

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**ASİT ASPİRASYONU İLE ARDS OLUŞTURULAN RATLARIN
TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİD VE SURFAKTAN,
BU TEDAVİLERİN BNP VE PRO N-TİP BNP İLE TAKİBİ**

Dr. Şeyda AYKAN

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Nazım DOĞAN**

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2009

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
SUMMARY	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ARDS	3
GASTRİK ASİT ASPİRASYONU.....	10
KORTİKOSTEROİDLER.....	12
SURFAKTAN	14
BNP ve PRO N TİP BNP	15
MATERYAL METOD	20
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	39
SONUÇ	49
KAYNAKLAR.....	50

ONAY

“ASİT ASPIRASYONU İLE ARDS OLUŞTURULAN RATLARIN TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİD VE SURFAKTAN, BU TEDAVİLERİN BNP VE PRO N-TİP BNP İLE TAKİBİ ” isimli çalışmamız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Kurulu’ nun 07.05.2007 tarih ve 180 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Başkanlığı’nın 06.06.2007 tarih ve 3 no’lu toplantısının 2 no’lu kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 12.06.2007 tarih ve 239 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 17.07.2007 tarih ve 760 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince klinik ve teorik olarak yetişmemde emekleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, tez hocam Sayın Doç. Dr. Nazım DOĞAN'a, Doç. Dr. Mehmet CESUR'a, Doç. Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya, Doç. Dr. H.Ahmet ALICI'ya, Yrd. Doç. Dr. Canan ATALAY'a, Yrd. Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM'e, kliniğimizden ayrılan fakat uzmanlık eğitimim süresince hocam olan Prof. Dr. Şahin YÜKSEK ve tüm mesai arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına derin saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU'ya, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Sait KELEŞ'e, Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Nurinisa ÖZTÜRK'e, tezimin laboratuvar çalışmaları sırasında bana yardımcı olan hastanemiz personeli Tevhit KILIÇ'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan canım annem, babam, kardeşim, kocam, oğlum Metehan ve kızım Rüya; iyi ki varsınız.

Dr. Şeyda AYKAN

ÖZET**ASİT ASPIRASYONU İLE ARDS OLUŞTURULAN RATLARIN TEDAVİSİNDE KORTİKOSTEROİD VE SURFAKTAN, BU TEDAVİLERİN BNP VE PRO N-TİP BNP İLE TAKİBİ**

Çalışmamızın amacı; ratlarda asit aspirasyonu ile oluşturduğumuz akut akciğer hasarı (ALI) / akut respiratuar distres sendromunda (ARDS), erken dönemde tedavi amacıyla intraperitoneal (i.p) verilen metilprednizolon veya intratrakeal surfaktan tedavisinin, akciğerlere histopatolojik düzeyde ve arter kan gazı analizlerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu etkinin beyin natriüretik peptid (BNP), N terminal fragman beyin natriüretik peptid (N Tip-Pro BNP) ile takip edilip edilemeyeceğini göstermektir.

Çalışmamız 40 adet, ortalama ağırlıkları 270-280 gram arası rastgele 5 gruba ayrılan Sprague-Dawley türü erkek rat üzerinde yapıldı. Kontrol grubu: Grup K, Ventilatöre bağlı grup: Grup V, Asit aspirasyonu ile ARDS olan ventilatöre bağlı grup: Grup A, Metilprednizolon tedavisi uygulanan grup: Grup M, Surfactan tedavisi uygulanan grup: Grup S. Genel anestezi sonrası hareketsiz kalan ve spontan solunumu olan ratların sıvı ve ilaç enjeksiyonlarının yapılabilmesi için, inguinal bölgesindeki vena femoralis'e, arter kan gazını takip etmek ve kan örnekleri almak için femoral arterine kateterizasyon yapıldı.

Yaklaşık 30 dakikalık bir stabilizasyon süresinin sonunda başlangıç değerlerinin belirlenmesi için ratların femoral arterinden arter kan gazı, BNP ve Pro N-tip BNP çalışılması için kan örneği alındı. Ratlara trakeotomi açıldı. Tüm ratlara volüm kontrollü mekanik ventilasyon uygulandı. Akciğer hasarı yapmak için pH'sı 7.25 olan 0.4 ml/kg 0.1 mol/l hidroklorik asit endotrakeal kanülden verildi. Asit aspirasyonu ile ARDS oluşturularak grup A oluşturuldu. ARDS tedavisi için erken dönemde 20 mg/kg tek doz metilprednizolon intraperitoneal olarak verildi ve grup M oluşturuldu. 6 saat sonra arter kan gazı BNP ve Pro N-Tip BNP çalışıldı. Grup S'ye ARDS oluşturulduktan sonra surfaktan tedavisi uygulandı. Trakea içine 100 mg/kg surfaktan verildikten 6 saat sonra ratların femoral arterinden tekrar arter kan gazı, BNP ve Pro N-Tip BNP çalışıldı. İşlem bitiminde tüm gruptaki ratlar tiyopental ile sakrifiye edilip ventilatörden ayrıldı. Akciğerleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Akut akciğer hasarı skorlandı. İstatistiksel analizleri yapıldı.

Sonuçta; deneysel olarak ALI/ARDS meydana getirilen ratlarda erken dönem düşük doz metilprednizolon ve intratrakeal surfaktan tedavisinin arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesinde faydalı olduğu tesbit edildi. Venöz kandan değerlendirilen BNP ve Pro N-Tip BNP değerleri, ALI/ARDS'li gelişiminde yükselirken, her iki tedavi sonrasında da azalma gösterdi. Fakat elde ettiğimiz bu sonuçlar her iki grubun Akut Akciğer Hasarı Skorunun histopatolojik değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu konuda daha fazla hayvan deneğin kullanılacağı, daha geniş çaplı karşılaştırmalı ve daha uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanan deneysel çalışma yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Asit aspirasyonu, ALI, ARDS, Metilprednizolon, Surfactan, BNP, Pro N-Tip BNP

SUMMARY

CORTICOSTEROID AND SURFACTANT THERAPY AT ARDS CAUSED BY GASTRIC ASID ASPIRATION, FOLLOW UP THIS THERAPY BY BNP AND PRO N-TYPE BNP

The purpose of this study is to determine experimentally the effects intraperitoneally of methylprednisolone or intratracheal surfactant therapy for the treatment of early stage acute lung injury (ALI) / acute respiratory distress syndrome (ARDS), caused by gastric acid aspiration, on arterial blood gases analysis and histopathological changes. Also following the changes by brain natriuretic peptide (BNP) and N terminal fragment brain natriuretic peptide (Pro N-type BNP).

Forty male rats were used in this study. Rats were divided into 5 groups randomly. Arterial and venous cannules were placed. Blood samples were withdrawn the femoral arterial cannule to determine the arterial blood gases and femoral vein to determine the BNP and Pro N Type BNP levels. Tracheotomy was applied to rats. Anesthesia was maintained through while the lungs were ventilated under volume controlled mode.

Prior to the treatment, the subjects were given 0.4 ml/kg 0.1 mol/l HCl in drops intratracheally. Those in group Methylprednisolone, received bolus intraperitoneally methylprednisolone 20 mg/kg and those in group Surfactant, received surfactant 100 mg/kg intratracheally. At the end of a six hours mechanical ventilation, arterial and venous blood samples were withdrawn again. Subjects were sacrificed by intraperitoneal thiopental. Lobes of right and left lungs were removed and examined under light microscope. We compare the results among themselves.

In experimentally formed ARDS, it was determined that the early administration of low dose intraperitoneally methylprednisolone and intratracheal surfactant protect oxygenation of arterial blood gases. In histopathological examination of lungs, changes were seen but they were not statistically significant. At group Ventilator and group ARDS, BNP and Pro N Type BNP levels were higher. After methylprednisolone / surfactant therapy the levels of them were decreased.

VII

However comperative and comprehensive clinical and experimental studies should be carried out to reach exact decision.

Key Words: Acid aspiration, ALI, ARDS, Methylprednisolone, Surfactant, BNP, Pro N-Type BNP

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) akciğerde direk veya dolaylı etkiyle gelişen, akciğer kapiller endotelinin ve alveol epitelinin fonksiyon bozukluğudur (1). Radyolojik olarak iki taraflı pulmoner infiltrasyon, kompliansta azalma, solunum işinde artma, pulmoner hipertansiyon, pulmoner konjesyon, oksijen transportunda bozulma ile karakterize durumdur (2-4).

ARDS sağlık hizmeti sisteminde önemli, ağır bir yük tutar. Tahmin edilen yoğun bakıma kabul prevalansı % 7 ve % 50 oranında hastane mortalitesi vardır (5). Pulmoner ve sistemik enflamasyon bu sendromun patofizyolojik belirtileridir. Akciğerler ve dolaşımdaki hücrelerde glukokortikoid reseptörlerinin aktivasyonu, homeostazisi geri düzenlemede asıl gerekli adımdır. Ventilatör ayarlarını düşük tidal volüme ayarlayarak, sağ kalımda olumlu etkisi olan sistemik enflamasyonun kısıtlanması, buna ilaveten antinflamatuar farmakolojik müdahale de ARDS'nin hızlı rezolüsyonuna ve erken ekstübasyona yol açabilir (5).

Gastrik asit aspirasyonu ARDS' ye neden olan primer sebepler arasındadır. En sık görülen ve sekonder bir neden olan sepsisten sonra ikinci sırada yer alır. Asit aspirasyonunun meydana getirdiği respiratuar yetmezliğin kesin mekanizması henüz tamamen anlaşılamamıştır. Bununla beraber, akut akciğer hasarının patogeneziindeki asıl rolü tamamen hücrel komponentler ve humoral mediatörler oynarlar. Sitokin artmasıyla ifade olan adezyon moleküllerinin etkileşimiyle nötrofiller pulmoner endotelial hücrelere yapışan kemotaksinlere cevap olarak akciğerde akümüle olur. Asit aspirasyonu ARDS'ye benzeyen karakteristikleri olan şiddetli akut akciğer hasarına (ALI) sebep olabilir (6-8).

Steroidler, lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktivitesi için madde salınımını inhibe ederek arasıdonik asit metabolizmasını azaltırlar. Glukokortikoidler akut enflamasyon olayını ve özellikle kronik enflamasyon olayını inhibe ederler. Enflamasyon olayı hangi etkene bağlı olursa olsun inhibe edilir. Metilprednizolon enflamasyonun başlangıcında çok erken veya enflamasyondan önce verildiğinde akciğer hasarı gelişimini önleyebilir (9).

Surfaktan intrauterin 23-24. haftalarda yapılmaya başlanan, büyük ölçüde fosfolipid olan, alveol yüzey gerilimini düşüren, akciğer mekaniğini ve sıvı dengesini koruyan bir maddedir. Surfactanın immün sistem üzerinde modülatör rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokin ekspresyonunu inhibe etmekte, pro-enflamatuar sitokinler,

tümör nekroz faktör (TNF α) alfa ve interlökin (IL) 6 salınımını azaltmaktadır. Viral ve bakteriyel patojenlere bağlanarak makrofajların fagositozunu stimule etmektedir (10).

Beyin natriüretik peptid'in (BNP) ilk izolasyonu domuz beyninden olmuştur. BNP ve N-terminal fragman beyin natriüretik peptid (Pro N-tip BNP) kalpten salgılanır (11). Dolaşıma geçer. ARDS'li hastalarda değerleri yükselmiş olarak bulunabilir. Dispne'de pulmoner etiyojolojiyi kardiyak etiyojijiden ayırmada kullanılabilir (12).

Biz çalışmamızda; ratlarda asit aspirasyonu ile oluşturduğumuz akut akciğer hasarında, erken dönemde tedavi amacıyla verilen intraperitoneal metilprednizolon veya erken dönemde uygulanan intratrakeal surfaktan tedavisinin etkilerinin akciğerlerde histopatolojik düzeyde ve arter kan gazı analizleriyle değerlendirilmesi, ortaya çıkan etkinin beyin natriüretik peptid ve pro-N tip beyin natriüretik peptid değerleri ile takip edilip edilemeyeceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve Akut respiratuar distres sendromu (ARDS); alveol epitelinde zedelenme, akut enflamasyon ve proteinden zengin pulmoner ödemin neden olduğu akut solunum yetmezliğidir (1).

Asbaugh 1967’de ilk kez ARDS olarak takipne, oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, yaygın alveoler infiltratlar, pulmoner kompliansta azalma gözlenen, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 12 hasta tanımlamıştır (2). Pediatrik yaş grubunda ise ilk kez 1968’de bildirilmiştir (2).

