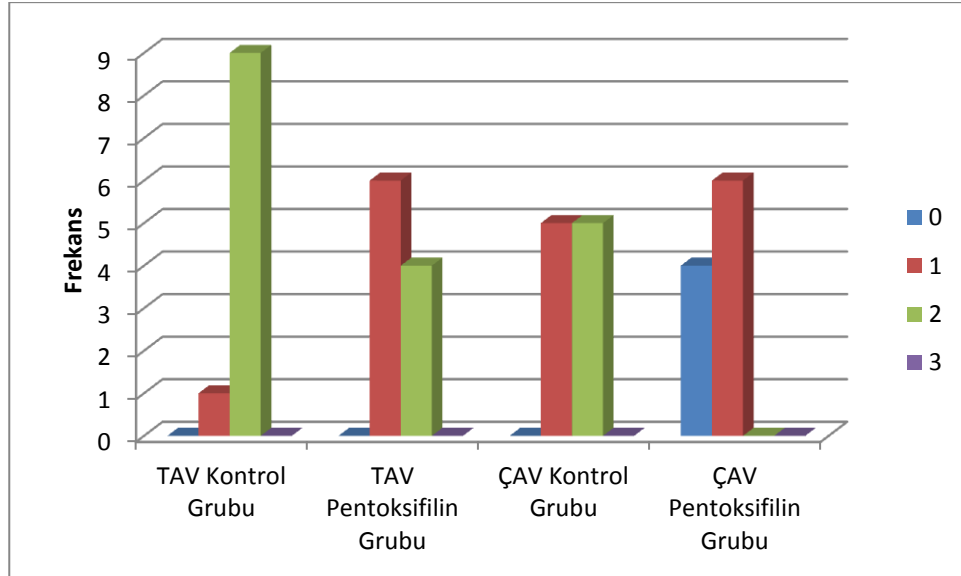
fark saptanmadı. (sırasıyla, $p=0.257$, $p=0.096$, $p=0.527$ - $p>0.0125$) İnterstisyel ödem ve intraalveoler kanama miktarında değişiklik saptanmadı.

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu TAV sonu skorlamaları karşılaştırıldığında, Pentoksifilin TAV sonrası dokuda alveoler konjesyonu ve interstisyel ödemi azalttığı saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırasıyla, $p=0.150$, $p=0.022$ - $p>0.0125$) İnteraalveoler kanama ve PMNL miktarında gruplar arasında fark saptanmadı. Lenfosit miktarında ise artış saptandı.

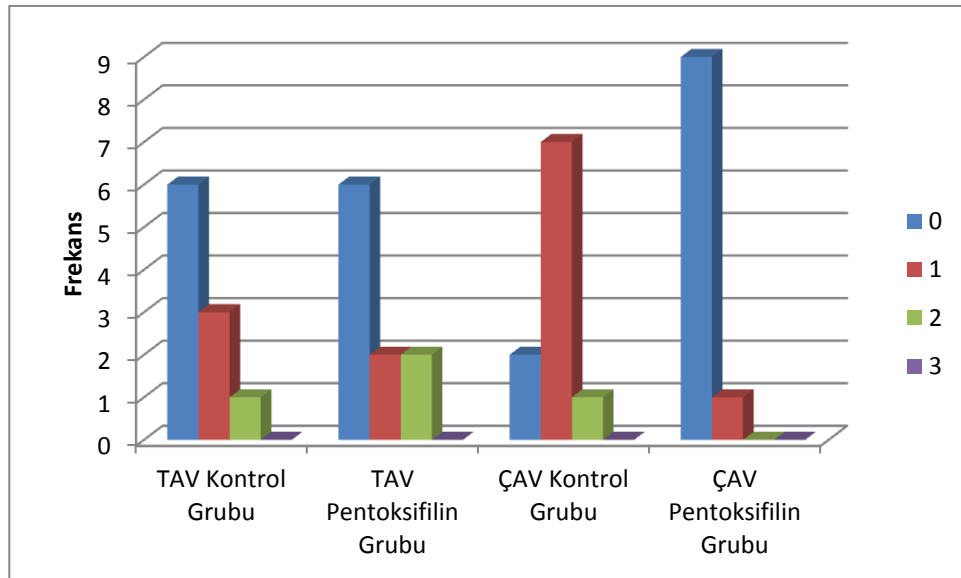
Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu skorlamaları karşılaştırıldığında, Pentoksifilin ÇAV sonrası dokuda interstisyel ödemi, intraalveoler kanama ve PMNL miktarını istatistiksel olarak da anlamlı şekilde düşürdüğü saptandı. (sırasıyla, $p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.001$ - $p<0.0125$) Ayrıca pentoksifilin ÇAV sonrası alveoler konjesyonu azalttığı saptandı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.022$, $p>0.0125$) Lenfosit miktarında ise değişiklik saptanmadı. (Şekil 4.1., Şekil 4.2., Şekil 4.3., Şekil 4.4., Şekil 4.5., Şekil 4.6., Şekil 4.7.)



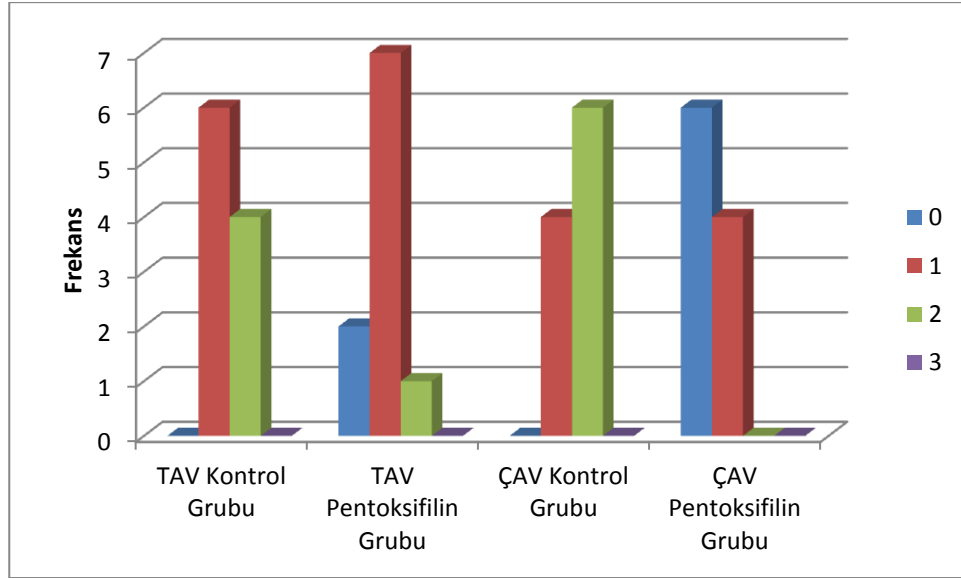
Şekil 4.1. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu alveoler konjesyon skorlarının karşılaştırmalı grafikleri.



