

Tavşanlarda Duman İnhalasyonu ile Oluşturulan Deneysel Akut Akciğer Hasarında Dimethylthiourea Tedavisinin Etkinliği

Effectiveness of Dimethylthiourea Treatment in Experimentally Induced Acute Lung Injury by Smoke Inhalation in Rabbits

Hasan Kara¹, Ertuğrul Kafalı², Şerife Özdiç³, Ayşegül Bayır², Ahmet Ak², Başer Cander², Sedat Koçak²

¹Bingöl Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Bingöl, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Aksaray Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Aksaray, Türkiye

Özet

Amaç: Deneysel duman inhalasyonuna bağlı gelişen Acute Lung Injury (ALI) modelinde antioksidan ajan olan dimethylthiourea (DMTU) tedavisinin akciğer doku hasarına olan etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada Yeni Zelanda tipi 24 dişi deney tavşanı kullanıldı. Kontrol grubu, Sham grubu ve Dimethylthiourea (600mg/kg) grubu şeklinde gruplar oluşturulup ilaçları duman inhalasyonundan hemen sonra verildi. Kontrol grubu haricindeki tavşanlarda balon-duman-entübasyon yöntemi kullanılarak Acute Lung Injury oluşturuldu. Deneyin 0. 3. ve 96. saatlerinde arter kan gazları, plazma Nitrik Oksit (NO) değerleri ve biyokimyasal tetkikler için kan örnekleri alındı. Deneyin sonunda histopatolojik incelemeler için akciğerden doku örnekleri alındı.

Bulgular: Dimethylthiourea grubunun arteriyel kan pH ve PaO₂ değerleri kontrol ve sham grubuna göre anlamlı olarak artmış (p<0.05) bulundu. Kan üre, kreatinin, ALT, AST gibi böbrek ve karaciğer fonksiyonları testlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P<0.05). Kontrol, Sham ve DMTU grupları arasında kan NO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (P>0,05). Akciğer histopatolojik incelemesinde atelektazi, ödem, nötrofil yaygınlığı, nötrofil yığılımı, alveolar nötrofil ve mukus değerleri açısından sham grubu ve DMTU grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P<0.05).

Sonuçlar: Çalışmamızda antioksidan ajan olan DMTU'nun deneysel olarak oluşturulan akut akciğer hasarında arteriyel kan pH ve paO₂ dışında kan üre, kreatinin, ALT, AST ve LDH gibi böbrek ve karaciğer fonksiyonları testleri ile akciğer histopatolojisine üzerinede olumlu etkisi olmuştur. DMTU tedavisinin kan NO düzeyi üzerine olumlu bir etkisi olmamıştır. (JAEM 2010; 9: 124-8)

Anahtar kelimeler: Akut akciğer hasarı, duman inhalasyonu, antioksidan ajanlar, dimethylthiourea

Alındığı Tarih: 03.11.2009

Kabul Tarihi: 24.03.2010

Abstract

Objective: To investigate the effectiveness of Dimethylthiourea (DMTU) treatment on lung tissue in experimental smoke inhalation induced Acute Lung Injury (ALI) in rabbits.

Materials and Methods: We used 24 New Zealand type female rabbits. We divided them into three groups as control, sham and DMTU (600 mg/kg). The treatment began immediately after smoke inhalation. The inhalation was performed by the bubble-smoke-intubation method. Arterial blood samples, plasma NO levels and biochemical analysis were performed at the 0th, 3rd and 96th hours and tissue samples were collected from the lung at the end of the experiment.

Results: Arterial pH and PaO₂ levels were significantly high in the DMTU group, compared to the sham group. Blood urea, creatinine, ALT, AST levels were also significantly higher. NO levels did not differ between the groups. In the histopathologic examination; atelectasia, neutrophil penetration, edema, alveoli neutrophil and mucus findings were significantly different between DMTU and the other groups.