Güncel tanımlama 1994’de Kuzey Amerika-Avrupa Konsensüs Konferansı’nda (North American European Consensus Conference, NAEECC) yapılmış, erişkin (adult) tanımı akut tanımı ile değiştirilerek ARDS ve ALI için tanı kriterleri kabul edilmiştir (3). Bu kriterler tablo 1’de gösterilmiştir.

Akut respiratuar distres sendromunun gerçek insidansı bilinmemektedir. Erişkin yaş grubunda yılda 1.5-13.5:100000 arasında değişen oranlarda söz edilmektedir (4). Pediatrik yaş grubu için insidans verileri olmamakla beraber pediatrik yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastaların % 0.6-7.2’sini ARDS’li hastalar oluşturmaktadır (4).

Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı’nda ARDS mortalitesi % 10-90 oranında kabul görmüştür. (3) Vasilyev ve arkadaşları 1995’te mortalite oranını % 67 olarak bildirmişlerdir (6).

Tablo 1: ALI ve ARDS için önerilen spesifik kriterler (3).

	Zamanlama	Oksijenasyon	Göğüs Grafisi	Wedge Basıncı
ALI Kriteri	Akut	$PaO_2/FIO_2 < 300$ mmHg (PEEP düzeyi ne olursa olsun)	Bilateral infiltratlar	<18 veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok
ARDS Kriteri	Akut	$PaO_2/FIO_2 < 200$ mmHg (PEEP düzeyi ne olursa olsun)	Bilateral infiltratlar	<18 veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok

ALI; arter kan gazları ve akciğer radyografisindeki değişikliklere göre klinik spektrumun başında iken, ARDS spektrumun sonundaki çok daha ciddi tabloyu yansıtmaktadır. Tüm ARDS'li hastalar ALI iken, tüm ALI'li hastalar ARDS değildir (3).

Etiyoloji

Bugüne kadar pek çok ARDS nedeni saptanmıştır. Hastanede yatan hastalarda en önemli sebep sepsis sendromudur. Hastane dışı en sık neden enfeksiyöz pnömonidir. Gastrik muhtevanın aspirasyonu ARDS'nin diğer yaygın bir nedenidir (3). Tablo 2'de ARDS etiyolojisi gösterilmiştir.

Tablo 2: ARDS'ye yol açan direk ve indirek sebepler (3, 6).

Direk nedenler (Primer)	İndirek Nedenler (Sekonder)
Gastrik asit aspirasyonu	Sepsis
Suda boğulma	Çoğul kan transfüzyonları
Pnömoni	Major travmalar
Miliyer tüberküloz	Uzun süreli kardiyopulmoner bypass
Akciğer kontüzyonu	Yanıklar
Duman inhalasyonu	Kafa travmaları
Radyasyon pnömoniti	SSS kanamaları
Oksijen toksisitesi	Dolaşım şoku
	Yaygın damar içi koagülasyon (DIC)
	İlaç zehirlenmeleri
	Pankreatitler
	CO zehirlenmesi
	Eklamsi
	Emboli
	Myokard infarktüsü
	Lenfoma, üremi, diyabetik ketoasidoz
	Allerjik reaksiyonlar

Patoloji:

Sendromun tam geliştiği hastalarda ARDS tipik olarak üç farklı fakat ardışık fazda ilerler. Major patofizyolojik olaylar tablo 3'de özetlenmiştir.

Eksudatif faz:

Alveol duvarının endotel ve epiteliyal yüzeyindeki hasarı, akciğerin interstisyel alanına proteinden zengin ödem mayisinin sızmasını kolaylaştırır. Hasarın ilerlemesi ile alveollerin çoğu ödem mayi ile dolarken diğerleri eksternal kompresyona veya mediatörlerin etkisi ile surfaktan aktivitesinin bozulmasından yüzey gerilimindeki değişikliklere bağlı olarak kollaps olur (7). Bu fazda koagülasyon sistemide aktive olmaktadır. Fibrin tıkaçlar ve kapiller mikrotrombüsler gaz değişimine engel olur ve bu faz süresince gözlenen trombositopeniye katkıda bulunur (7). Yüksek irtifa pulmoner ödemi, yağ embolizmi, akut ilaç reaksiyonu gibi akut akciğer hasarının bazı formları ARDS'nin eksudatif fazından sonra diğer fazlar gözlenmeden hızla ve tamamen iyileşebilir. Prognoz burada sendromun tam geliştiği olgulardan daha iyidir. Onun için bu olgular ARDS içine alınıp alınmaması konusunda bazı soruları doğurur (8,9).

Proliferasyon ve fibrozis

ARDS'nin ikinci fazına geçen hastalarda hasarın başlamasından sonra en erken 3-4 gün içinde proliferatif değişiklikler hemen görülür. Alveolar epitelyal yüzey boyunca nekrotik tip I epitel hücrelerinin atılımı ile arkalarında bıraktıkları boşluklara epitelyal tip II hücreler çoğalarak doldurur. İnterstisyum yakın bölgelerinde fibroblastlar çoğalarak ekstraselüler konnektif dokuyu oluşturmaya başlar. Bir kısım fibroblastlar alveol yüzeye geçerek orada çoğalır, granülasyon dokusu oluştururlar (7). ARDS'de eğer onarım modülü devreye girerse erken olan proliferatif değişiklikler alveoler kapiller membranın strüktürel bütünlüğünü yeniler ve harab olan akciğeri tamir eder. Aksine proliferatif cevap onarım modülünü uygulamadan devam edecek olursa alveol yapısının progressif obliterasyonuna neden olur ve alveol yüzeyini granülasyon dokusu ile doldurur. Efektif gaz değişimini önler, alveolo-kapiller membranın fibrotik yapılanması için evresini kurar (8). Solunum yetmezliğinin başlamasından 8- 10 gün içinde pulmoner fibrozis görülür ve birbirini takip eden günler veya haftalar içinde değişik genişlikte ilerlemeler olur. İleri olgularda alveoler kapiller membranları ve alveol keselerin yüzeyi gittikçe artan fibröz dokunun kalın düzensiz bantları ile kaplanır. 3-4 hafta sonra ağır hasara uğrayan akciğer alanlarında süngere benzer sayısız hava kistleri oluşur ve genişlemiş bronşiyoller hiposellüler konnektif dokudan oluşan kalın duvarlarla birbirlerinden ayrılır. Makroskopik olarak akciğerler ağır ve havasız, grimsi bir görünüm almıştır. Üzerinde kanama odakları vardır (10).

Tablo 3: ALI Spektrumunda Majör Patofizyolojik Açıklamalar (Shapiro ve Peruzzi'den modifiye edildi) (7).

	HAFİF ALI "Nonkardiojenik ödem"	ORTA ALI "Erken ARDS"	ŞİDDETLİ ALI "Geç ARDS"
AKCİĞER KOMPLİYANSI	HAFİF ↓	ANLAMLI ↓↓ PEEP'e cevap veren	ŞİDDETLİ ↓↓↓↓ PEEP'e cevap vermeyen
HİPOKSEMİ	HAFİF O ₂ 'ye cevap veren	ANLAMLI PEEP'e cevap veren	ANLAMLI O ₂ veya PEEP'e cevap vermeyen
ENDOTELYAL HÜCRELER	GEÇİRGENLİK↑↑	METABOLİK DİSFONKSİYON +1	METABOLİK DİSFONKSİYON +4
İNTERTİSYUM	ÖDEM ↑	ÖDEM ↑↑↑	ÖDEM ↑↑↑
EPİTELYAL HÜCRELER TİP 1		SEKESTRASYON ↑→↑↑↑	SEKESTRASYON ↑↑↑↑
TİP 2		HİPERMİTOZ KONSOLİDASYON ↑→→↑↑↑	METABOLİK DİSFONKSİYON KONSOLİDASYON →↑↑↑↑

Klinik

ARDS'de genel olarak akut ilerleyici, ölümcül bir klinik vardır. Bu da ARDS'ye neden olan olayların hakim olduğu klinikdir. En sık semptom dispnedir. ARDS kliniği ciddi hipoksi, birkaç dağınık inspiratuar ral, takipne, taşikardi, wheezing gibi nonspesifik ve çoğu kere silik bulgularla başlamaktadır. 1-2 gün içinde tablo maksimum şiddetine erişme eğilimindedir. Bu sürenin ortalaması her ne kadar 2-3 haftada olsa da bir gün gibi kısa ve haftalarca uzun süreli olabilir. Bu süre yetmezlikteki organ sayısına

ve hastalığın şiddetine göre değişir. Derin hipoksemi, nefes darlığı, takipne, kuru öksürük, göğüs ağrısı ile seyreden ağır solunum sıkıntısı anksiyete ve ajitasyon tabloya hakim olabilir. Altta yatan pankreatit, sepsis gibi hastalıklara bağlı olarak klinik gidişat değişiklik gösterebilir. Karın ağrısı, şok, oligüri, anüri, dissemine intravasküler koagülasyon gibi bulgular saptanabilir. Kliniği stabil olan hastaların akut olarak kötüleşmesine sık rastlanır. Bu akut bozulma çoğu kez akciğer enfeksiyonuna, pnömotoraksa ya da sistemik bir hastalığa, özellikle septisemiye bağlıdır (8).

Laboratuvar

ARDS hastalarında pulmoner ödem sıvısı yüksek konsantrasyonda protein içermektedir. Ödem sıvısındaki proteinin plazma proteinine oranı yükselmiştir. Bu durum hasar görmüş alveolo-kapiller membranın, solüt maddelere ve protein gibi büyük moleküllere geçirgenliğinin artması sonucudur (3,11).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında, önemli bir kemotaktik ve proenflamatuar sitokin olan IL-8 düzeyi belirgin derecede yükselmiştir. Bu ALI ve ARDS'li hastalarda daha yüksek mortaliteyle birlikte (12). ALI'de 3-7. günlerde BAL sıvısından elde edilebilen tip III prokollajen peptid (PCPIII) pulmoner fibrozise gidişi gösterir. Diğer laboratuvar bulguları, ARDS'ye yol açan klinik durumu ve ARDS sonucunda gelişen multiorgan sistem bozukluğunu yansıtır. Renal ve hepatik yetersizlik, elektrolit bozukluğu diğer sık görülen komplikasyonlardır (3,8,13,16,17). ALI ve eşlik eden klinik bulguların öneminin belirlenmesinde Murrey ve Matthy' nin 1988'de tarif ettikleri akciğer hasar skoru (Lung Injury Score, LIS) tablo 4'de gösterilmiştir. Başlangıçta mevcut olan veya sonradan ortaya çıkabilen, prognozu etkileyen faktörler önemlidir. Bunların bir arada toplandığı GOCA sistemi (G: Gas Exchange, gaz değişimi, O: Organ failure, organ hasarı C: Cause, neden A: Associated disease, ilgili hastalık) çok önemli bir sınıflamadır. Buradaki skorlar, hastalığın sonucunun tahmin edilmesinde değil, basitçe ve kısaca mevcut klinik durumun değerlendirilmesinde kullanılır (15). Tablo 5'de GOCA sistemine göre değerlendirme kriterleri verilmiştir.

Tablo 4: ARDS için kullanılan skarlama sistemi: Akciğer Hasar Skoru (Lung Injury Score, LIS) (15).

<u>Akciğer röntgen skoru</u>		<u>Hipoksemi skoru</u>	
Alveolar konsolidasyon yok	0	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 300$	0
1 Kadranda konsolidasyon	1	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 225-299$	1
2 Kadranda konsolidasyon	2	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 175-224$	2
3 Kadranda konsolidasyon	3	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 100-174$	3
4 Kadranda konsolidasyon	4	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$	4
<u>PEEP ihtivacı (Ventile edilirken)</u>		<u>Dinamik akciğer kompliyans (Ventile edilirken)</u>	
< 5 (cm H ₂ O)	0	> 80 (ml/cmH ₂ O)	0
6- 8 (cm H ₂ O)	1	60-79 (ml/cmH ₂ O)	1
9- 11 (cm H ₂ O)	2	40-59 (ml/cmH ₂ O)	2
12- 14 (cm H ₂ O)	3	20-39 (ml/cmH ₂ O)	3
> 15 (cm H ₂ O)	4	< 19 (ml/cmH ₂ O)	4

ARDS'li bir hastanın LIS sistemine göre aldığı puanlar toplandığında: 0 puan normal, 0.1- 2.5 puan hafif veya orta ARDS > 2.5 şiddetli ARDS olarak değerlendirilir. (15).