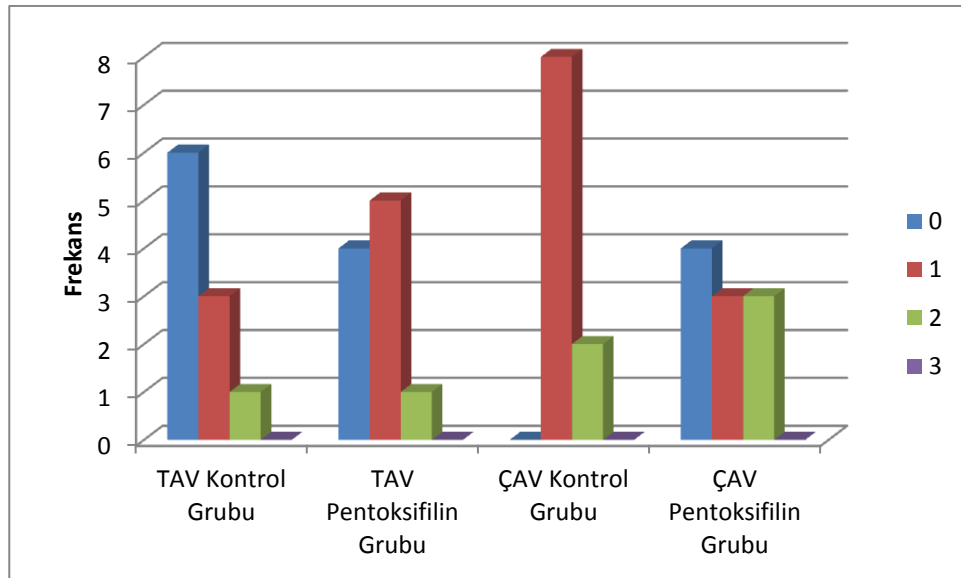
Şekil 4.2. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu interstisyel ödem skorlarının karşılaştırmalı grafikleri.



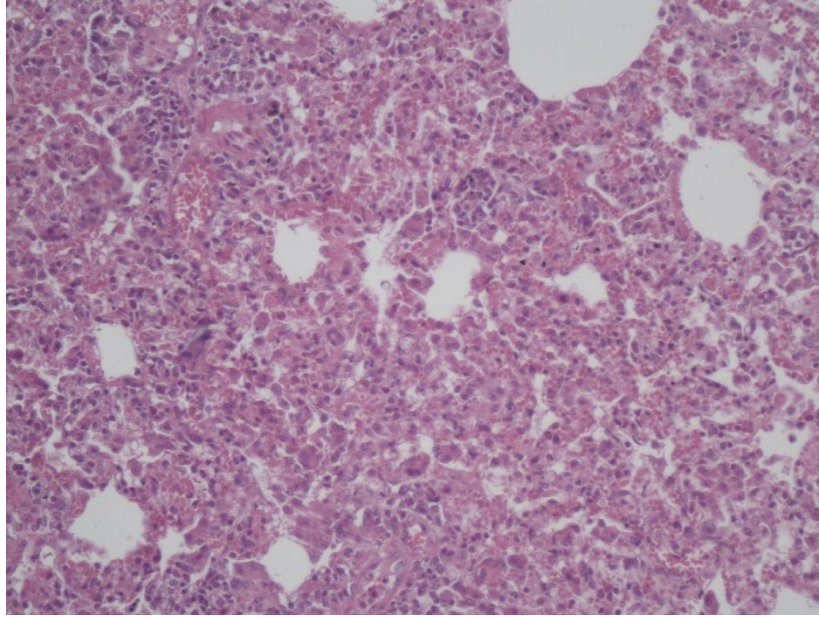
Şekil 4.3. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu intraalveoler kanama skorlarının karşılaştırmalı grafikleri.



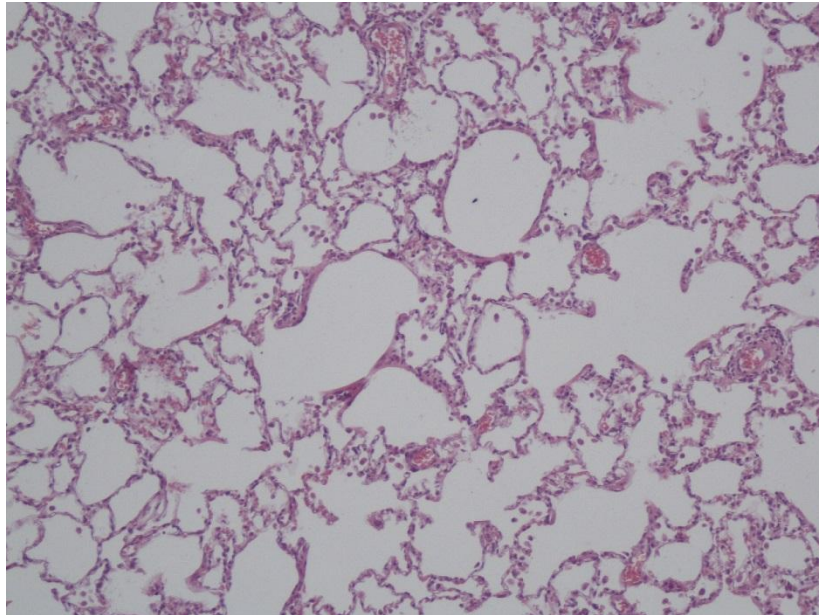
Şekil 4.4. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu PMNL skorlarının karşılaştırmalı grafikleri.



Şekil 4.5. Kontrol ve pentoksifilin grubunun TAV (60.dakika) ve ÇAV (90.dakika) sonu lenfosit infiltrasyonu skorlarının karşılaştırmalı grafikleri.



Şekil 4.6. Kontrol grubunda akciğer parankiminde ileri derecede konjesyon, alveoller içinde kanama ile interstisyumda polimorf nüveli lökosit ve lenfosit infiltrasyonu (H&Ex20).



Şekil 4.7. Pentoksifilin grubunda bulgular ileri derecede gerilemiş olup minimal düzeyde konjesyon (H&Ex20).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, literatürde antiinflamatuvar özellikleri saptanan pentoksifilin TAV sonrası oluşan akciğer hasarı üzerine koruyucu etkisini araştırdık. Deneysel çalışmamızda sıçanlara 60 dakika TAV ve ardından 30 dakika ÇAV uygulandı. TAV sonrası ve ÇAV sonrası akciğer doku örnekleri alınarak histopatolojik ve biyokimyasal inceleme (TNF- α , MDA, SOD) yapıldı.