Conclusion: In our study DMTU, an antioxidant agent, had positive effects on patient arterial blood pH, PaO₂, blood urea, creatinine, ALT, AST, LDH levels and lung histology in experimental smoke inhalation induced ALI in rabbits. (JAEM 2010; 9:124-8)

Key words: Acute Lung injury, smoke inhalation, antioxidant, dimethylthiourea

Received: 03.11.2009

Accepted: 24.03.2010

Giriş

ALI (Acute Lung Injury) ve ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome); orta derecede pulmoner fonksiyon bozukluğundan başlayarak artarak ilerleyen ve sonuçta ölümcül akciğer yetmezliğine kadar giden bir klinik seyir izleyen, alveolo- kapiller membran geçir-

genliğinde artma, diffüz alveolar hasar ve proteinden zengin sıvının birikimine bağlı alveolar ödem ile karakterize kötü prognozlu bir hastalıktır (1). ALI'nın insidansı 1864/100.000 olup, vakalarının yaklaşık %70'i ARDS'ye ilerlediğinden ARDS insidansında 12-45/100.000 bulunmuştur. Yoğun bakıma kabul edilen hastaların %7'sini ALI ve ARDS'li hastalar oluşturur. ALI/ARDS'den ölüm oranı 20 yıl önce %90

Yazışma Adresi/Correspondence to: Uzm. Dr. Hasan Kara, Bingöl Devlet Hastanesi Acil Servis Kliniği, 12000 Bingöl, Türkiye

Tel: +90 426 214 22 17 e.posta: hasankara42@gmail.com

doi:10.4170/jaem.2010.69875

iken, günümüzde %30-40 seviyelerine düşmüştür. Buna rağmen taburcu sonrası hastalarda pulmoner ve nonpulmoner morbiditenin en önemli nedeni ALI/ARDS'dir. ALI/ARDS'nin ABD'de mortalitesi 1/36000'dir (2, 3). 2000 yılında yayınlanan ARDS Network çalışması ile koruyucu akciğer ventilasyonu stratejisi ile mortalitede azalma sağlanmıştır. Erken ölüm nedenleri genellikle altta yatan hasara bağlı olmakta, geç ölüm (72 saat sonra) ise çoğunlukla sepsis, solunum yetmezliği ve multipl organ yetmezliği nedeniyle gerçekleşmektedir (4). ALI/ARDS akciğer parankiminde diffüz enflamasyonla karakterize bir hastalık sürecidir. Serbest radikalleri ve lipid peroksidasyonu aracılığıyla meydana gelen akut akciğer doku hasarı ARDS patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Kapiller vasküler endotelde oluşan bu hasar, ALI/ARDS'nin ana karakteristiği olan vasküler permeabilite artışına sebep olur (5, 6). ALI ve ARDS sıklıkla sepsis, şok gibi altta yatan hastalığa ait sistemik bulguları da içerir. Tedaviye dirençli ALI/ARDS hastaları solunum yetmezliğinden ziyade, çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) sebebiyle ölmektedir. Hastanede yatan hastalarda en önemli ALI/ARDS sebebi, sepsis sendromudur. Gastrik muhtevanın aspirasyonu, duman gibi toksik kimyasal gaz inhalasyonları, multipl travma, pankreatit, üremi, aşırı kan transfüzyonu ve dissemine intravasküler koagülasyon diğer etiyolojik nedenlerdir (7).

Tüm yaş gruplarında görüldüğünden 1994 yılında toplanan Avrupa-Amerika konsensus toplantısında ALI/ARDS; akut başlangıçlı, akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon, oksijen tedavisine dirençli hipoksi ve akciğer kompliyansında düşme ile beraber seyreden akciğer ödemi (kalp yetmezliğine bağlı olmaksızın) ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. ARDS tanımı ALI ile hemen hemen benzer olup en önemli farkı hipokseminin daha derin olmasıdır (PaO_2/FiO_2 oranı 200 mmHg veya altındadır) (8).