Tablo 5: GOCA (G: Gas Exchange, gaz değişimi, O: Organ failure, organ hasarı C:Cause, neden A: Associated disease, ilgili hastalık) Sınıflaması'nın açılımı (15).

HARF	ANLAMI	SAYI	TANIMI
G	Gaz Değişimi	0	$PaO_2/FiO_2 > 301$
		1	$PaO_2/FiO_2 = 201-300$
		2	$PaO_2/FiO_2 = 101-200$
		3	$PaO_2/FiO_2 < 100$
	Gaz Değişimi (Sayı ile Beraber Yazılacak)	A	PEEP'siz spontan sol
		B	$YS+PEEP=0-5 H_2O$
		C	$YS+PEEP=6-10 H_2O$
		D	$YS+PEEP > 10 H_2O$
O	Organ Yetmezliği	0	Sadece akciğer
		1	Akciğer+1 organ
		2	Akciğer+2 organ
		3	Akciğer+ >3 organ
C	Sebeup	0	Bilinmiyor
		1	Direk akciğer hasarı
		2	İndirek akciğer hasarı
A	Birlikte Olan Hastalık	0	5 YİÖ bir hastalık yok
		1	5 YİÖ fakat 6 ay içinde öldürmeyecek hastalık mevcut
		2	6 ay içinde öldürecek bir hastalık

Radyoloji

ARDS'nin erken döneminde göğüs radyografisinde, hiluslardan uzanan iyi ayrılamayan lineer opasiteler, interstisyuma fazla sıvı kaçtığını gösteren yaygın, buzlu camı andıran bilateral diffüz infiltrasyonlar görülür. Pulmoner sebeplere bağlı gelişen ARDS' de daha fazla yama tarzı konsolidasyonlar varken, ekstrapulmoner sebeplere bağlı gelişen ARDS' de konsolidasyonlar daha yaygın ve simetriktir (8,18).

Tedavi

ARDS' de tedavi; spesifik ve destekleyici olmak üzere iki kısma ayrılabilir.

Spesifik Tedavi

Temel yaklaşım kapiller permeabiliteyi bozan mekanizmaların bloke edilmesine yöneliktir (8). Bu ajanlar; kortikosteroidler, surfaktan replasman tedavisi, antiendotoksin, immunoterapi, siklooksijenaz inhibitörleri, trombosit aktive edici faktör (PAF) inhibitörleri, pentoksifilin, lipid mediatörler, antioksidanlar, inhale pulmoner vasodilatatörlerdir (15). Antiadezyon molekülleri, gen tedavileri araştırılmaktadır (16). ARDS'nin fizyopatolojisinde inflamasyonun rolü önemli olduğuna göre, steroidlerin tedavide yer alması beklenen bir sonuçtur. Steroidlerin ARDS'nin erken veya geç döneminde kullanımı ile seçilecek dozu üzerinde çalışmalar halen sürmektedir. Klinik çalışmalar ve yayınlar bize, ARDS tedavisinde steroid kullanımını yeniden değerlendirmeye almamızın gerekliliğini göstermektedir (8, 15, 17).

Destek Tedavi

Akciğerlerdeki gaz değişiminin değiştirilmesi için akciğeri koruyan ve basınç limitli mekanik ventilasyon uygulanır. Yeterli oksijen sunumu ve yeterli karbondioksit eliminasyonu sağlanmaya çalışılır (15,17).

Yüksek tidal volüm akciğer hasarına yol açar (16). İdeal yaklaşım, pik inspiratuar basıncı 35 cm H₂O' nin altında, tidal volümü 7-10 ml/kg'da kullanmak ve 5-10 cm H₂O PEEP eklemek yoluyla alveollerin kollapsını ve atelektaziye önlemektir (15, 20). Yeterli doku oksijenasyonu sürdürülmeye çalışılır. Permisif hiperkapniye izin verilebilir. Ekstra korporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ve parsiyel ekstrakorporeal karbondioksit uzaklaştırılması, parsiyel likid ventilasyon, trakeal gaz insuflasyonu metodları sınırlı olsada uygulanmaktadır (16).

Ayrıca basınç limitli ters oranlı ventilasyon (inverse ratio) ve prone pozisyonu kullanılmaktadır. Enfeksiyonlar kontrol altına alınmaya ve önlenmeye çalışılır. Yoğun bakım altındaki hastaya, uygun beslenme desteği sağlanır. İyi hemşirelik bakımı yapılmalıdır. Komplikasyonları önlemeye yönelik tedavi yapılmalıdır. Hastalara ayrıca emosyonel destek sağlamak ve fizyoterapi uygulamak gereklidir (15).

GASTRİK ASİT ASPIRASYONU

Aspirasyonun insanlarda morbidite ve mortaliteye neden olabildiği antik dönemden beri bilinmektedir. Yazılı tarihte aspirasyonla ilgili ilk olgu M.Ö 475 yılında üzüm çekirdeği aspirasyonu sonucu ölen Yunanlı şair Anacreon'dur (21).

Asit aspirasyonunun akciğer hasarına neden olduğu ilk kez 1946'da Mendelson tarafından açıklanmıştır (22). Mendelson yaptığı klinik çalışmalarda şu iki sonuca ulaşmıştır: Birincisi katı gıdaların aspirasyonu ile meydana gelen laringeal veya bronşiyal tıkanmadır. İkincisi ise; gastrik asidin direk olarak akciğerlerde hasar yapmasıyla meydana gelen klinik durumdur. İkinci durum yazarın adıyla Mendelson Sendromu olarak adlandırılır (23).

Aspirasyon pnömonisine yol açabilecek mide içeriğinin miktarı 25 ml'nin üzerinde (0.4 ml/kg) ve pH'sı 2.5'ün altında olmalıdır (20). Bu durum genellikle vokal kord korumasını engelleyen belirgin bilinç bozukluğuna (yüksek doz sedatif alımı, genel anestezi) ve/veya üst, alt ösefagus sfinkterlerini yetersiz hale getiren nazogastrik sondaya sahip hastalarda izlenmektedir (23).

Asit aspirasyonu ile gelişen akut akciğer hasarı farklı iki yolla oluşmaktadır: Birinci olarak; afferent sinirlerle (kapsaisine duyarlı) hemen meydana gelen fizyokimyasal süreçtir. İkinci olarak; nötrofil aracılığı ile 4 saat sonra gelişen inflamatuvar süreçtir. Gastrik içerik aspirasyonunda; orofarenkste gastrik içerik varlığı, hışırtılı solunum, öksürük (kuru ve bazen pembe renkli balgamla birlikte), takipne, taşikardi, siyanoz, ateş, akciğerlerde bilateral raller, hipoksemi ve bazen de şok gözlenir (24).

En yaygın görülen radyolojik anormallik, düzensiz opasitelerdir ve hastaların % 40'ından fazlasında bu tip lezyonlar izlenir. Radyolojik lezyonlar başlangıçta kötüleşmeye eğilimli olmakla birlikte genellikle kısa sürede iyileşirler. Başlangıçtaki düzelmeden sonra radyolojik görünüm bozuluyorsa, bu durumda bakteriyel pnömoni, ARDS veya akciğer embolisi gelişiminden kuşulanılmalıdır (24).

Asit aspirasyon hasarı temelde 4 evrede incelenebilir (23).

Evre 1 : Hava yolunun mekanik tıkanıklığı, atelektazi, hipoksi.

Evre 2 : Hava yolunda kimyasal yanma, bronkokonstrüksiyon, alveoler ödem, mukosiliyer aktivitede bozulma, akciğer kompliyansı ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma.

Evre 3 : Akciğerin inflamatuvar yanıtı, oksijen radikallerinin serbestleşmesi, surfaktan denaturasyonu, pulmoner hipertansiyon, hiperkarbi, oksijen dağılımında azalma.

Evre 4 : Sekonder olarak akciğer enfeksiyonları gelişmesi

Tedavinin amacı; hasar sırasında hastayı desteklemek ve daha fazla hasar oluşmasını önlemek esasına dayanmaktadır. Destek tedavisinde genel olarak

bronkodilatatörler, sıvı düzenlenmesi, solunum desteği, uygun antibiyotik kullanımı, steroid tedavisi, surfaktan replasmanı gibi tedavi şekilleri bulunmaktadır (25-27).

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapıları hormonlardır. Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç tür steroid hormon sentezlenir. Bunlar, bir glikokortikoid hormon olan kortizol (hidrokortizon), mineralokortikoid etkinlik gösteren aldosteron, periferde potent androjenlere dönüşerek etki gösteren zayıf androjen etkili androstenodion ve dehidroepiandrosteron'dur. Adrenal korteks hormonlarının sentez ve salınımları hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks tarafından düzenlenir (27).

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri yaygın ve çok sayıdadır. Kemik iliğinde hemoglobin, eritrosit, polimorfonükler lökosit ve trombosit yapımını arttırmaları (28). Kan lökosit düzeyinin yükselmesinde; kemik iliğinde sentezlerinin ve buradan salınımlarının arttırılmasının yanında kandaki yarılanma ömürlerinin uzamasında da rol oynarlar. Ancak kandaki eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını dokulara geçişin arttırılması yoluyla azaltırlar. Yüksek konsantrasyondaki kortikosteroidler kollajen ve osteokalsin sentezini ve osteoblastların replikasyonunu doğrudan etkileyerek kemik formasyonunu inhibe ederler (28). Glikokortikoidler insüline zıt yönde etki gösterirler. Karaciğerde glukoneogenezi arttırmaları. Glikokortikoidler karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederek antianabolik etki, çizgili kaslar ve bağ dokusu başta olmak üzere proteolizi arttırarak katabolik etki gösterirler. Dokulardan karaciğere aminoasitlerin transferini arttırmaları. Bir yandan karaciğerde proteinlerin deamine edilerek glikoza dönüşmelerini arttırarak, diğer yandan ise üre ve amonyak oluşumunu arttırarak negatif azot dengesine neden olurlar (28). Yüksek dozda ve 3-4 haftadan daha uzun süre uygulamalarda selektif olarak iskelet kaslarında atrofiye neden olurlar. Glikokortikoidlerin bir kısmı mineralokortikoidler kadar olmasa da böbrek toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve su absorpsiyonunu arttırırken, K^{++} ve H^{+} kaybına neden olurlar. Sonuçta ödem, hipertansiyon ve hipokalemik alkaloz meydana gelebilir. Hipotalamik kortikotropin salıcı hormonun (CRH) ve hipofizer adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımının inhibisyonuna ek olarak glikokortikoidler hipotalamo-hipofizer-tiroid eksenini etkilerler. Büyüme ve gonadal cinsiyet hormonlarının sentezini ise inhibe ederler. Glikokortikoidler genellikle hafif eksitator etki yaparak öfori, iştah artması,

uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinliklerde artış meydana getirirler. Psikoz öyküsü olanlarda psikozun aktivasyonuna neden olurlar. Beyindeki gama amino bitürik asit (GABA)/benzodiazepin reseptör kompleksini etkileyerek konvülziyon eşiğini düşürürler (28).

Metilprednizolon

Yeni sentetik steroidler ağızdan alındıklarında mide barsak kanalından tam olarak absorbe edilirler. Maksimum kan düzeylerine, alındıktan 2-8 saat sonra ulaşırlar. Plazma eliminasyon yarı ömürleri genellikle 90-180 dakika arasındadır. Doğal kortikosteroidler gibi ve onlara benzer bir şekilde, karaciğerde metabolize edilirler. Prednizon, prednizolona indirgenir ve etkinlik kazanır (25). Metilprednizolon, akut ve kronik inflamasyonu etken ne olursa olsun inhibe eder. Enflamasyonun erken (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez, lokal ödem, lökositlerin enflamasyon alanına migrasyonu) ve geç histolojik belirtilerini (fibrozis, proliferasyon, kollajen birikmesi, nedbeleşme) oluşturan tüm olayları inhibe ederek etki ederler (27).