Kontrol grubunda ÇAV sonu değerler, TAV sonu ile karşılaştırıldığında TNF- α değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı artış bulundu. ($p<0,05$) Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre TNF- α ve MDA değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı azalma bulundu. ($p<0,05$) SOD değerlerinde ise istatikselsel olarak anlamlı artış bulundu. ($p<0,001$).

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu TAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre SOD değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı artış bulundu. ($p<0,05$)

Histopatolojik incelemede TAV sonu ile karşılaştırıldığında ÇAV sonunda pentoksifilin dokuda interstisyel ödem, intraalveoler kanama ve PMNL miktarını istatikselsel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü saptandı. (sırasıyla, $p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p<0.0125$) Alveoler konjesyonu azalttığı saptandı. Ancak istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.022$, $p>0.0125$) Gruplar arasında lenfosit miktarında değişiklik saptanmadı.

Akut akciğer hasarı ve erişkinin respiratuvar distres sendromu şeklindeki pulmoner hasar, göğüs cerrahisi sonrasındaki morbidite ve mortalitenin temel nedenidir. Son yıllarda tek akciğer ventilasyonu uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan akciğer hasarı tartışılmaktadır (27).

Pentoksifilin (okspentifilin) fosfodiesteraz inhibitörü metil ksantin grubu bir ilaçtır (73-76). İlacın immün sistem üzerinde antiinflamatuvar etkisi mevcuttur (77). Akut akciğer hasarlanması olgularında doku organ perfüzyonunu düzenlediğine ilişkin yayınlar dikkati çekmektedir (104,105).

İskemi makrofajlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemekte ve bunlarla birlikte erken reperfüzyon (reakspansiyon) hasarı oluşmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler geç dönemde nötrofil ve T-lenfosit

aktivasyonuna yol açmakta ve beraberinde geç dönem reperfüzyon hasarı oluşmaktadır (45).

Funakoshi ve ark. (61)'nin yaptığı bir çalışmada, tavşanlar bazal grup (n: 7, sadece bazal ölçümler yapılmış), kontrol grubu (n: 9, akciğer kollapsı yapılmadan 120 dakika boyunca ventilasyon yapılmış) ve atelektazi grubu (n: 9, 55 dakikalık akciğer kollapsından sonra 65 dakika ventilasyon ile reekspansiyon yapılmış) olmak üzere üç gruba ayrılmış. Bu çalışmada atelektazi grubunda, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında kısa süreli bir kollapstan sonra akciğerin tekrar ekspansiyon olması ile proinflamatuar sitokin gen ekspresyonunun (TNF- α , IL-1 β mRNA) arttığı gösterilmiştir.

Li HY ve ark. (107)'nin yaptığı çalışmada kontrol grubuna trakeostomi sonrası intrabronşial entübasyon ile 3 saat TAV uygulanmış. Çalışma grubuna aynı ventilasyon protokolüne ek olarak deney öncesi intravenöz pentoksifilin verilmiş. Anestezi sonrası ve çalışma sonrası oksijenizasyon indeksini ölçmek amacıyla arteriel kan gazı örnekleri alınmış. Deney sonunda BAL sıvısından TNF- α değeri ölçülmüş. Çalışma grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda TNF- α değerlerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuş. Oksijenizasyon indeksi ise daha yüksek bulunmuştur. Pentoksifilin uygulamasının pulmoner ventilasyon fonksiyonunu iyileştirdiği, TAV sonrası oluşan akciğer hasarını hafiflettiği ve akciğer hasarına karşı koruyucu olarak başlanabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Oliveira-Junior ve ark. (108)'nin sıçanlar üzerinde mekanik ventilasyon ilişkili akut akciğer hasarı ile ilgili yaptığı deneysel çalışmada sıçanlar üç gruba ayrılmış. 1. Grup kontrol grubu (n:7, tidal volüm: 7 ml/kg, f: 50/dk ve normal salin infüzyonu), 2. Grup (n:7, tidal volüm: 42 ml/kg, f: 9/dk ve normal salin infüzyonu), 3. Grup (n:7, tidal volüm: 42 ml/kg, f: 9/dk ve intravenöz 50 mg/kg pentoksifilin infüzyonu). mRNA TNF- α düzeyi 180 dakikalık yüksek tidal volüm verilen ve normal saline infüzyonu yapılan sıçanlarda artmıştır. Pentoksifilin infüzyonu yapılan 3. Grupta serum ve BAL sıvısında IL-1 β ve TNF- α düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır.

Üstünsoy ve ark. (100) yaptığı açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda kardiopulmoner baypass'ın akciğer üzerindeki inflammatuar etkisi üzerine pentoksifilin koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmalarında hastalar iki gruba

ayrılmış. Çalışma grubuna (15 hasta) kontrol grubundan (10 hasta) farklı olarak prime solüsyonun içine pentoksifilin eklenmiş. Pompa öncesi ve pompa sonrası kan örnekleri alınarak TNF- α , IL-6 ve IL-8 değerlerine bakılmış. Pentoksifilin verilen grupta pompa sonrası alınan kan örneklerinde TNF- α , IL-6 ve IL-8 değerlerinin anlamlı şekilde düştüğü saptanmıştır.

Sıçanlarda yüksek tidal volüm (20ml/kg) ile ventilasyon yapılarak oluşturulan akciğer hasarı ile ilgili deneysel bir çalışmada plasebo ve pentoksifilin grubu oluşturulmuştur. Pentoksifilin grubunda, ventilasyon öncesi 100 mg/kg pentoksifilin verilmiş. 4 saatlik ventilasyon süresinde 50 mg/kg/h pentoksifilin infüzyonu verilmiş. Ventilasyon başlangıcında ve 4 saat sonrasında BAL sıvısında TNF- α değerlerine bakılmış. TNF- α değerleri pentoksifilin verilen grupta anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (109).

Arıboğan ve ark. (110) yaptığı bir çalışmada akut solunum yetmezliği mevcut 21 erişkin hasta iki grupta ele alınmış. 1. gruba (n=11) 72 saat süresince pentoksifilin 1-1.5 mg/kg/saat dozda intravenöz infüzyon olarak uygulanırken 2. grup (n=10) kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Tüm olguların TNF- α değerleri 24 saatlik aralıklarla ölçülmüş. TNF- α değerleri 1. grupta 24. saatten itibaren 2. gruba göre önemli derecede düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş.