ALI ve ARDS yoğun bakımların en önemli problemlerinden olup, yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle agresif tedavi gerektirir (9). ALI/ARDS'nin tam olarak tedavi edilmesi mümkün olmadığından, tedavi semptomatik ve destekleyici olmaktan ileri gidememiştir. Bu hastalarda sıklıkla mekanik ventilasyon gereklidir. ALI/ARDS'de ventilasyon stratejileri arasında en tercih edilenler; akciğer koruyucu ventilasyon, permisif hiperkapni, optimal PEEP uygulaması ve pron pozisyonudur. Ekstrakorporal yaşam desteği, yüksek frekanslı ventilasyon, likit ventilasyon ve farmakolojik tedavi standart tedaviye girmemekle beraber bazı araştırmalarda klinik sonuçlar üzerine umut verici olduğu gösterilmiştir (10). Dimethylthiourea (DMTU) nonenzimatik bir antioksidan olup selektif radikal temizleyicisi bir ajandır. DMTU; oksidatif hasar sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girer, pulmoner kapiller membran geçirgenliğini azaltır. Oksidatif strese bağlı oluşan hücre zedelenmesini önlemektedir DMTU, özellikle postiskemik doku hasarında en iyi antioksidanlardan biridir (11, 12). Çalışmamızın amacı sağlıklı tavşanlarda duman inhalasyonu ile oluşturulan akut akciğer hasarında güçlü bir antioksidan ajan olan DMTU'nun etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla DMTU'nun akut akciğer yaralanmasında koruyucu ve tedavi edici rolünü biyokimya, kan gazı, nitrik oksit düzeylerini ölçerek ve histopatolojik yönden değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde, araştırma merkezi yönetim kurulunun ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun izni ile yapılmıştır. Çalışmada 2800-3300 gr ağırlığında Yeni Zelanda tipi 24 dişli deney tavşanı kullanıldı. Deneklere Ketamin HCl (Ketalar 50mg/kg, İM) ve Rompun (Xylasin HCL 15 mg/kg İM) ile genel anestezi uygulandı.

Deneyde standardize duman elde etmek için eni 25cm ve boyu 25cm olan cam fanus kullanılarak kapalı bir ortam elde edildi. Fanus içine 4 amperlik akım kullanan elektrik ocağı yerleştirildi. Elektrik ocağı üzerine 2 gram pamuk konuldu ve 150 saniye kapalı ortamda pamuk yandı. Balon içine duman pompa yardımıyla balonun tam dolması sağlandı. Fanusun alt kenarından açılan deliğe içeri sadece hava girişine izin veren, fanusun üst ortasından açılan deliğe de sadece hava çıkışına izin veren valf sistemleri kondu. Fanusun üstünden açılan delikten bir hortum yardımıyla sistem pompanın hava giriş yerine bağlandı. Pompanın hava çıkış deliği ise hortum yardımıyla havası tamamen boşaltılmış yarıçapı 20cm olan balona bağlandı. Tam dolu balon entübe edilmiş deneye ambu yardımıyla inhale ettirildi.

Deneyde kullanılan denekler 3 (n=8) gruba ayrıldı.

1. Grup (Kontrol grubu): Deneklere herhangi bir işlem yapılmadı.

2. Grup (Sham grubu): Balon-duman-entübasyon yöntemi kullanılarak ALI oluşturuldu, ancak herhangi bir tedavi uygulanmadı.

3. Grup (DMTU grubu): Balon-duman-entübasyon yöntemi kullanılarak ALI oluşturuldu ve 0.5saatte DMTU 600mg/kg tek doz İV uygulandı.

Deneyde 0. saat, 3. saat ve 96. saatte biyokimyasal tetkik ve arteriyel kan gazı için arteriyel kan örneği alındı. Heparinli enjektöre kulak arterinden alınan 1cc kan örneklerinde otomatik olarak GEM Premier 3000 cihazıyla kan gazları ölçümü yapıldı. Denekler 96. saat tetkikleri için kan alındıktan sonra dekapitasyon uygulanarak sakrifiye edildi. Sol akciğerden doku örnekleri alınarak histopatolojik olarak incelendi. İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 13.0" programı yardımıyla yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Post Hoc test olarak bonferroni düzeltmeli tekrarlı ölçümlerde t- testi kullanıldı. Non parametrik verilerin analizinde kruskal wallis varyans analizi uygulandı. Farklılığı yaratan grubu bulmak için bonferroni düzeltmeli Mann-whitney U testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu şeklinde oluşturulan grupların deneyin 0. 3. ve 96. saatlerinde arter kan gazları, biyokimyasal tetkikler sonuçları ve histopatolojik olarak akciğer doku örnekleri incelendi.

0. saat pH, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3 , BE değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 1).

3. saat pH, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3 , BE değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P<0,05$) (Tablo 2).