Antienflamatuar ilaçlar arasında ARDS'nin tedavisinde en çok araştırılan glukokortikoidlerdir. İlk denemeler göstermiştir ki yüksek doz metilprednizolon uygulanması ARDS'yi önler veya tedavi eder, fakat glukokortikoidlerin sağ kalıma faydası olmaz hatta hayatı tehdit edici süperenfeksiyonlara neden olabilir. Glukokortikoidlerin çalışmasındaki kompleks moleküler mekanizmaların anlaşılmasında son 20 yılda belirgin ilerleme sağlandı. ARDS'de düşük doz uzamış glukokortikoid tedavisiyle enflamasyonda ve akciğer fizyolojisinde kar zarar profilinde olumlu yönde belirgin düzelme ile ilgili klinik veri toplandı. Glukokortikoidler genomik ve non genomik kadar enflamatuar sürecin tüm basamaklarını ayarlar. ARDS'li hastalarda ılımlı dozda glukokortikoidler glukokortikoid reseptör aracılı aktivitelerde ilerleyici artışla ilişkilidir ve nükleer faktör kapa B DNA'da, TNF transkripsiyonunda ve IL-1 β de belirgin azalmaya başlıca öncülük eder (5).

Kortikosteroidler nötrofil ve monositlerin inflamasyon alanına göçü, makrofajın lenfositlere antijen sunması, lenfosit proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmasını ve sitokinlerin üretimi gibi inflammatuar ve immun yanıtındaki hücreleri hemen her düzeyde inhibe ederler (27).

Metilprednizolon asetat; suda çözünmeyen uzun etki süreli bir metilprednizolon esteridir. Sudaki steril süspansiyonu kas içine veya eklem içine enjeksiyon suretiyle uygulanır (27).

Glukokortikoidler; adrenal fonksiyon bozukluklarında (replasman tedavisi) kullanılırlar. Ayrıca endokrin nitelikte olmayan kullanışları ise artiritler, vaskülitler, romatik kardit, cilt hastalıkları, göz hastalıkları, şok, intrakraniyal basınç yükselmesi, ARDS, red (rejeksiyon) reaksiyonunun önlenmesinde, omurilik zedelenmesi, aspirasyon pnömonisi, malign tümörler, hematolojik hastalıklardır. Endokrin hastalıklarda teşhis amaçlı olarak kullanılırlar (27).

Yan etkileri; cushingoid yapı, osteoporoz, katarakt, göz içi basınç artışı, hipertansiyon, miyopati, büyüme geriliği, dermatolojik komplikasyonlar, psikiyatrik bozukluklar, hiperglisemi, metabolik bozukluklar, aseptik kemik nekrozu, psödotümör serebri, enfeksiyonlara yatkınlık, ciltte atrofi, ödem, hipokalemi. olarak sayılabilir (27).

SURFAKTAN

Surfaktan, tip 2 hücreler tarafından sentezlenen, fiziksel olarak deterjan özelliğinde olan bir lipoproteindir. Surfaktan sentezi 20. haftada başlar, 24. haftadan sonra hızla artar. Surfaktanın yapısı %90 lipidlerden, %10 proteinden oluşur. Lipidlerin %70-80'ini fosfolipidler, %10'unu ise nötral lipidler oluşturmaktadır (10, 31, 32).

Steroidler, tiroid hormonları, TRH (tiroid hormon salgılatıcı hormon), faktör b, beta adrenerjik ajanlar, metil ksantinler, ambroksol, östrojen surfaktan sentezini olumlu etkileyen faktörlerken insülin, testosteron, sentezi olumsuz etkileyen faktörlerdir (33-35).

Avery ve Mead ARDS'nin nedeninin surfaktan eksikliğine bağlı olduğunu ortaya koymuştur (30). Daha sonra yapılan hayvan deneyleri ile surfaktanın etkileri gösterilmiştir. Surfaktan akciğerlerde alveolleri stabilize eder, yüzey gerilimini düşürür, endotelial ve epitelyal hasara karşı akciğerleri korur, enfeksiyona karşı direnç sağlar (10).

Surfaktanın fosfolipid moleküllerindeki baş kısmı hidrofilik, iki adet yağ asidi zinciri hidrofobik özelliktedir. Hidrofilik olan kısmı alveoldeki su molekülleri arasına girip, bunlarla yer değiştirerek yüzey gerilimini düşürür. Ekspiryum sırasında alveol yüzeyindeki basınç düşeceğinden yüzey gerilimi düştüğünde çapı küçük olan alveollerin kollabe olmaları engellenir (10, 30).

Surfaktanın immun sistem üzerinde modülatör rol oynadığı düşünülmektedir (10). Sitokin ekspresyonunu inhibe etmekte, proenflamatuar sitokinler, TNF α ve IL-6

salınımını azaltmaktadır. Viral ve bakteriyel patojenlere bağlanarak makrofajların fagositozunu uyarmaktadır. (30,31).

ARDS'nin esas mekanizmasının surfaktan eksikliği olduğunun gösterilmesinden sonra ekzojen surfaktan ARDS tedavisinde ilk kez 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (35).

Bugün kullanılan surfaktan preparatları doğal, yapay ve modifiye olmak üzere üç tiptedir. Doğal surfaktan ekstreleri insanlardan veya hayvanlardan elde edilmektedir. Hayvanlardan elde edilen bu preparatlara fosfolipid ve yüzey aktif maddeler eklenerek modifiye preparatlar geliştirilmiştir (10). Doğal surfaktan ekstreleri; insan amniyotik sıvı ekstresi, domuz akciğer ekstresi, buzağı akciğer lavajıdır. Modifiye surfaktan ekstreleri; tripalmitin ve palmitik asitle geliştirilmiş inek akciğer ekstresidir. Yapay surfaktanlar ise; dipalmitoilfosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, hexadecanol ve tyloxapoldur (10,30).

Bu preparatlar ARDS tedavisinde iki şekilde kullanılmaktadır (33).

Profilaktik amaçlı

Yüksek ARDS riski taşıyan 26-28 haftanın altındaki çok küçük pretermelerde veya amniyotik sıvıda lesitin/sfingomyelin oranı <2 olan bebeklerde doğumdan hemen sonra 30 dakika içinde kullanılır (33).

Kurtarma amaçlı

Klinik ve radyolojik olarak ARDS tanısı alan ve ventilasyondaki bebeklerde, $FiO_2 > 0.5$, arteriyel/alveolar O_2 basınç oranı < 0.22 , hava yollarındaki ortalama basınç (MAP) > 8 cm H_2O ise kullanılır. (30-33) Surfaktanın yan etkileri olarak; surfaktan verilirken geçici olarak oksijen saturasyonunda düşme, bradikardi, reflü ve hava yollarında obstrüksiyondur. Serebral kan akımında azalmalar tarif edilmiştir. Diğer bir yan etkisi ise sol-sağ şantın artmasına bağlı olarak ortaya çıkan pulmoner hemorajidir (33, 38-40).

BNP ve PRO N-TİP BNP

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (41). Atriyal miyositlerde elektron mikroskobu ile endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (42).

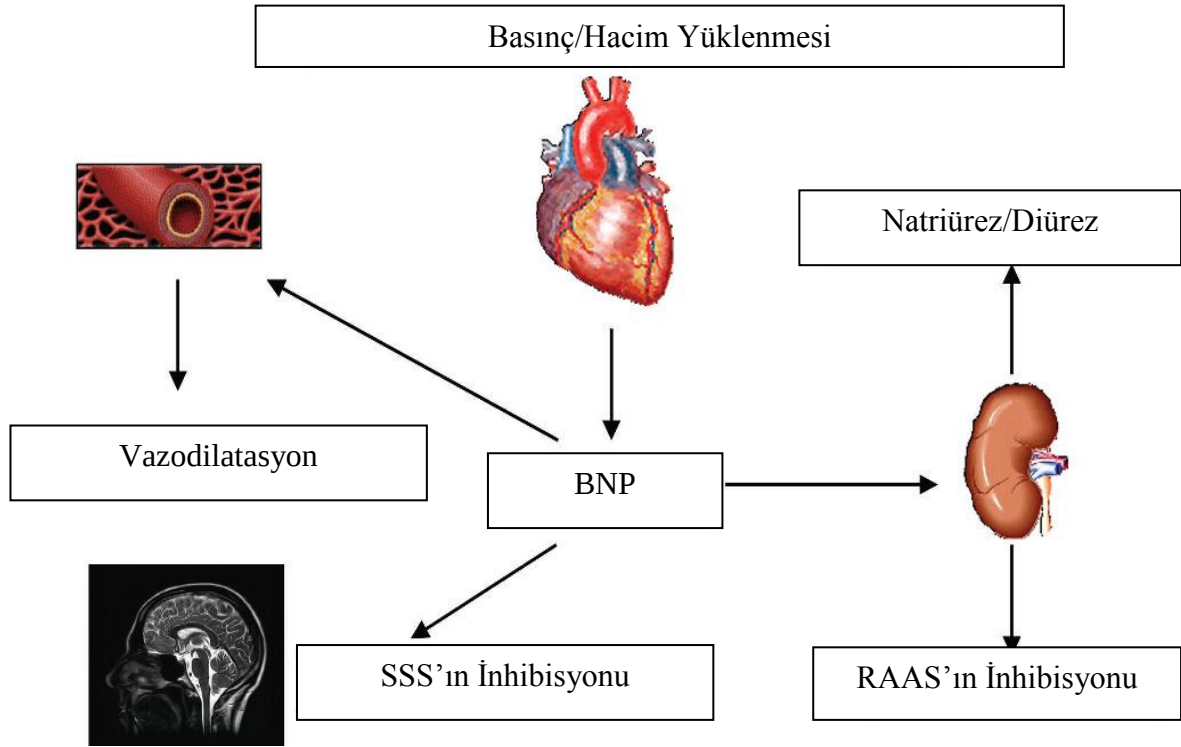
1988 yılında Sudoh ANP benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek buna beyin (brain) natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir. (43) BNP, atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tip natriüretik peptid (CNP), ürodilatin gibi natriüretik peptid ailesine aittir. (43) Tablo 6’da natriüretik peptid ailesi verilmiştir.

Tablo 6: Natriüretik peptid ailesi

Natriüretik Peptid Ailesi				
	ANP	BNP	CNP	ÜRODİLATİN
Amino asit sayısı	28	32	22–53	32
Kaynak	Kardiyak Atriyum	Kardiyak Ventrikül	Vasküler Endotel	Böbrek
Hormon Tipi	Endokrin	Endokrin	Parakrin Otokrin	Parakrin
Fonksiyonu	Vazodilatasyon Natriürez Diürez	Vazodilatasyon Natriürez Diürez	Vasküler tonus Düzenlenmesi	Toplayıcı tübülde sodyum ve su reabsorpsiyonunun düzenlenmesi

Dolaşımdaki BNP’ nin majör kaynağı kardiyak miyositlerdir. Son zamanlarda kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP’nin dolaşımdaki BNP düzeyine ne oranda katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Hem ANP hem de BNP salınımı için asıl uyarıcı duvar gerilimidir. (wall stress) Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidden farklı olarak BNP’ nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP’yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır (45).

BNP, vücuttaki fazla su ve tuz atılımını sağlayarak su ve tuz dengesi ile kan basıncının dengelenmesinde rol oynar. Periferik vazodilatasyon yapar. Sempatik sinir sistemini ve renin-anjiyotansin-aldosteron sistemini inhibe eder (46).

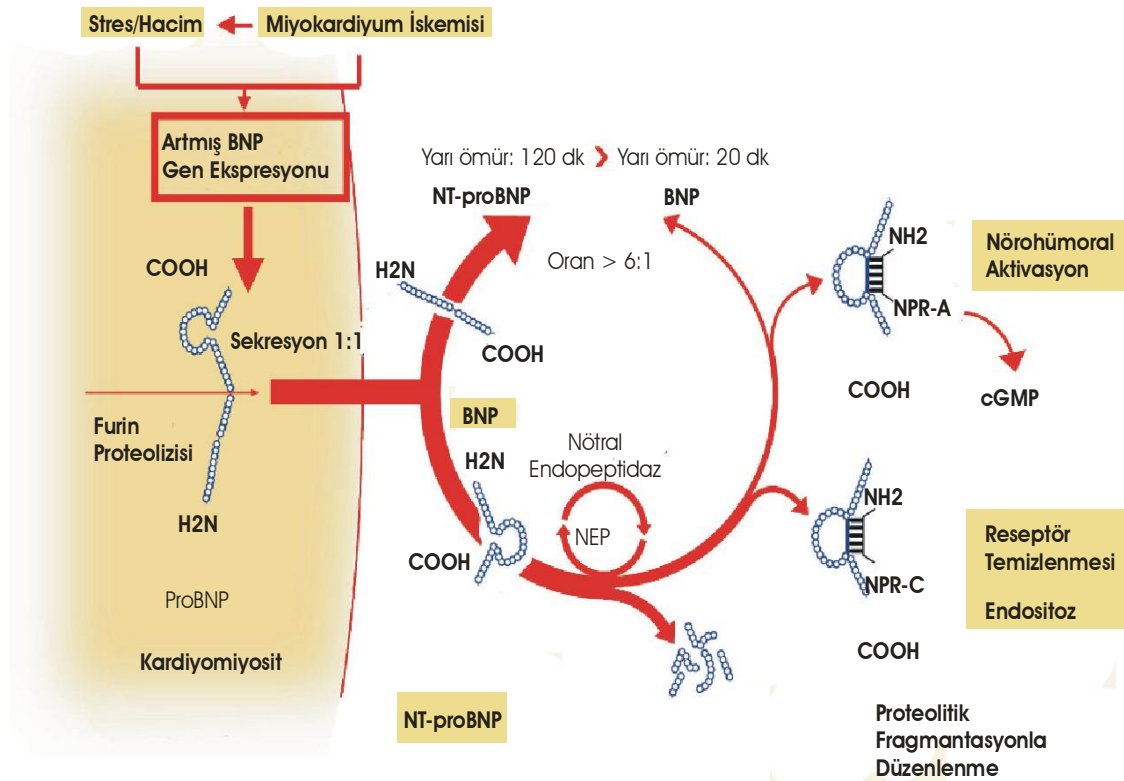


Şekil 1: BNP' nin fizyolojik etkileri. Volüm veya basınç yüklenmesi ventrikül duvar stresine ve BNP salınımına neden olur. BNP'nin sistemik biyolojik etkileri; periferik vazodilatasyon, sodyum atılımında ve diürezde artış, sempatik sinir sisteminin (SSS) ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonudur. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Pro N-type BNP in clinical routine. Heart 2006;92:845'dan Türkçe'ye çevrilmiştir (44).

ANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına yol açar. Peptidin de novo sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur. Bunun tersine BNP hücrelerdeki granüllerde sadece az miktarda depolanır ve peptid sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Bununla beraber ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı olur. BNP basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (47).

BNP 108 aminoasit içeren pre-hormon (Pro-BNP) olarak sentezlenir. Kalp gerildiği zaman kas hücresindeki Pro BNP kana verilir. Dolaşıma geçtikten sonra C terminal fragmanını temsil eden 32 aminoasitlik BNP ve N terminal fragmanını temsil eden biyolojik olarak inaktif Pro N-tip BNP'ye parçalanır. Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP olmasına rağmen yarı ömrü 20 dakika olup çok kısa sürede kandan kaybolduğu için Pro-BNP seviyesini ölçmek çok daha güvenilir sonuç verir. Kanda

daha uzun süre var olan yarı ömrü 120 dakika olan, günün her saatinde eşit miktarda salgılanan Pro N-tip BNP ölçümünde tercih edilebilir. BNP plazmada C tip natriüretik peptid reseptörüne bağlanır ve nötral endopeptidazlar tarafından proteolizise uğratarak temizlenir. Pro N-tip BNP ise renal atılımla vücuttan temizlenir (47). B-tip natriüretik peptide (BNP) ve Pro N-tip BNP'nin sentez, salınım ve reseptör ilişkilerinin şematik ilustrasyonu şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: B-tip natriüretik peptide (BNP) ve NT-pro BNP'nin sentez, salınım ve reseptör ilişkilerinin şematik ilustrasyonu. (40) BNP kardiyomiyositte pro-hormon olarak sentezlenir. Dolaşıma salındığı takdirde pro-BNP eşit ekimolar olarak BNP ve N-terminal fragmana (Pro N-type BNP) parçalanır. BNP ve natriüretik peptid reseptör tip A'nın (NPR-A) etkileşimiyle biyolojik etkilere aracılık etmek yolu ile hücre içi siklik guanozin mono fosfat (cGMP) artar. Weber M, Hamm c. Role of B-type natriüretic peptide (BNP) and Pro N-type BNP in clinical routine. Heart 2006; 92: 844'den Türkçe'ye çevrilmiştir (44).

Konjestif kalp yetmezliğinin tanısında BNP doğru olarak tanı koydurucu ve seviyesi hastalığın ciddiyetiyle koreledir. BNP değerlerini bilmek klinik kararsızlığı %

74 oranında azaltır. Dispneik bir hastanın kalp yetmezliğinde olup olmadığını tayin etmede, triaj yapmada ve karar vermede BNP seviyesi önemlidir (48).

Artmış natriüretik peptid nedenleri (48);

Sol ventrikül disfonksiyonu,

Önceki kalp yetmezliği,

İleri yaş,

Renal disfonksiyon,

Akut koroner sendrom,

Akciğer hastalıkları (ARDS, sağ kalp yetmezliğinin eşlik ettiği akciğer hastalığı),

Pulmoner emboli,

Yüksek outputlu durumlar (sepsis, siroz, hipertiroidizm),

Atriyal fibrilasyon.

Natriüretik peptidlerin beklenenden az olduğu durumlar (48);

Obesite,

Ani pulmoner ödem,

Mitral stenoz, mitral regürjitasyon,

Kardiyak tamponad,

Perikardiyal sıkışma.

MATERYAL METOD

Bu çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Başkanlığı'nın 06.06.2007 tarih ve 3 no'lu toplantısında alınan 2 no' lu karar ile onay alındı. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi Laboratuvarı' nda 40 adet ortalama ağırlıkları 270-280 gram arası Spraque Dawley türü erkek rat üzerinde yapıldı. Hayvan deneylerinde etik yönetmelikler ve uygulanacak tüm kurallar dikkate alındı. Araştırma sonuçlarının güvenilir olması için deneklerin seçiminde şu hususlara dikkat edildi:

1. Daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış,
 2. Daha önce herhangi bir ilaca maruz kalmamış,
 3. Daha önce veya deneylerimiz sırasında geçirilmiş veya geçirilmekte olan herhangi bir hastalıklarının bulunmamasına,
 4. Tam sağlıklı olmalarına,
 5. Standart koşullarda beslenip muhafaza edilmelerine.
- Araştırmamızda kullanacağımız denekler rastgele 5 gruba ayrıldı.



Resim 1: Çalışmada kullanılan Spraque Dawley türü erkek rat



Resim 2: Çalışmada kullanılan malzemelerin genel görünümü

Gruplar:

Normal grup: Grup N (n=8)

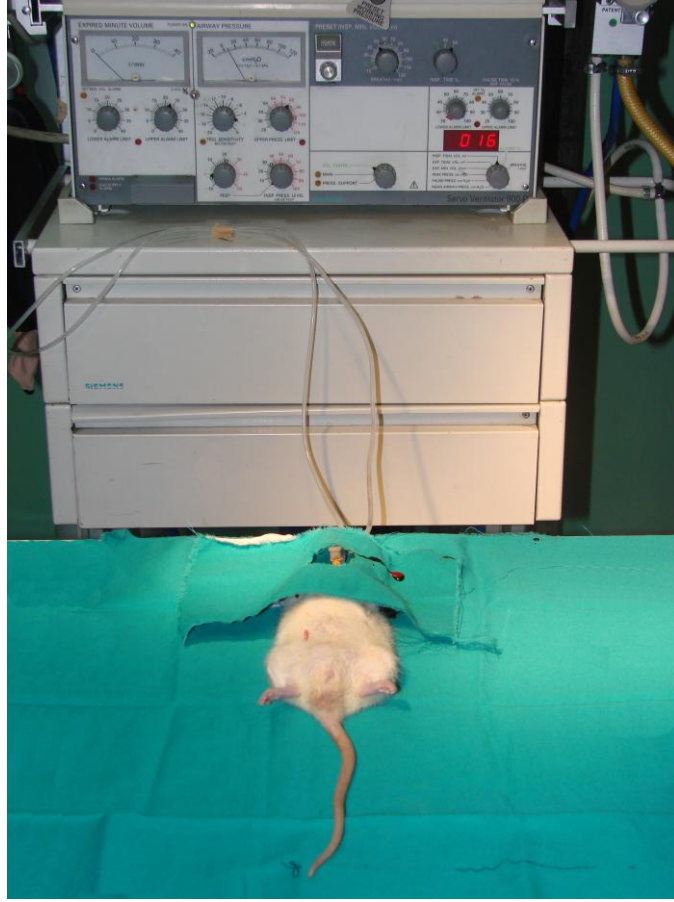
Ventilatöre bağlı grup: Grup V (n=8)

Asit aspirasyonu ile ARDS oluşturulan grup: Grup A (n=8)

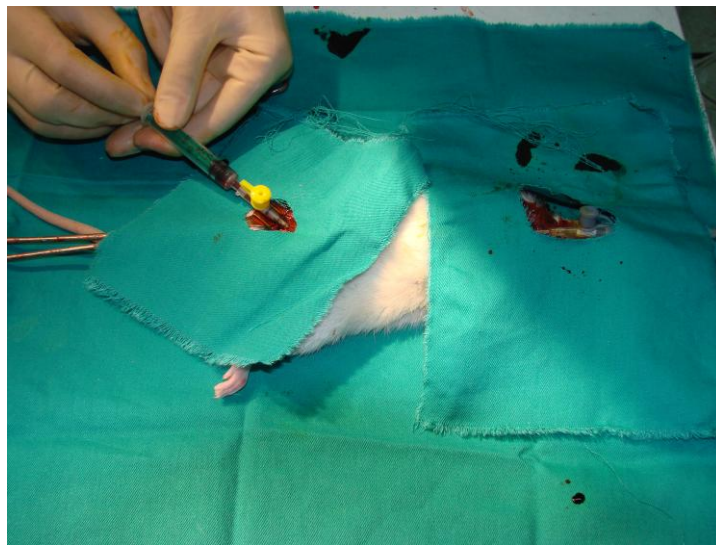
Metilprednizolon grubu: Grup M (n=8)

Surfaktan grubu: Grup S (n=8)

Standart diyetle beslenen ratlar çalışmanın bir gün öncesinden 8 saat süreyle aç bırakıldılar. Bütün ratlara intraperitoneal olarak 0.06 mgr atropin sülfat (0.25mg/1 ml 1 ml x 10 amp Galen İlaç San, Türkiye) ve 50 mg/kg tiyopental verildi. Bu genel anestezi sonrası hareketsiz kalan ve spontan solunumu olan ratların sıvı ve ilaç enjeksiyonlarının yapılabilmesi için, vena femoralis'e polietilen 24 G i.v kanül (Bıçakcılar, Türkiye) yerleştirildi ve 3/0 atravmatik ipek (Boz, Türkiye) dikişle tespit edildi. Arter kan gazını takip etmek ve kan örnekleri almak için, femoral arter kateterizasyonu yapıldı. Femoral arter, safen siniri ve femoral venden dikkatlice izole edildikten sonra femoral arteri proksimal ve distalinden 5/0 prolene iplik (Ethicon INC, Almanya) kullanarak sütüre edildi. Arterin bağlı olan kısmını %2 lidokain hidroklorür (Jetmonal, 20mgr/1 ml 5mlx5 amp, ADEKA İlaç San, Türkiye) ile dikkatlice irige ederek dilate olmasını sağlandı. Sonrasında sütürleri açıp artere kateteri yerleştirildi. Kateter düzeneğimizi katlanmayacak şekilde çevre kas dokusuna dikip femoral bölgedeki insizyonumuz kapatıldı.



Resim 3: Trakeotomisi açılmış ve ventilatöre bağlanmış rat



Resim 4: Arter kateterizasyonu yapılmış rat

İdame mayisi olarak Ringer Laktat solusyonu verildi. Yaklaşık 30 dakikalık bir stabilizasyon süresinin sonunda başlangıç değerlerinin belirlenmesi için normal grubunu oluşturan ratların femoral arterlerinden arter kan gazı, BNP (ASSAYPRO, AssayMax Rat BNP-32 ELISA Kit, Catalog Number ERB1201-1, Lot#0112824,Exp 30MAR09) ve Pro N-tip BNP (BIOMEDICA, BNP FRAGMENT EIA, Catalog Number BI-20852, LOT^#L74BM Exp:080514) çalışılması için kan örneği alındı. İşlem sonrasında bu ratlar tiyopental kullanılarak sakrifiye edildi.