Oliveira-Júnior ve ark. (111)'nin hidroklorik asit ile akciğer hasarı yapılan deneysel çalışmasında 20 adet sıçan 5'er adet olmak üzere 4 gruba ayrılmış. 1. Gruba (MV grubu) sadece mekanik ventilasyon (MV) uygulanmış, 2. Grubunda (HCl grubu) her iki akciğere hidroklorik asit (HCl) verilmiş. 3. Gruba (HCl+PTX grubu) her iki akciğere hidroklorik asit verilmesinden sonra 50 mg/kg pentoksifilin infüzyonu uygulanmış. 4. Gruba (PTX+HCl grubu) pentoksifilin infüzyonundan sonra her iki akciğere hidroklorik asit verilmiş. BAL sıvısından TNF- α değerleri bakılmış. HCl grubunda TNF- α değerleri yüksek bulunmuştur. TNF- α değerleri HCl+PTX grubunda azalmıştır. En düşük TNF- α değerleri PTX+HCl grubunda saptanmıştır.

Fisher ve ark. (112)'nin yaptığı TAV sırasında hiperoksi ile akciğerde oksidatif stress üzerine yapılan çalışmada 20 adet domuz 10' ar olmak üzere 2 gruba ayrılmış. 1. Gruba (hiperoksi grubu) %100 O₂ verilmiş. 2. Gruba (normoksi grubu)

<%50 O₂ verilmiş. Her iki gruba da 3 saat boyunca TAV uygulanmış. Çalışma sonu akciğer doku örnekleri alınarak TNF- α değerlerine bakılmış. Hiperoksi grubunda TNF- α değerleri normoksi grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Ramallo ve ark. (113)'nin yaptığı çalışmada 95 °C' lik su ile termal hasar oluşturulmuş sıçanlarda akciğerde oluşan oksidatif hasar üzerine pentoksifilin koruyucu etkisi araştırılmış. 8 aylık erişkin ve 20 aylık yaşlı sıçanlar her grupta 7 sıçan olacak şekilde 6 gruba ayrılmış. 1. Grup sham (erişkin, termal ısı verilmeyen), 2. Grup sham (yaşlı, termal ısı verilmeyen), 3. Grup erişkin ve termal hasar yapılan, 4. Grup yaşlı ve termal hasar yapılan, 5. Grup erişkin, termal hasar yapılan ve pentoksifilin verilen ve 6. Grup yaşlı, termal ısı verilen ve pentoksifilin verilen gruptur. Pentoksifilin hasardan 6 saat sonra 25 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verilmiş. Diğer gruplara ise sterile salin solüsyonu verilmiş. Hasardan 24 saat sonra alınan BAL sıvısında TNF- α düzeyine bakılmış. TNF- α düzeyleri yaşlı sıçanlardan oluşan 4. Grupta daha belirgin olmak üzere 3. ve 4. grupta artmıştır. TNF- α düzeyleri pentoksifilin verilen 5. ve 6. grupta anlamlı şekilde düşmüştür. Çalışma sonucunda akciğerdeki oksidatif hasarın daha çok yaşlı sıçanlarda olduğu ve pentoksifilin bu hasarı azalttığını belirtmişlerdir.

TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ile reperfüzyon (reakspansiyon) hasarı oluşur. Çalışmamızda kontrol grubunda ÇAV (reperfüzyon-reakspansiyon) sonrası TNF- α değerleri anlamlı şekilde artmaktadır. Bu bulgular TAV'ı takiben ÇAV ile meydana gelen reekspansiyon-reperfüzyonun akciğerde inflamasyon yarattığını göstermektedir. Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre TNF- α değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanması pentoksifilin ÇAV sonrası akciğerde oluşan inflamasyona karşı koruyucu olduğunu göstermektedir.

Lipid peroksidasyonu reperfüzyon döneminde meydana gelir ve ortamda doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece logaritmik olarak artarken yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olur (52,53,114). Bu nedenle reperfüzyon dönemi, lipid peroksidasyonu için gerekli koşulların sağlanması bakımından çok uygundur (115). Lipid peroksidasyonun en belirgin ürünü olan MDA aynı zamanda biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılır (53,69,70).

Misthos ve ark. (51) yaptığı bir çalışmada 2001 ve 2003 yılları arasında 212 hasta akciğer reekspansiyon/reperfüzyon hasarı ile ilgili olarak prospektif olarak incelemiştir. Hastalar 6 gruba ayrılmış. 1. gruba lobektomi TAV uygulanmadan yapılmış. 2. gruba TAV ile pnömonektomi yapılmış. 3,4,5. gruplara sırasıyla 60, 90 ve 120 dakikalık TAV ile lobektomi yapılmış. 6. grubu ise hastalısız işlem yapılmayan normal kişiler oluşturmuş. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kan örnekleri alınmış. Akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda reekspansiyon döneminde ve operasyondan 12 saat sonra plazmada serbest oksijen radikallerinin yerine geçen plazma MDA ölçülmüştür. 3,4,5. gruptaki hastalar diğer gruplar ile karşılaştırıldığında MDA seviyelerinin ileri derecede anlamlı şekilde arttığı izlenmiş. Aynı çalışmada reekspansiyonun oksidatif stresi provoke ettiği, oluşan serbest oksijen radikallerin miktarının tek akciğer ventilasyonu süresiyle (5. Grup >4. Grup > 3. Grup) ilişkili olduğu belirtilmiş. Mekanik ventilasyonun ve cerrahi travmanın zayıf serbest radikal ürettiği ve manüple edilmiş akciğer dokusunun serbest oksijen radikal kaynağı olduğu belirtilmiştir. Akciğer kanserli vakaların daha fazla SOR ürettiği ve kanserli dokunun çıkarılmasının SOR yükünü azalttığını belirtilmiştir.

Tekinbaş ve ark. (116)'nın yaptığı deneysel bir çalışmada sıçanlara 1,2 ve 3 saatlik TAV ve sonrasında 2 saatlik ÇAV uygulanmış. Çalışma sonrasında oluşan akciğer hasarının TAV süresi uzadıkça arttığı, doku MDA seviyeleri ve histopatolojik inceleme ile gösterilmiştir.

Yukarıda da deneysel modelinden bahsettiğimiz Li HY ve ark. (107)'nin yaptığı çalışmada TAV uygulanan ve pentoksifilin verilen grupta, sadece TAV uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BAL sıvısında MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Yine Ramallo ve ark. (113)'nin yaptığı çalışmada termal akciğer hasarından 24 saat sonra sağ akciğer üst lob dokusundan MDA bakılmış. MDA düzeyleri yaşlı sıçanlardan oluşan 4. grupta daha belirgin olmak üzere 3. ve 4. grupta artmıştır. MDA düzeyleri pentoksifilin verilen 5. ve 6. grupta anlamlı şekilde düşmüştür.