96. saat pH, PO_2 , $PaCO_2$, HCO_3 , BE değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P<0,05$) (Tablo 3).

0. saat Üre, ALT ve NO değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$). 0. saat AST ve kreatinin değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($P<0,05$) (Tablo 4).

3. saat Üre, kreatinin, AST değerlerinde değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($P<0,05$). 3. saat ALT ve NO değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 5).

96. saat Üre, kreatinin, ALT, AST ve NO değerlerinde kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 1. Grupların 0. saat arteriyel kan gazı ortalama değerleri

| | pH | PaO ₂ | PaCO ₂ | HCO ₃ | BE |
|---------|-----------|------------------|-------------------|------------------|------------|
| Kontrol | 7.40±0.06 | 80.80±8.72 | 27.60±3.43 | 20.40±4.03 | -5.80±5.49 |
| Sham | 7.41±0.04 | 81.42±10.16 | 24.71±9.21 | 18.85±4.37 | -7.75±6.66 |
| DMTU | 7.40±0.05 | 79.12 ±7.98 | 31.50±2.07 | 24.75±3.37 | -0.37±4.10 |

Tablo 2. Grupların 3. saat arteriyel kan gazı ortalama değerleri

| | pH | PaO ₂ | PaCO ₂ | HCO ₃ | BE |
|---------|-----------|------------------|-------------------|------------------|------------|
| Kontrol | 7.38±0.06 | 79.20±7.79 | 31.60±3.50 | 17.40±1.67 | -9.20±3.83 |
| Sham | 7.36±0.03 | 54.71±9.08 | 24.57±2.37 | 18.28±1.11 | -8.42±1.39 |
| DMTU | 7.30±0.04 | 66.62± 6.92 | 29.87±3.22 | 22.12±2.99 | -3.46±3.80 |

Tablo 3. Grupların 96. saat arteriyel kan gazı ortalama değerleri

| | pH | PaO ₂ | PaCO ₂ | HCO ₃ | BE |
|---------|------------|------------------|-------------------|------------------|------------|
| Kontrol | 7.390±0.07 | 79.00±3.97 | 39.20±4.32 | 23.54±2.08 | -2.82±2,79 |
| Sham | 7.32±0.05 | 62.42±9.32 | 33.57±14.61 | 18.71±4.46 | -7.28±7.99 |
| DMTU | 7.35±0.10 | 83.50±7.17 | 33.00± 4.19 | 16.80±2.77 | 13.50±3.39 |

Tablo 4. Grupların 0. saat biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri

| | Üre | Kreatinin | ALT | AST | NO |
|---------|------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Kontrol | 38.60±12.3 | 0.84±0.08 | 79.40±20.0 | 53.40±25.3 | 20.58±11.12 |
| Sham | 42.42±4.39 | 0.87±0.07 | 66.14±13.3 | 26.00±8.36 | 23.02±8.43 |
| DMTU | 48.00±4.65 | 1.15±0.16 | 63.87±10.9 | 21.12±7.27 | 16.90±11.50 |

Tablo 5. Grupların 3. saat biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri

| | Üre | Kreatinin | ALT | AST | NO |
|---------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| Kontrol | 25.80±4.8 | 1.08±0.0 | 74.40±23.5 | 22.80±8.6 | 11.99±4.84 |
| Sham | 47.28±9.2 | 0.98±0.0 | 63.42±11.1 | 41.14±14.1 | 18.22±8.76 |
| DMTU | 49.50±5.2 | 1.03±0.1 | 74.37±14.7 | 47.75±12.5 | 14.80±4.15 |

Tablo 6. Grupların 3. saat biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri

| | Üre | Kreatinin | ALT | AST | NO |
|---------|------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| Kontrol | 24.80±3.42 | 1.04±0.15 | 62.00±30.53 | 36.80±20.36 | 21.76±10.80 |
| Sham | 38.14±13.6 | 1.00±0.22 | 73.71±37.88 | 43.57±33.90 | 16.78±7.05 |
| DMTU | 36.16±9.51 | 0.81±0.10 | 71.16±28.65 | 26.16±5.94 | 14.68±11.01 |

Grupların akciğer histopatolojik incelemesinde amfizem, kanama, bronş hasarı, septal kalınlaşma ve nötrofil infiltrasyonu derecesi açısından kontrol grubu, sham grubu ve DMTU grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken ($P>0,05$). atelektazi, ödem, nötrofil yaygınlığı, nötrofil yığılımı, alveolar nötrofil ve mukus değerleri açısından sham grubu ve DMTU grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($P<0,05$).