Tekrar 8 adet rat alındı. Bu ratların servikal bölgesi tıraşlandı ve trakeotomi cerrahi hayvan seti kullanılarak boyun bölgesi orta hattın karınanının yaklaşık 1 cm üstünden vertikal insizyonla açılıp trakeotomi yerine 14 gauge (Bıçakçılar, Türkiye) i.v kanül kullanarak hazırladığımız el yapımı trakeotomi kanülü yerleştirildi. Anestezinin idamesi 60 mg/kg/saat intraperitoneal tiyopental (Pental Sodyum, İ.E.Ulagay, Türkiye) ve %35 O₂, %3'den Sevorane (Sevoflurane, 250 ml, Abbott, U.S.A) ile sağlandı. Tüm ratlara Servo 900 D, Siemens, Sweden ventilatör ile volüm kontrollü mekanik ventilasyon uygulandı. Grup V'yi oluşturan bu ratların mekanik ventilatörde tidal volumü (Vt) 7 ml/kg ve solunum frekansı (f) 60/dak olarak ayarlandı. Tepe (Peak) inspiratuar basınç 20 cm H₂O olarak sağlandı. İnspiryum ekspiryum oranı 1:2 olarak ayarlandı. Ventilatöre bağlı şekilde aralıklı pozitif basınçlı modda solutulan grup V ratların femoral arterinden kan gazı, BNP ve Pro N-tip BNP çalışılması için kan örneği alındı. İşlem bitince ratlar tiyopental kullanılarak sakrifiye edildi ve ventilatörden ayrıldı. Bu şekilde sağlıklı olarak seçilen 8 adet rat ventilatöre bağlandıktan sonra sonra ventilatörün bu ratların akciğerlerine, arter kan gazında PO₂/FiO₂ değerlerine, BNP ve Pro N-tip BNP değerlerine olan etkileri incelendi.

8 adet rata trakeotomi açılıp tekrar ventilatöre bağlandı. Akciğer hasarı yapmak için pH'sı 1.25 olan 0.4 ml/kg 0.1 mol/l hidroklorik asit (HCl) kullanıldı. Asidin yarısı sağ yan diğer yarısıda sol yan pozisyonunda intratrakeal yolla damla damla endotrakeal kanülden verildi. Asit aspirasyonu ile ARDS oluşturulan bu 8 adet rattan grup A meydana getirildi. Hasardan 6 saat sonra grup A ratların femoral arterlerinden arter kan gazı, BNP ve Pro N-tip BNP bakılması için kan alındı. Sonra Grup A ratlar tiyopental verilerek sakrifiye edildi ve ventilatörden ayrıldı.

8 adet ratla tekrar ventilatör ve ARDS grubu oluşturuldu. Bu 8 rata ARDS tedavisi için erken dönemde metilprednizolon (Prednol-L, 20 mg metilprednizolon liyofilize amp, 2 ml enjeksiyonluk distile su, Mustafa Nevzat İlaç San, Türkiye)

uygulandı. Ratlara 20 mg/kg tek doz metilprednizolon intraperitoneal olarak verildi. Bu ratlar grup M olarak kabul edildi. Metilprednizolon verildikten sonra ratlara %35 O₂, %3 sevorane (Sevoflurane, 250 ml, Abbott, U.S.A) gazı inhale ettirilerek volüm kontrollü mekanik ventilasyon uygulandı. 6 saat sonra ratların femoral arterinden tekrar arter kan gazı, BNP ve Pro N-Tip BNP çalışıldı. Grup M ratlar tiyopental verilerek sakrifiye edildi ve ventilatörden ayrıldı.

Son 8 rata ise trakeotomi açılıp ventilatör bağlanıp ARDS yapıldıktan sonra surfaktan (Survanta, beractant, intratrakeal süspansiyon, 25mg fosfolipid ve 9 mg sodyum klorid/ml, 8 ml, Abbott, U.S.A) uygulandı. Trakea içine 100 mg/kg surfaktan verildikten sonra ratlara volüm kontrollü mekanik ventilasyon uygulandı. 6 saat sonra ratların femoral arterinden tekrar arter kan gazı BNP ve Pro N-Tip BNP çalışıldı. İşlem bitiminde grup S ratlarda tiyopental ile sakrifiye edilip ventilatörden ayrıldı.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Her bir grubun işlemi sonlandırıldığında ratlar tiyopentalle sakrifiye edilip ventilatörden ayrıldıktan sonra ratlar ölür ölmez, sternotomi ile akciğerleri eksize edildi. Akciğerleri birbirinden ayrıldı, alt lobları sol ve sağ olarak belirlendikten sonra %10'luk formaldehit solüsyonu kullanılarak fiske edildi. Daha sonra fiske edilen parçalardan rastgele alanlar alınıp, otomatik takip cihazında takip edilerek parafin bloklar şeklinde hazırlandı. Mikrotomla 5 ile 7 mikrometrelik olarak hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanıp, ışık mikroskopunda (Olimpus EX50, X40-X400, Japan) X200 büyütme altında incelendi. Akut akciğer hasarı skorlandı. Aşağıdaki dört ayrı kritere bakıldı.

- 1.Alveoler konjesyon,
- 2.Hemoraji,
- 3.Hava boşluğunda veya damar duvarında nötrofillerin infiltrasyonu veya agregasyonu,
- 4.Alveoler duvar kalınlığı/hyalin membran formasyonu.

Her bir kriter beş durumda değerlendirildi.

- | | |
|--------------------------|----------|
| 1.Minimal, önemsiz hasar | : 0 puan |
| 2.Hafif hasar | : 1 puan |
| 3.Orta şiddette hasar | : 2 puan |
| 4.Şiddetli hasar | : 3 puan |
| 5.Maksimum hasar | : 4 puan |

Tüm gruplarda her bir kriterin derecelendirilmesiyle o kritere ait skorları ve tüm kriterlere ait skorların toplanması ile de o grubun toplam Akut Akciğer Hasar (ALI) skoru hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde Windows uyumlu SPSS (versiyon 15.0) programı kullanıldı. Mann-Whitney-U testi uygulandı. Bu test bağımsız iki örnekleme t- testinin parametrik olmayan alternatifidir. Hem asimptotik olasılığı hem de Exact olasılığı vermektedir. Birim sayısının 20'den az olduğu durumlarda, (bu çalışmada n=8), ya süreklilik için düzeltmeli olasılıkları ya da Exact olasılıkları kullanarak önemliliği değerlendirmek gerekir. Bu çalışmada Exact olasılıkları kullanılarak önemlilik değerlendirildi.

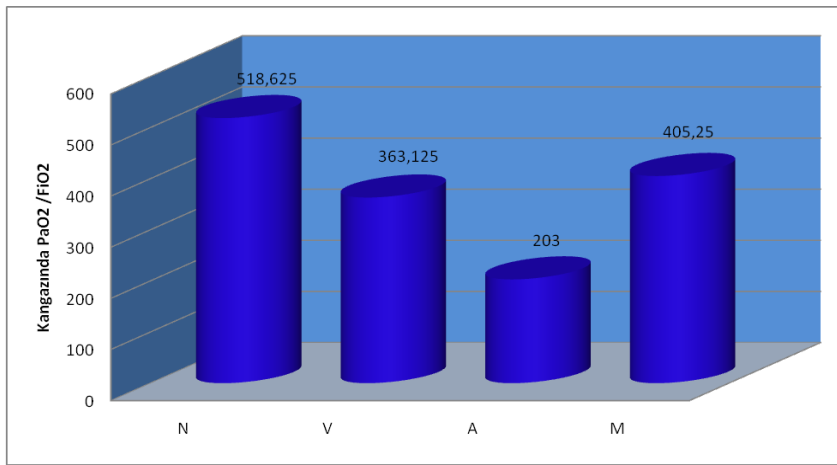
BULGULAR

Çalışmada her grup için ağırlıkları 270-280 gram arası Spraque Dawley türü 8 adet erkek rat vardı.

Metilprednizolon Grubu:

Ratlarda çalışılan arter kan gazı sonuçlarındaki PO_2/FiO_2 değerlerinin karşılaştırılması:

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortanca değerleri Grafik 1’de, p değerleride Tablo 7’de gösterilmiştir.



Grafik 1: Her bir gruptaki ratların arter kan gazı değerlendirmesinde PO_2/FiO_2 oranlarının karşılaştırılması

Tablo 7: Her bir gruptaki ratların PO_2/FiO_2 değerlerinin arasındaki farkın p değerleri.

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.015	$p < 0.05$
N-A	0.000	$p < 0.05$
V-A	0.000	$p < 0.05$
A-M	0.000	$p < 0.05$

N- V Grubu karşılaştırılması;

Grup N’de yer alan ratlar ventilatöre bağlandıktan sonra PO_2/FiO_2 değerleri azaldı. PO_2/FiO_2 değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

N-A Grubu karşılaştırılması;

Grup N’de yer alan ratların asit aspirasyonu sonucu gelişen ARDS’ye bağlı olarak PO_2/FiO_2 değerleri azaldı. ($p<0.05$).

V-A Grubu karşılaştırılması;

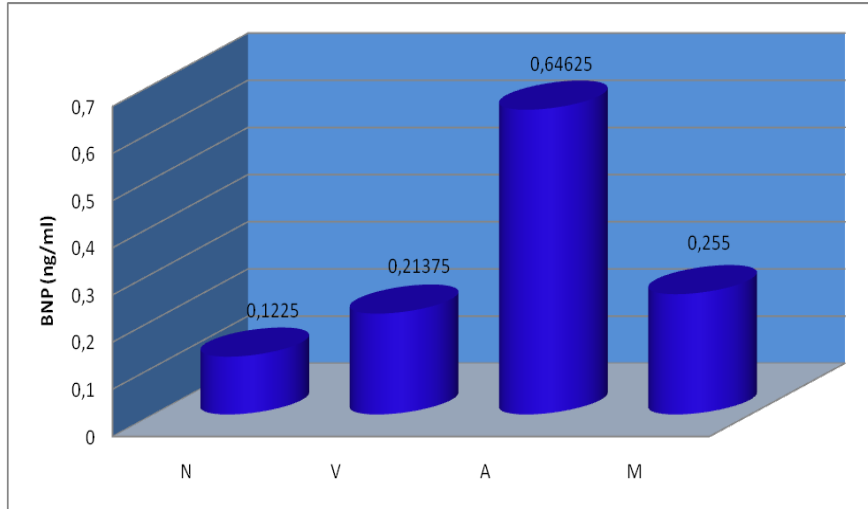
Grup V’de yer alan ratlardan asit aspirasyonu sonucu oluşturulan Grup A’da PO_2/FiO_2 değerleri azaldı. ($p<0.05$).

A-M Grubu karşılaştırılması;

Asit aspirasyonu sonucu ARDS gelişen ratlara metilprednisolon tedavisi uygulanması sonucunda PO_2/FiO_2 değerleri arttı. ($p<0.05$).

Ratların venöz kanında çalışılan BNP değerlerinin karşılaştırılması:

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortanca değerleri Grafik 2’de, p değerleride Tablo 8’de gösterilmiştir.



Grafik 2: Her bir gruptaki ratların venöz kanlarındaki BNP değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 8: Her bir gruptaki ratların BNP değerlerinin arasındaki farkın p değerleri.

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.03	$p < 0.05$
N-A	0.000	$p < 0.05$
V-A	0.000	$p < 0.05$
A-M	0.000	$p < 0.05$

N-V Gruplarının karşılaştırılması;

Normal grupla karşılaştırıldığında ventilatöre bağlı olan rat grubunun BNP değerlerinde artma görüldü ($p < 0.05$).

N-A Gruplarının karşılaştırılması;

Normal gruptaki ratların BNP değerleriyle ARDS grubundaki ratların BNP değerleri karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratların BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

V-A Gruplarının karşılaştırılması;

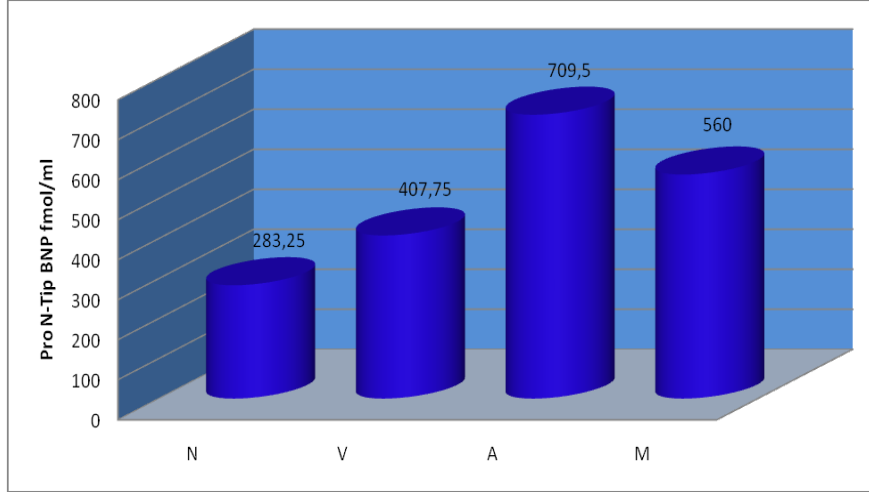
Ventilatöre bağlı olan ratların BNP değerleri ARDS olan ratların BNP değerleri ile karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratlarda BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

A-M Gruplarının karşılaştırılması;

ARDS grubundaki ratların BNP değerleri bu gruptaki ratlara metilprednizolon tedavisi verilmesini takiben düşme gösterdi. ($p < 0.05$).