Sepsis sonrası oksidatif stres ve akut akciğer hasarı oluşturulan deneysel bir çalışmada sıçanlar sham grubu, sepsis ve pentoksifilin-sepsis grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Sepsis oluşturulmak için intraperitoneal olarak Escherichia coli verilmiş. Pentoksifilin-sepsis grubunda E.coli infüzyonundan 1 saat önce 20 mg/kg

pentoksifilin intravenöz olarak verilmiş. BAL sıvısında MDA bakılarak oksidatif stres tayini yapılmış. Sepsis grubunda sham grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyeleri artmış, pentoksifilin-sepsis grubunda ise MDA seviyeleri sepsis grubuna göre anlamlı derecede düştüğü bildirilmiş (117).

Sulkowska ve Sulkowski (118) sıçanlara intraperitoneal siklofosfamid verilmesinden sonra akciğerlerde oluşan reaktif oksijen türevleri oluşumu üzerine pentoksifilin etkisini araştırmışlar. Sıçanlara intraperitoneal olarak siklofosfamid (150 mg/kg) verilmiş. Çalışma sonunda sol ventrikülden alınan kanda MDA seviyelerinde artış saptanmış. Pentoksifilin+siklofosfamid verilen grupta MDA seviyeleri normale dönmüş.

Çalışmamızda kontrol grubunda ÇAV sonrası ölçülen MDA değerleri, TAV sonrası ölçülen değerlerden anlamlı şekilde düşük bulundu. TAV sırasında kollabe akciğerdeki kan akımının %50 oranında azaldığını biliyoruz.(2) Dolayısıyla TAV esnasında oluşan iskemik periyodun klasik iskemik periyoda benzemediği açıktır. Bu durum ÇAV ile oluşan reperfüzyon tablosunu da klasik reperfüzyon tablosundan uzaklaştırmaktadır.

Pentoksifilin grubunda; ÇAV sonrası MDA değerleri, TAV sonu ile karşılaştırıldığında pentoksifilin MDA değerlerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü görülmektedir.

Son olarak kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu değerleri karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubu MDA değerlerinde, kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Bu bulgular TAV'ı takiben ÇAV sonrası reperfüzyon-reakspansiyon döneminde olan doku hasarına karşı pentoksifilin olumlu etkilerini olduğunu göstermektedir.

İnflamatuvar olaylar sırasında SOD gibi antioksidanları içeren savunma mekanizmaları ile serbest radikal formasyonları arasındaki dengesizlik ve oksijen metabolitlerinin artışı akciğer doku hasarına neden olur (119). SOD, insan vücudundaki antioksidan savunma mekanizmalarından biridir ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasara karşı koruyucu etkisi vardır (120).

Fisher ve ark. (112)'nin TAV sırasında hiperoksi ile akciğerde inflamatuvar yanıt ve oksidatif stress üzerine yapılan çalışmada hiperoksi grubunda SOD değerleri

daha düşük bulunmuştur. SOD değerinin düşmesini SOD' nin artan reaktif oksijen türevleri ile etkileşime girmesiyle ilişkilendirmişlerdir.

Yukarıda deneysel modelinden bahsettiğimiz Li HY ve ark. (107)'nin yaptığı deneysel çalışmada TAV uygulanan ve pentoksifilin verilen grupta, sadece TAV uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BAL sıvısında SOD değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Hiperoksi (>95% O₂) ile akciğer hasarı yapılan deneysel bir çalışmada yeni doğan sıçanlar plesebo grubu (oda havasında solutulan), hiperoksi grubu + normal saline infüzyonu ve hiperoksi + pentoksifilin grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış. Sıçanlara O₂ verilmesinden önce ve iki günde bir olmak üzere 75 mg/kg pentoksifilin verilmiş. 4. ve 9. günlerde doku örnekleri alınarak SOD düzeylerine bakılmış ve histopatolojik inceleme yapılmış. 9. günde alınan örneklerde pentoksifilin verilen grupta diğer iki grup ile karşılaştırıldığında SOD düzeyleri artmıştır (121). (p < 0.001)

Sulkowska ve Sulkowski (118) sıçanlara intraperitoneal siklofosfamid verilmesinden sonra akciğerlerde oluşan reaktif oksijen türevleri oluşumu üzerine pentoksifilin etkisini araştırmış. Çalışma sonunda sol ventrikülden alınan kanda Zn-SOD seviyeleri anlamlı olarak düşmüştür. Pentoksifilin+siklofosfamid verilen grupta Zn-SOD seviyesinde daha belirgin bir düşüklük görülmüştür.

Çalışmamızda kontrol grubunda, ÇAV sonrası SOD değerlerinde TAV sonu değerlere göre anlamlı azalma görülmektedir. Bu bulgunun TAV sonrası ÇAV ile reekpanse-reperfüze olan akciğerde oluşan oksidatif hasara bağlı SOD tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Pentoksifilin grubunda da ÇAV sonrası TAV sonrasına göre ortalama SOD değerlerinde artış saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubu ve Pentoksifilin grubu ÇAV sonu ve TAV sonu değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında; Pentoksifilin grubunda, kontrol grubuna göre SOD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmektedir. Çalışmamızda pentoksifilin literatürdeki verilere paralel olarak SOD değerlerini yükseltmiştir.

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

Tekinbaş ve ark. (116)'nın yaptığı deneysel bir çalışmada sıçanlara 1,2 ve 3 saatlik TAV ve sonrasında 2 saatlik ÇAV uygulanmış. Özellikle 3 saat TAV uygulanan grupta çalışma sonunda alınan doku örneklerinde alveollerde belirgin interstisyel ödem, lökosit infiltrasyonu ve intraalveoler hemoraji saptanmıştır. Bu çalışmanın histopatolojik analizinde TAV süresi arttıkça oluşan doku hasarının da arttığı gözlenmiştir.

Hiperoksi (>95% O₂) ile akciğer hasarı yapılan deneysel bir çalışmada yeni doğan sıçanlar plesebo grubu (oda havasında solutulan), hiperoksi grubu + normal saline infüzyonu ve hiperoksi + pentoksifilin grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış. Sıçanlara O₂ verilmesinden önce ve iki günde bir olmak üzere 75 mg/kg pentoksifilin verilmiş. 4. ve 9. günlerde doku örnekleri alınarak histopatolojik inceleme yapılmış. Pentoksifilin verilen grupta hiperoksi + normal saline infüzyonu yapılan grup ile karşılaştırıldığında 9. günde alınan örneklerde makrofaj infiltrasyonunun ve alveoler ödemin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır (121).

Yukarıda deneysel modelinden bahsettiğimiz Li HY ve ark. (107)'nin yaptığı deneysel çalışmada TAV uygulanan ve pentoksifilin verilen grupta, sadece TAV uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akciğer doku örneklerinde daha hafif patolojik değişiklikler saptanmıştır.