Tartışma

ALI/ARDS son yıllarda daha sık görülmeye başlanan klinik bir durumdur ve özellikle ağır hastalarda ciddi bir komplikasyon olarak görülmektedir. Bugüne kadar yapılmış olan klinik ve deneysel çalışmalar ALI/ARDS hakkında önemli bilgi birikimi sağlamışsa da, başlangıçtaki inflamatuvar cevabı düzenleyen mekanizmalar tam olarak

aydınlatılmamıştır (3). ALI ve ARDS'nin kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, fizyopatolojiye yönelik çeşitli ajanlar denenmektedir. Kaydedilen ilerlemeler sayesinde ALI/ARDS patofizyolojisinde rol alan mediyatörler ve sitokinler tanımlanarak, vücutta gelişen patofizyolojik metabolik değişimler belirlenme çalışmaları devam etmektedir (13).

ALI/ARDS'de oluşan süperoksit ve hidrojen peroksit akciğer hasarında önemli mediyatörlerdir. Aktive nötrofiller ve makrofajlar, ayrıca pulmoner endotel hücreler tarafından salınan serbest oksijen radikalleri DNA kırılmaları, lipid peroksidasyon ve protein degradasyonu gibi yollar ile hücre hasarı oluştururlar. Glutatyon gibi doğal yoldan oluşan antioksidanlar ARDS hastalarında azalmaktadır. Bu amaçla antioksidanlarla yapılan çalışmalar devam etmektedir (14). DMTU'da nonenzimatik bir antioksidan olup selektif hidroksil radikal (OH^\cdot) temizleyicisidir. DMTU; oksidatif hasar sonucu oluşan OH^\cdot , H_2O_2 ,