Ratlarda venöz kanda çalışılan Pro N-Tip BNP değerlerinin karşılaştırılması:

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortanca değerleri Grafik 3’de, p değerleride Tablo 9’da gösterilmiştir.



Grafik 3: Her bir gruptaki ratların venöz kanlarındaki Pro N-Tip BNP değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 9: Her bir gruptaki ratların Pro N-Tip BNP değerlerinin arasındaki farkın p değerleri.

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.03	$p < 0.05$
N-A	0.000	$p < 0.05$
V-A	0.000	$p < 0.05$
A-M	0.000	$p < 0.05$

N-V Grubu karşılaştırılması;

Normal grupla karşılaştırıldığında ventilatöre bağlı olan rat grubunun Pro N-Tip BNP değerlerinde artma görüldü ($p < 0.05$).

N-A Grubu karşılaştırılması;

Normal gruptaki ratların Pro N-Tip BNP değerleriyle ARDS grubundaki ratların Pro N-Tip BNP değerleri karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratların Pro N-Tip BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

V-A Grubu karşılaştırılması;

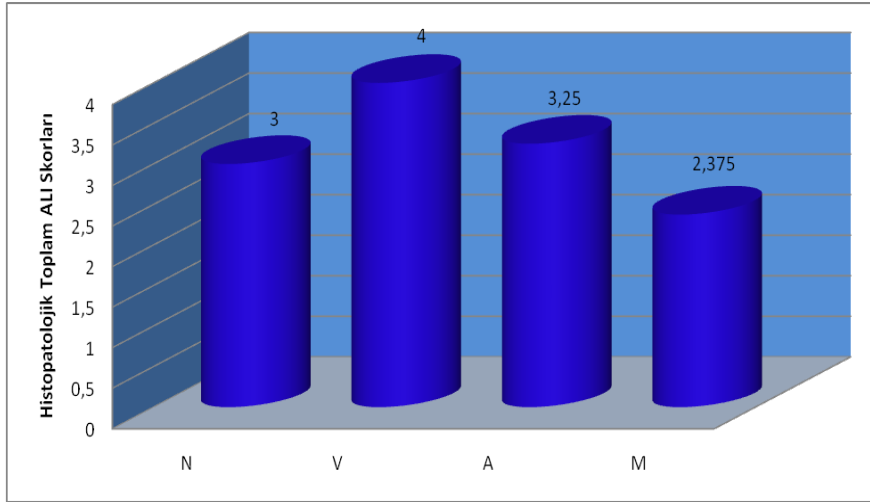
Ventilatöre bağlı olan ratların Pro N-Tip BNP değerleri ARDS olan ratların Pro N-Tip BNP değerleri ile karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratlarda Pro N-Tip BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

A-M Grubu karşılaştırılması;

ARDS grubundaki ratların Pro N-Tip BNP değerleri bu gruptaki ratlara metilprednizolon tedavisi verilmesini takiben düşme gösterdi ($p < 0.05$).

Ratların Akut Akciğer Hasarı (ALI) Skorları'nın karşılaştırılması :

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortanca değerleri Grafik 4'te, p değerleride Tablo 10'da gösterilmiştir.



Grafik 4: Her bir gruptaki ratların histopatolojik toplam ALI skorlarının değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 10: Her bir gruptaki ratların histopatolojik toplam ALI skorlarının arasındaki farkın p değerleri

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.105	$p > 0.05$
N-A	0.721	$p > 0.05$
V-A	0.234	$p > 0.05$
A-M	0.105	$p > 0.05$

N- V Grubu karşılaştırılması;

Grup N'de yer alan ratlar ventilatöre bağlandıktan sonra histopatolojik toplam Akut Akciğer Hasarı (ALI) skorları artmıştı. Fakat; histopatolojik toplam ALI skorları arasındaki fark anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

N-A Grubu karşılaştırılması;

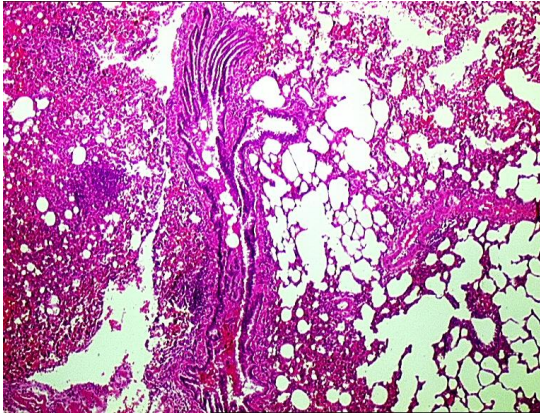
Grup N’de yer alan ratların asit aspirasyonu sonucu gelişen ARDS’ye bağlı olarak histopatolojik toplam ALI skorları arttı. Fakat; histopatolojik toplam ALI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

V-A Grubu karşılaştırılması;

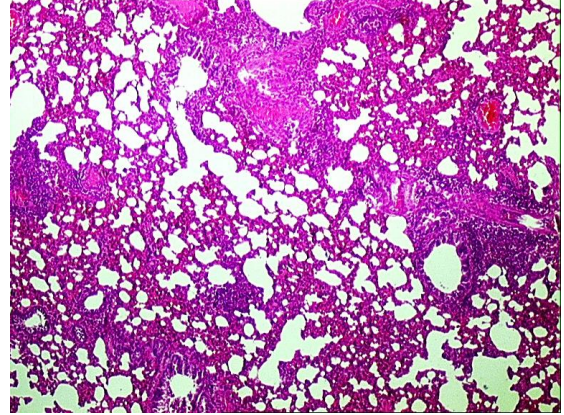
Grup V’de yer alan ratlardan asit aspirasyonu sonucu oluşturulan Grup A’da histopatolojik toplam ALI skorları azalmıştı. Histopatolojik toplam ALI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

A-M Grubu karşılaştırılması;

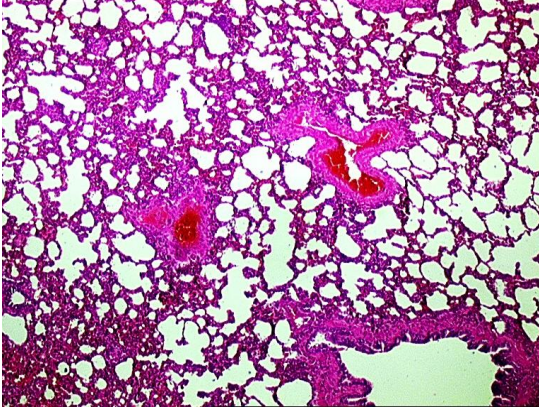
Asit aspirasyonu sonucu ARDS gelişen ratlara metilprednizolon tedavisi uygulanması sonucunda histopatolojik toplam ALI skorları azalmıştı. Skorlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).



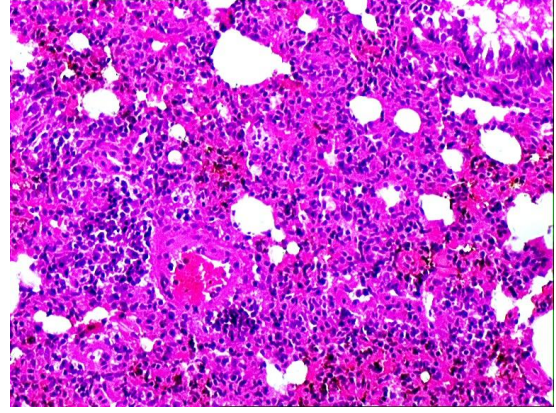
Resim 5 : Kontrol grubundan bir ratın akciğerinin histopatolojik görünümü.



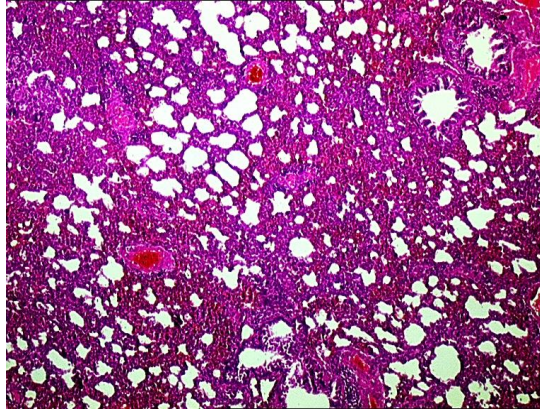
Resim 6 : Ratın mekanik ventilasyon sonrası akciğerinin histopatolojik görünümü.



Resim 7 : Ratın asit aspirasyonu sonrası akciğerinin histopatolojik görünümü, konjesyon, ödem, makrofaj, nötrofil, lenfosit infiltrasyonu.



Resim8 : Asit aspirasyonu sonrası ARDS gelişen ve metilprednizolon uygulanan rat rat akciğerinin histopatolojik görünümü.

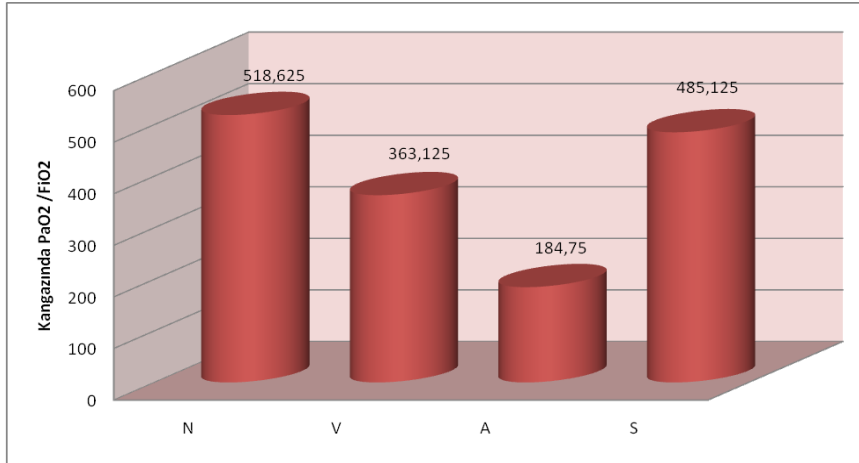


Resim 9 : Asit aspirasyonu sonrası ARDS gelişen ve surfaktan uygulanan rat akciğerinin histopatolojik görünümü.

Surfaktan Grubu:

Ratlarda çalışılan arter kan gazı sonuçlarındaki PO_2/FiO_2 değerlerinin karşılaştırılması:

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortalama değerleri Grafik 5'te, p değerleride Tablo 11'de gösterilmiştir.



Grafik 5: Her bir gruptaki ratların arter kan gazı değerlendirmesinde PO_2/FiO_2 oranlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 11: Her bir gruptaki ratların PO_2/FiO_2 değerlerinin arasındaki farkın p değerleri.