Ramallo ve ark. (113)'nin yaptığı çalışmada 95 °C' lik su ile termal hasar oluşturulmuş sıçanlarda akciğerde oluşan oksidatif hasar üzerine pentoksifilin koruyucu etkisi araştırılmış. Yaşlı ve termal hasar yapılan sıçanların histopatolojik incelemesinde akciğer dokusunda ciddi ödem, dilate septalar ve alveol duvarında daha çok konjesyon ve PMNL alanları saptanmış. Pentoksifilin verilen grupta ise bu değişiklikler daha az saptanmış.

Oliveira-Júnior ve ark. (111)'nin hidroklorik asit ile akciğer hasarı yapılan deneysel çalışmasında HCl grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nötrofil sayısında artış ve alveoler hemoroji saptanmıştır. PTX+HCl grubunda akciğer dokusundaki makrofaj, kırmızı kan hücreleri ve nötrofil sayılarında azalma saptanmıştır.

Çalışmamızın histopatolojik incelemelerinde pentoksifilin grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında reekspansiyon sonrası pentoksifilin interstisyel ödemi, intraalveoler kanamayı ve PMNL infiltrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde

düşürdüğü saptandı. Ayrıca pentoksifilin alveoler konjesyon miktarını düşürmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgular 60 dakikalık TAV sonrası 30 dakikalık reekspansiyon periyodunun akciğer dokusunda histopatolojik değişiklik yarattığı ve pentoksifilin doku hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz deneysel çalışmada pentoksifilin özellikle ÇAV sonrası reekspansiyon döneminde oksidatif stress ve inflamasyon ile ilgili biyokimyasal değerleri azalttığı saptandı. Pentoksifilin bu etkisi histopatolojik inceleme ile de kanıtlandı. Postoperatif dönemde akciğer hasarı olması beklenen yaşlı, tümör yükü olan hastalar gibi riskli grup hastalar ve TAV-ÇAV süresinin uzun olacağı vakalarda pentoksifilin koruyucu olarak başlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for Thoracic Surgery. In: Clinical Anesthesiology. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), 3 rd ed., New York: Lange Medical Books / McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002:525-51
2. 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
3. Benumof JL, Alfery DD. Anesthesia For Thoracic Surgery. In Anesthesia Editor: Miller RD, fifth edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, page: 1665-2000
4. Grace PA: Ischemia-reperfusion injury. *Brit J Surg* 1994; 81:634-47
5. Genofre EH, Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Marchi E. Reexpansion pulmonary edema. *J Pneumol* 2003;29:101-6
6. Damjanov İ, Linder J. Cell injury and cellular adaptations. *Anderson's Pathology.* Tenth Edition. Volum 1: 357-365
7. de oliveira Martins J, Meyer Pflung AR, Alba-Loureiro TC ve ark. Modulation of lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation: Role of insulin. *Shock* 2006; 260-6
8. Şentürk M: New concepts of the management of one-lung ventilation. *Curr. Opin. Anaesthesiology* 2006; 19: 1-4
9. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Critical Care Medicine* 2010;38(10 Suppl):S539-48
10. Brodsky JB. The evolution of thoracic anesthesia. *Thorac Surg Clin* 2005;15:1–

11. Wilson WC, Benumof JL. Anesthesia for Thoracic Surgery. In: Miller's Anesthesia. Miller RD (ed), 6th ed., Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005:1847-1939
12. Anantham D, Jagadesan R, Tiew PEC. Clinical review: Independent lung ventilation in critical care. Crit Care 2005;9:594-600
13. Dikmen Y, Aykaç B, Erolçay H; Unilateral high frequency jet ventilation during one lung ventilation. European Journal of Anaesthesiology 1997; 14: 239-243
14. Watanabe S, Noguchi E, Yamada S, et al. Sequential changes of arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation. Anesth Analg 2000; 90:28-34
15. Bardoczky GI, Szegedi LL, d'Hollander AA, et al. Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effects of position on FiO₂. Anesth Analg 2000; 90:35-41
16. Dunn Peter F: Physiology of lateral decubitus position and one-lung ventilation. International Anesthesiology Clinics 2000; 38: 25-53
17. Choi YS, Bang SO, Shim JK, Chung KY, Kwak YL, Hong YW. Effects of head-down tilt on intrapulmonary shunt fraction and oxygenation during one-lung ventilation in the lateral decubitus position. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;134:613-8
18. Misiolek H, Knapik P, Swaneveldery J, Wyatty R, Misiolek M. Comparison of double-lung jet ventilation and one-lung ventilation for thoracotomy. Eur J Anaesthesiol 2008;25:15-21
19. Theissen IL, Meissner A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Anaesthesist. 1996 Jul;45(7):643-52
20. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editors. Clinical Anesthesiology. Fourth Ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
21. Hedenstierna G. Respiratory physiology. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:361-91

22. Sazak GH, Ulus F, Tunc M, Savkılıoğlu E. Anesteziye yüksek frekanslı ventilasyon. *Solunum Hastalıkları* 2007;18:134-40
23. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323
24. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999; 116: 9S-15S
25. Neumann P, Berglund JE, Mondejar EF, et al. Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998: 158; 1636-43
26. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998: 157; 263-72
27. Gothard, John. Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2006, 19:5-10
28. Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:376-380
29. Lohser J. Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiol Clin*. 2008 Jun;26(2):241-72
30. Williams EA, Evans TW, Goldstraw P. Acute lung injury following lung resection: is one lung anaesthesia to blame? [Editorial]. *Thorax* 1996; 51:114-116
31. Licker M, de Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003; 97:1558–1565
32. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817

33. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1
34. Schilling T, Kozian A, Huth C, et al. The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg* 2005; 101:957
35. Tuğrul M, Camci E, Karadeniz H, et al. Comparison of volume controlled with pressure controlled ventilation during one-lung anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 79:306
36. Sentürk NM, Dilek A, Camci E, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on ventilatory and oxygenation parameters during pressure-controlled one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:71
37. Unzueta MC, Casas JI, Moral MV. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Anesth Analg* 2007; 104:1029
38. Pardos PC, Garutti I, Piñeiro P, et al. Effects of ventilatory mode during one-lung ventilation on intraoperative and postoperative arterial oxygenation in thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23:770
39. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911
40. Yang M, Ahn HJ, Kim K, et al. Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery?: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139:530
41. Cheng YJ, Chan KC, Chien CT, et al. Oxidative stress during 1-lung ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:513
42. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82:832