HOCl⁻ ile reaksiyona girer, pulmoner kapiller membran geçirgenliğini azaltır. DMTU'nin kemotaksis, degranülasyon, agregasyon gibi fonksiyonlar üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Yarı ömrü çok uzun olduğundan hücre membranlarına dağılım yüksek düzeyde olmaktadır (11). Chabot ve arkadaşları nonenzimatik antioksidanlar olan E vitamini, N-asetilsistein ve dimethylthiourea'nın ALI/ARDS hastalarının diyetlerine ilavesi sonucu DMTU'nun OH, H₂O₂ ve HOCl ile reaksiyona girdiğini, yarı ömrünün çok uzun olup hücre membranlarına dağılımının yüksek düzeyde olduğunu bulmuşlardır (12). Fleisher ve arkadaşları intravitreal olarak endotoksin verdikleri tavşanlarda yüksek doz DMTU tedavisi ile belirgin olarak iridal hiperemi, aqueous hücre sayısında ve prostoglandin-E salıverilmesinde azalma tespit etmişlerdir. İntravitreal endotoksine inflamasyon cevabın belirgin azalması ve toksik oksijen metabolitlerinin inhibe olmasını DMTU'nun etkisine bağlı olduğunu bulmuşlardır (15). Phorbol myristate acetate (PMA) ile oluşturulan deneysel akciğer ödemi çalışmasında DMTU, hem pulmoner ödem oluşumunu hem de vasküler permeabiliteyi koruyarak akciğer ödemi azaltmıştır. Bu çalışmada PMA tarafından indüklenen ALI semptomları düzelmekte, akciğer ağırlık değerleri ile pulmoner arter basınç değerleri düşmekte ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki protein miktarı azalmaktadır (11). Domenighetti ve arkadaşları ALI/ARDS gelişen hastalarda antioksidan ajanların kullanılmasının PaO₂ düzeyinde düzelmeye sağladığını ve ventilatör desteği süresini kısalttığını bulmuşlardır. Mekanik Ventilatör desteğindeki yoğun bakım hastalarında intravenöz antioksidan ajan verilmesi plazma lipid peroksidasyon ürünleri, trakeal mukus ve klinik durumu etkileyerek daha iyi klinik düzelmeye hızlandırdığını tespit etmişlerdir (16). Çalışmamızda Sham ve DMTU grupları 3. saat PaO₂ değerlerinde azalma olurken ve DMTU 96. saat PaO₂ değerlerinde belirgin bir artış olmuştur. DMTU grubunda 3. saat değerlerine göre 96. saat PaO₂ değerlerinde belirgin bir düzelmeye olması DMTU tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir (p<0.05). Çalışmamızda farklı bir model kullanılmakla beraber DMTU tedavisinin kan gazı PaO₂ değerlerini düzeltmede etkili olması antioksidanlarla yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Bu çalışmada grupların kan PCO₂ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0.05). Sham grubu 3. saat PaCO₂ değerlerinin azalması bu farkın nedenidir ve bu değer hipoksiye sekonder gelişen hiperventilyasyona bağlanmıştır. DMTU tedavisinin kan gazı PaCO₂ değerleri açısından olumlu veya olumsuz bir etkisi olmamıştır. Çalışmamızda grupların kan pH değerleri karşılaştırıldığında sham ve DMTU gruplarının 0.ve 96. saat pH değerleri açısından ölçümlerde anlamlı bir fark vardı (P<0, 05). Sham grubu 0.saat değerlerine göre 3. ve 96. saatlerde belirgin düşme tespit edilmiştir. DMTU grubu 0. saat değerlerine göre 3. saat kan pH'larındaki düşüş, 96. saatte ise önemli bir düzelmeye görülmüştür. Çalışmamızda DMTU grubu 3. saat kan pH değerlerine DMTU tedavisinin olumlu etkisi olmuştur.Arteriyel kan HCO₃ ve BE düzeyinin DMTU grubunda 0. ve 3. saat değerlerine göre 96.saat BE değerlerinin artması HCO₃ düzeyi azalmasında eşlik ettiği hipoksiye bağlı gelişen metabolik durumla ilişkilendirdik. PMA ile oluşturulan deneysel akciğer yaralanmasında nötrofil aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri salınması ile pulmoner vasküler konstrikasyon, endotelial hücre hasarı ve akut pulmoner ödem oluştuğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada DMTU'nun akciğer hasarı üzerine olumlu etkileri olduğu gibi, böbrekte iskemik hasarı düzelttiği de belirtilmektedir. Toksik oksijen metabolitleri ve nötrofil infiltrasyonu ile oluşturulan akciğer doku hasarı DMTU tarafından antagonize edilmektedir. Nötrofil aktivatörlerinin deney hayvanlarının akciğerlerine verilmesi sonucu akciğer ağırlığında artışlar olduğu tespit edilmiş ve DMTU'nun bu ağırlık artışlarını %79 oranında düşürdüğü bulunmuştur (17).

Çalışmamızda kan üre ve kreatinin değerleri açısından sham grubu ile DMTU grupları 3. saat ve 96. saat değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0, 05). Üre ve kreatinin değerleri her iki grupta da (DMTU ve sham grubu) 3. saat değerlerine göre 96. saat üre değerlerindeki düşme DMTU ile yapılan deneysel çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (11). Bu durum (böbreklerde hipoksiye sekonder gelişen erken dönem iskemi) verilen DMTU tedavisi ile postoperatif bakımın etkinliğine bağlanmıştır. Çalışmamızda kan ALT ve AST değerlerinin DMTU grubunda 3. saatte artıp, 96. saatte düşmeleri DMTU tedavisinin karaciğerdeki iskemik doku hasarını da olumlu etkisini göstermiştir (11). Bu durumda DMTU sadece ALI'deki akciğer hasarlanmasında değil, ALI'de hipoksi sonucu gelişen böbrek ve karaciğerdeki iskemide de etkili olmuştur. Sepsis ve multipl travma gibi olaylara eşlik eden ALI/ARDS'nin patogenezinde NO'nun önemli bir rolü olduğu bulunmuş ve hastalardaki oksidan strese karşı antioksidan cevapların kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (12). Ancak bizim çalışmamızda NO düzeyleri bakımından, sham, DMTU ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0.05).Bu açıdan sonuçlarımız antioksidanlarla yapılan diğer çalışmalarla uyumlu değildir. Yaptığımız bu çalışmada grupların akciğer histopatolojik incelemesinde atelektazi, ödem, nötrofil yaygınlığı, nötrofil yığılımı, alveolar nötrofil ve mukus değerleri açısından sham grubu ve DMTU grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P<0.05). DMTU'nun akciğer hasarı ve histopatolojisi üzerine olumlu etkileri yapılan deneysel çalışmalarla da gösterilmiştir (17). Çalışmamız bu yönüyle ALI'de gelişen akciğer hasarını önleme de güçlü bir antioksidan ajan olan DMTU'nin tedavideki etkinliğini göstermiştir.