43. Siemionow M, Arslan E.: Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*. 2004; 24: 468-475
44. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225-246
45. Marc de Perrot, Mingyao Liu, Thomas K. Waddell, and Shaf Keshavjee. Ischemia–Reperfusion–induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167. pp 490–511, 2003
46. Ismail Hameed Mallick, Wenxuan Yang, Marc C. Winslet and Alexander M. Seifalian. Ischemia–Reperfusion Injury of the Intestine and Protective Strategies Against Injury. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 49, No. 9 (September 2004), pp. 1359–1377 (2004)
47. Shen AC, Jennings RB. *Am J Pathol*. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. 1972 Jun;67(3):417-40
48. Dhalla NS, Saini HK, Tappia PS, Sethi R, Mengi SA, Gupta SK. Potential role and mechanisms of subcellular remodeling in cardiac dysfunction due to ischemic heart disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007 Apr;8(4):238-50
49. Charles D. Collard, Simon Gelman. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia–Reperfusion Injury. *Anesthesiology* 2001; 94:1133–38
50. 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.*, 72, 1183-1189 (2001)
51. P. Misthos, S. Katsaragakis, N. Milingos, S. Kakaris, E. Sepsas, K. Athanassiadi, D. Theodorou, I. Skottis. Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2005; (27): 379–382
52. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology*, 1993; 43: 1656-1665

53. Dipak K. Das. Pathophysiology of Reperfusion Injury. 1993. Chapter 4: 88-89
54. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol.* 2007, 39;44-84
55. Chow CW, Abreu MTH, Suzuki T, Downey GP. Oxidative stress and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:427–31
56. Crestani, B., Cornillet, P., Dehoux, M., Rolland, C., Guenounou, M., Aubier, M.: Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo: regulation by alveolar macrophage secretory products. *J. Clin. Invest.*, 94, 731-740 (1994)
57. Al-Mehdi AB, Shuman H, and Fisher AB.: Intracellular generation of reactive oxygen species during nonhypoxic lung ischemia. *Am J Physiol* 272, L294-300 (1997)
58. Lang JD, McArdle J, O'Reilly PJ, Matalon S. Oxidant–antioxidant balance in acute lung injury. *Chest* 2002;122: 314S–320S
59. Comhair SAA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L246–55
60. Sylvester JT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: a radical view. *Circ Res* 2001;88:1259–66
61. Fukanoshi T, Ishibe Y, Okazaki N, Miura K, Liu R, Nagai S, Minami Y. Effect of re-expansion after short-period lung collapse on pulmonary capillary permeability and pro-inflammatory cytokine gene expression in isolated rabbit lungs. *Br J Anaesth* 2004;92:558–63
62. Tarver RD, Broderick LS, Conces DJ Jr. Reexpansion pulmonary edema. *J Thorac Imaging* 1996;11:198–209
63. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C227–C41
64. Lases EC, Duurkens VAM, Gerritsen WBM, Haas FJLM. Oxidative stress after lung resection therapy. A pilot study. *Chest* 2000;117:999–1003

65. Zeldin RA, Normandin D, Landwig D, Peters RM. Postpneumonectomy pulmonary edema J. Thorac Cardiovasc Surg 1984; 43:323-326
66. Slinger P. Fluid management during pulmonary resection surgery. Ann Card Anaesth 2002; 5:220–224
67. Aggarwal B, Vilcek J (editors). Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action. Marcel Dekker, 1992, pp 1-624
68. Bunnell ER, Pacht ER. Oxidized glutathione is increased in alveolar fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1174-80
69. Daniele Del Rio, Amanda J. Stewart, Nicoletta Pellegrini. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. Volume 15, Issue 4, August 2005, Pages 316–328
70. Ramzy MM, El-Sheikh AA, Kamel MY, Abdelwahab SA, Morsy MA. Mechanism of testicular protection of carvedilol in streptozotocin-induced diabetic rats. Indian J Pharmacol. 2014 Mar;46(2):161-5
71. Halliwell B. Drug antioxidant effects. Drugs 1991; 42(4): 569 – 605
72. Hileman EA, Achanta G, Huang P. Superoxide dismutase: an emerging target for cancer therapeutics. Expert Opin Ther Targets 2001;5:697-710
73. Ming Zhang, Yan-Jun Xu, Shushma A Mengi, Amarjit S Arneja and Naranjan S Dhalla. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases. Exp Clin Cardiol. 2004 Summer; 9(2): 103–111
74. Katzung Bertram G. Basic&Clinical Pharmacology. Twelfth Edition. 2012. p:345-346
75. Emma Harris, Sven M. Schulzke Sanjay K. Patole. Pentoxifylline in Preterm Neonates. A Systematic Review. Pediatr Drugs 2010; 12 (5): 301-311
76. Fantin M, Quintieri L, Kusz E, et al. Pentoxifylline and its major oxidative metabolites exhibit different pharmacological properties. Eur J Pharmacol 2006; 535 (1-3): 301-9

77. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 30 (4): 603-21, 1994
78. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34:50-97
79. Miller K, Louie A, Baltch AL, Smith RP, Davis PJ, Gordon MA. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its metabolites in healthy mice and in mice infected with *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2405-9
80. Raju PI, Tolman K.C, Davis P.J, Ludden T.M, Roy T.K, Johnson F.E. Distribution and metabolism of pentoxifylline in non-tumor-bearing mice. *J Med*, 24 (6) (1993), pp. 353–368
81. Clarke E, Rice GC, Weeks RS, et al. Lisofylline inhibits transforming growth factor beta release and enhances trilineage hematopoietic recovery after 5-fluorouracil treatment in mice. *Cancer Res* 1996;56:105-12
82. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E. Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *Eur J Pharmacol* 2008; 581 (3): 290-5
83. Omid Zargari. Pentoxifylline: A drug with wide spectrum applications in dermatology. *Dermatology Online Journal*.2008; 14(11):2
84. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 1.Cilt. Hacettepe Yayınları. 2005: 392
85. Porter JM, Culter BS, Lee BY, et al: Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: Multi-center controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. *Am Heart J* 1982; 104: 66-72
86. Hamidian Jahromi A, Kessarisi N, Sharifian M, Roozbeh J. Protective effect of pentoxifylline in the kidney perfusion fluid on the transplanted kidney. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009 Mar;20(2):290-1