Sonuç

ALI/ARDS yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve sık görülen bir hastalıktır.Duman inhalasyonu ile oluşturulan ALI/ARDS modelinde antioksidan ajan olan DMTU uygulanmasında arteriyel PaO₂ ve pH düzeylerine olumlu etkileri ALI/ARDS tedavisi için çok önemli bir sonuçtur. DMTU tedavisinin duman inhalasyonuna bağlı ALI'nda bakılan PaO₂ ve pH dışında kan üre, kreatinin, ALT, AST gibi böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerinde olumlu katkısı olmuştur. Bu olumlu etki güçlü bir antioksidan ajan olan DMTU'nun ALI tedavisinde yer bulması bakımından önemlidir.DMTU tedavisi kan NO değerleri üzerine istatistiki açıdan olumlu bir etki yaratmamıştır Duman inhalasyonuna bağlı ALI tedavisinde DMTU'nun dozu daha önce yapılmış deneysel çalışmalarda kullanılan dozlar baz alınarak yapılmıştır. Bu çalışmada, ALI ve ARDS hastalarında tedaviye DMTU'nun eklenmesi ancak ilacın yeni doz ayarlamaları ve yeni yapılacak daha uzun süreli çalışmalarla olumlu veya olumsuz etkilerini ortaya konulacaktır.

Çıkar Çatışması
Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. American-European Consensus Conference on ARDS. Am J Respir Crit. Care Med. 1994; 149: 818-24.
2. McHugh LG, Milberg JA,Whitcomb ME, Schoene RB, Maunder RJ, Hudson LD. Recovery of function in survivors of the ARDS. Am J Respir Crit.care Med 1994; 150: 90-4.

3. Cedeno A, Galera A, Torres A, Rodriguez-Cintron W. Acute lung injury / acute respiratory distress syndrome. A need for education. *P R Health Sci J* 2002; 21: 305-8.
4. Luhr OR, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-61.
5. Chu SJ, Chang DM, Wang D, Lin HI, Lin SH, Hsu K. Protective effect of U74500A on phorbol myristate acetate-induced acute lung injury. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol* 2004; 31: 523-9.
6. Fukuto JM, Hobbs AJ, Ignarro LJ. Conversion of nitroxyl (HNO) to nitric oxide (NO) in biological systems. The role of physiological oxidants and relevance to the biological activity of HNO. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196: 707-13.
7. LUH Shi-ping, CHIANG Chi-huei. *J.Zheejiang Üniv.SCi B* 2007;8:60-9.
8. Doyle RL, Szafarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1818-24.
9. Gürsel G. Akut solunum sıkıntısı sendromu. *Göğüs Hastalıkları Acilleri*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000: 197-210.
10. Nakos G, Tsangaris I, Konstanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V. Effect of prone position on patients with ARDS and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 360-8.
11. Chou CL, Chen HI, Hsu K, Li MH, Wang D. *Proc.Nati Sci Councl Reppub China B*.1990; 14: 33-9.
12. Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JM, Evans TW. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J* 1998; 11: 745-57.
13. Martinez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 1995; 77: 147-61.
14. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
15. Fleisher LN, Ferrell JB, Olson NC, McGahan. MC. *Exp. Eye Res*. 1989; 48: 561-7.
16. Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N- acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1997; 12: 177-82.
17. Fox RB. Prevention of Granulocyte-mediated Oxidant Lung Injury in Rats by a Hydroxyl Radical Scavenger, Dimethylthiourea. *J. Clin Invest* 1984; 74: 1456-64.