87. Bianco JA, Appelbaum FR, Numunaitis J, et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 78: 1205-11, 1991
88. Baykara M, Atabek ME, Eklioglu BS, Kurtoglu S. Pentoxifylline treatment for protecting diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(1-2):19-24
89. Appenzeller S, Hazel E. Pentoxifylline for the treatment of anterior uveitis in Behcet's disease: possible alternative for TNF blockers. *Rheumatol Int.* 2011 Nov;31(11):1511-3
90. Adel M, Awad HA, Abdel-Naim AB, Al-Azizi MM. Effects of pentoxifylline on coagulation profile and disseminated intravascular coagulation incidence in Egyptian septic neonates. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Jun;35(3):257-65
91. Mohammadpour AH, Nazemian F, Khaiat MH, Tafaghodi M, Salari P, Charkazi S, Naghibi M, Shamsara J. Evaluation of the effect of pentoxifylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014 Jan;25(1):73-8
92. Sidhu SS, Goyal O, Singla M, Bhatia KL, Chhina RS, Sood A. .Pentoxifylline in severe alcoholic hepatitis: a prospective, randomised trial. *J Assoc Physicians India.* 2012 May;60:20-2
93. Ely H. Editorial. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad Dermatol* 30 (4): 639-42, 1994
94. Hoffman H, Markewitx A, Kreuzer E, et al. Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardio-thoracic surgery. *Shock* 1998; 19: 234-40
95. Montravers P, Fagon J.Y, Gibert C,et al: Pilot study of cardiopulmonary risk from pentoxifylline in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 103:1017-1022
96. Hammerschmidt DE, Kotasek D, McCarthy T,et al: Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 254-263

97. Akitoshi Ishizaka, Zhaohan Wu, Kenton E. Stephens, Hiromasa Harada, Roger S. Hogue, Peter T. O'Hanley, and Thomas A. Raffin. Attenuation of Acute Lung Injury in Septic Guinea Pigs by Pentoxifylline. *American Review of Respiratory Disease*. Vol. 138, No. 2 (1988), pp. 376-382
98. Doherty GM, Jensen JC, Alexander R, et al: Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991;110:192-198
99. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:1230-6
100. H. Üstünsoy, M.C. Sivrikoz, K. Bakır, I. Şenkaya, B. Erbağcı, R. Uçak, F. Nurözler. The inhibition of pro-inflammatory cytokines with pentoxifylline in the cardiopulmonary bypass lung. *Respiratory Medicine* 2002; 96: 275-279
101. Pridjian AK, Bove EL, Bolling SF, Childs KF, Brosamer KM, Lupinetti FM. Developmental differences in myocardial protection in response to 5'-nucleotidase inhibition. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Feb;107(2):520-6
102. Gomez CL, Camps B, Asuncion JG, et al. Pentoxifylline ameliorates cerulein-induced pancreatitis in rats: Role of glutathione and nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 670-6
103. Roozbeh J, Hamidian Jahromi A, Sharifian M, Pakfetrat M, Afshariani R. Protective effect of pentoxifylline on contrast induced nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(6):985–986
104. Chick TW, Scotto P, Icenogle MV, et al: Effects of pentoxifylline on pulmonary hemodynamics during acute hypoxia in anesthetized dogs. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137:1099-1103
105. Lilly CM, Sandhu JS, Ishizaka A, et al: Pentoxifylline prevents tumor necrosis factor –induced lung injury. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139:1361-1368
106. Berman B, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits normal human dermal fibroblast in vitro proliferation, collagen, glycosaminoglycan, and fibronectin production, and increases collagenase activity. *J Invest Dermatol* 1989;92:605-10

107. Li HY, Ma J, Li Z, et al. Protective effect of pentoxifylline on acute pulmonary injury after one-lung ventilation in rabbits. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009 Dec; 29(12):2446-8
108. I.S. Oliveira-Junior, B.V. Pinheiro, I.D.C.G. Silva, R. Salomão, R.L. Zollner, O.S. Beppu. Pentoxifylline decreases tumor necrosis factor and interleukin-1 during high tidal volume. *Braz J Med Biol Res*, October 2003, Volume 36(10) 1349-1357
109. Lessa A, Suguihara C, Xianyu S, Hehre D, Devia C, Bancalari E. The effect of pentoxifylline on the pulmonary response to high tidal volume ventilation in rats. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(1):54-60
110. Arıboğan Anış, Özbek Uğur, Reyhan Elif, Bilgin Egemen, Oral Uğur, Akman Hasan. Künt göğüs travması olgularında pentoksifilin uygulamasının serum Tnf-alfa düzeyi ve akciğer hasarlanması üzerine etkileri. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1999,24(2):32-41
111. Oliveira-Júnior IS, Maganhin C.C et al. Effects of pentoxifylline on TNF-alpha and lung histopathology in HCl-induced lung injury. *Clinics* 2008;63(1):77-84
112. Olivant Fisher A, Husain K, Wolfson MR, Hubert TL, Rodriguez E, Shaffer TH, Theroux MC. Hyperoxia during one lung ventilation: inflammatory and oxidative responses. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Oct;47(10):979-86
113. Ramallo BT, Lourenço E, Cruz RH, Almeida JC, Taha MO, Silva PY, Oliveira-Junior IS. A comparative study of pentoxifylline effects in adult and aged rats submitted to lung dysfunction by thermal injury. *Acta Cir Bras*. 2013 Feb;28(2):154-9
114. Hakan Terzi, Hülya Öztürk, Güler Buğdaycı, Hayrettin Öztürk. Beneficial Effect of Dexmedetomidine on Testicular Ischemia – Reperfusion Injury in Rats. *Adv Clin Exp Med* 2008; 17(5): 513–518
115. Hasan Akkoç. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi*, 2008 Cilt: 35, Sayı: 3, 211-215
116. Tekinbas C, Ulusoy H, Yulug E, et al. One-lung ventilation: for how long? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:405–10

117. I.S. Oliveira-Junior, M.K.C. Brunialti, I.H.J. Koh, V.B.C. Junqueira, R. Salomão. Effect of pentoxifylline on lung inflammation and gas exchange in a sepsis-induced acute lung injury model. *Braz J Med Biol Res*, November 2006, Volume 39(11) 1455-1463
118. Sulkowska M, Sulkowski S. The effect of pentoxifylline on ultrastructural picture of type II alveolar epithelial cells and generation of reactive oxygen species during cyclophosphamide-induced lung injury. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1997 Oct;29(4):487-96
119. Hızır Ufuk Akdemir, Aygül Güzel, Celal Katı, Latif Duran, Hasan Alaçam, Ayhan Gacar, Tolga Güvenç, Naci Murat, and Bülent Şişman. The evaluation of different treatment protocols for trauma-induced lung injury in rats. *J Thorac Dis*. Feb 2014; 6(2): 66–73
120. Wang Lei, Yuan Ruixia, Yao Chengyue, Wu Qingping, Marie Christelle, Xie Wanli, Zhang Xingcai, Sun Wei, Wang Huiqing and Yao Shanglong. Effects of resolvin D1 on inflammatory responses and oxidative stress of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Chinese Medical Journal* 2014;127(5):803-809
121. Beatriz Almario, Shu Wu, Jinghong Peng, Deepthi Alapati, Shaoyi Chen & Ilene R.S. Sosenko. Pentoxifylline and prevention of hyperoxia-induced lung -injury in neonatal rats. *Pediatric Research* (2012) 71, 583–589