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.015	$p < 0.05$
N-A	0.000	$p < 0.05$
V-A	0.000	$p < 0.05$
A-S	0.000	$p < 0.05$

N- V Grubu karşılaştırılması;

Grup N'de yer alan ratlar ventilatöre bağlandıktan sonra PO_2/FiO_2 değerleri azaldı. PO_2/FiO_2 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

N-A Grubu karşılaştırılması;

Grup N’de yer alan ratların asit aspirasyonu sonucu gelişen ARDS’ye bağlı olarak PO_2/FiO_2 değerleri azaldı. PO_2/FiO_2 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

V-A Grubu karşılaştırılması;

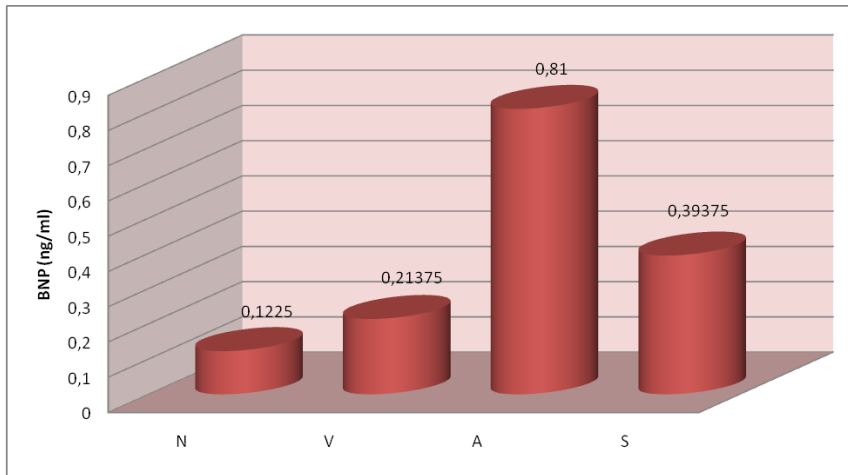
Grup V’de yer alan ratlardan asit aspirasyonu sonucu oluşturulan Grup A’da PO_2/FiO_2 değerleri azaldı. PO_2/FiO_2 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

A-S Grubu karşılaştırılması;

Asit aspirasyonu sonucu ARDS gelişen ratlara surfaktan tedavisi uygulanması sonucunda PO_2/FiO_2 değerleri arttı. PO_2/FiO_2 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Ratlarda venöz kanda çalışılan BNP değerlerinin karşılaştırılması:

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortanca değerleri Grafik 6’da, p değerleride Tablo 12’de gösterilmiştir.



Grafik 6: Her bir gruptaki ratların venöz kanlarındaki BNP değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması.

Tablo 12: Her bir gruptaki ratların BNP değerlerinin arasındaki farkın p değerleri.

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.03	$p < 0.05$
N-A	0.000	$p < 0.05$
V-A	0.000	$p < 0.05$
A-S	0.015	$p < 0.05$

N-V Gruplarının karşılaştırılması;

Normal grupta karşılaştırıldığında ventilatöre bağlı olan rat grubunun BNP değerlerinde artma görüldü. ($p < 0.05$).

N-A Gruplarının karşılaştırılması;

Normal gruptaki ratların BNP değerleriyle ARDS grubundaki ratların BNP değerleri karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratların BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

V-A Gruplarının karşılaştırılması;

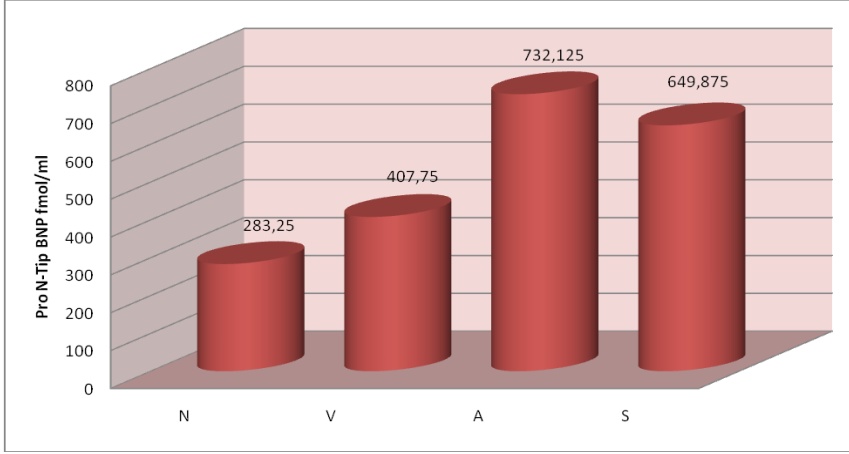
Ventilatöre bağlı olan ratların BNP değerleri ARDS olan ratların BNP değerleri ile karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratlarda BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

A-S Gruplarının karşılaştırılması;

ARDS grubundaki ratların BNP değerleri bu gruptaki ratlara surfaktan tedavisi verilmesini takiben düşme gösterdi ($p < 0.05$).

Ratlarda venöz kanda çalışılan Pro N-Tip BNP değerlerinin karşılaştırılması:

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortanca değerleri Grafik 7’de, p değerleride Tablo 13’de gösterilmiştir.



Grafik 7: Her bir gruptaki ratların venöz kanlarındaki Pro N-Tip BNP değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması.

Tablo 13: Her bir gruptaki ratların Pro N-Tip BNP değerlerinin arasındaki farkın p değerleri

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.03	$p < 0.05$
N-A	0.000	$p < 0.05$
V-A	0.000	$p < 0.05$
A-S	0.083	$p > 0.05$

N-V Grubu karşılaştırılması;

Normal gruba karşılaştırıldığında ventilatöre bağlı olan rat grubunun Pro N-Tip BNP değerlerinde artma görüldü ($p < 0.05$).

N-A Grubu karşılaştırılması;

Normal gruptaki ratların Pro N-Tip BNP değerleriyle ARDS grubundaki ratların BNP değerleri karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratların Pro N-Tip BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

V-A Grubu karşılaştırılması;

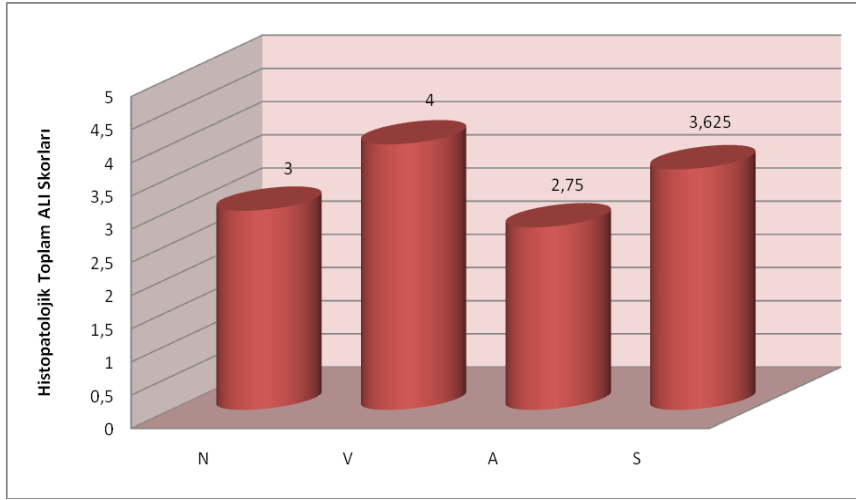
Ventilatöre bağlı olan ratların Pro N-Tip BNP değerleri ARDS olan ratların Pro N-Tip BNP değerleri ile karşılaştırıldığında ARDS grubundaki ratlarda Pro N-Tip BNP değerleri daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

A-S Grubu karşılaştırılması;

ARDS grubundaki ratların Pro N-Tip BNP değerleri bu gruptaki ratlara surfaktan tedavisi verilmesini takiben düşme gösterdi ($p>0.05$).

Ratların Akut Akciğer Hasarı (ALI) Skorları'nın karşılaştırılması :

Bu gruplara ait verilerin analiz sonucuna göre elde edilen ortalama değerleri Grafik 8'de, p değerleride tablo 14'de gösterilmiştir.



Grafik 8: Her bir gruptaki ratların histopatolojik toplam ALI skorlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 14: Her bir gruptaki ratların histopatolojik toplam ALI skorlarının arasındaki farkın p değerleri.

Grup	Exact Sig.	P Değeri
N-V	0.105	$p> 0.05$
N-A	0.721	$p> 0.05$
V-A	0.234	$p> 0.05$
A-S	0.105	$p> 0.05$

N- V Grubu karşılaştırılması;

Grup N'de yer alan ratlar ventilatöre bağlandıktan sonra histopatolojik toplam ALI skorları arttı ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

N-A Grubu karşılaştırılması;

Grup N’de yer alan ratların asit aspirasyonu sonucu gelişen ARDS’ye bağlı olarak Histopatolojik toplam ALI skorları azaldı. Histopatolojik toplam ALI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

V-A Grubu karşılaştırılması;

Grup V’de yer alan ratlardan asit aspirasyonu sonucu oluşturulan Grup A’da histopatolojik toplam ALI skorları azaldı. Histopatolojik toplam ALI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

A-S Grubu karşılaştırılması;

Asit aspirasyonu sonucu ARDS gelişen ratlara surfaktan tedavisi uygulanması sonucunda Histopatolojik toplam ALI skorları arttı. Histopatolojik toplam ALI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Ratlarda deneysel olarak oluşturduğumuz gastrik asit aspirasyonu sonrası ALI/ARDS’de tedavi amacıyla erken dönemde verdiğimiz metilprednizolonun arter kan gazı değerlerine olumlu etkisi olduğu, BNP ve Pro N-Tip BNP değerlerini düşürdüğü, intratrakeal olarak uygulanan surfaktanın arter kan gazı değerlerine olumlu etkisi olduğu, BNP değerlerinde düşme sağladığı gözlemlendi. Bu sonuçlar aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlıydı. Surfactan tedavisi sonrası ratların Pro N-Tip BNP değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki tedavi grubunun da akciğerler üzerine olan histopatolojik etkileri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

ARDS'nin tanımlandığı yıldan bu yana yapılan pek çok laboratuvar ve klinik çalışmalar ile elde edilen yeni tedavi yaklaşımlarına rağmen mortalite halen yüksektir. Biz de günlük çalışma pratiğimizde sıkça kullandığımız surfaktan ve bir steroid ajan olan metilprenizolonun ALI ve ARDS'deki tedavi edici etkilerini inceledik. Tedavi edici etkileri varsa da bunun BNP ve Pro N-tip BNP ile takip edilip edilemeyeceğini değerlendirdik.

Bu amaçla Sprague Dawley türü ratlarla 5 adet grup oluşturduk. Trakeotomileri açılıp mekanik ventilasyona başlandıktan sonra hidroklorik asit aspirasyonu ile oluşturulan akut akciğer hasarında, intraperitoneal olarak uygulanan metilprednizolonun ve intratrakeal uygulanan surfaktanın arter kan gazına, akciğerde meydana gelen histopatolojik değişikliklere olan etkilerini deneysel olarak gösterip, aynı zamanda sonuçlarının BNP ve Pro N Tip-BNP ile takibinin anlamlı olup olmadığını istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Steinberg KP ve arkadaşları tarafından yapılan, devam eden ARDS'de kortikosteroidlerin yararı ve güvenliği isimli çalışmada, devam eden ARDS'si olan 180 hasta gözlemlenmiş (49). Metilprednizolon ilk doz olarak 2mg/kg i.v verilmiş. Daha sonra, 6 saat arayla 14 gün boyunca 0.5 mg/kg i.v tekrarlanmış. Tedavinin ilk 14 gün içinde başladığı hasta grubunun % 52'si primer ARDS'li ve %48'i sekonder ARDS'li olarak belirlenmiştir. Primer ARDS'li hasta grubunun % 15'i aspirasyona bağlı ARDS olarak belirlenmiştir. Bu tedavinin hastanedeki sağ kalıma faydalı bir etkisi bulunmamıştır. Erken dönem tedavi grubunun hasta popülasyonunun % 61'i primer ARDS bunun %17'si ise asit aspirasyonu nedeni olarak gösterilmiştir. ARDS oluştuktan 2 hafta veya daha sonra metilprednizolona başlanmasının plasebo grubuyla karşılaştırılmasında 60. ve 180. gün mortalitesini daha fazla artırdığı belirtilmiştir. Metilprednizolonla tedavi ventilatörden ayrı geçen gün sayısını da artırmıştır. Yoğun bakım yatış süresini azaltmış, ilk 28 günü şoksuz geçirme oranını artırmıştır. İlk 180 günde metilprednizolon grubu plasebo ile karşılaştırıldığında asiste ventilasyon gerektirmeyen gün sayısı daha fazla bulunmuştur. Yan etki olarak enfeksiyon gözlenmemiş ve nöromyopati riski artmıştır. Bu çalışma sonuç olarak; metilprednizolonun devam eden ARDS'si olan hastalarda rutinde kullanımını desteklememekte ve hatta ARDS oluştuktan 2 hafta sonra başlanması durumunda hastaya zararlı bile olabileceğini ortaya koymuştur (49). Biz yaptığımız çalışmada;

deneysel olarak intratrakeal HCl vererek ratlarda oluşturduğumuz ALI/ARDS'de erken dönemde uygulanan intraperitoneal metilprednizolonun tedavide arter kan gazı oksijenasyonuna olumlu etkisinin olduğunu gözlemledik.

Reade MC ve arkadaşlarının akciğer enflamasyonunda yapılan prelinik çalışmaların değerlendirildiği bir derlemesinde ARDS'de inhale steroidlerin daha az sistemik etkileri olduğu için, etki etmeleri gereken yere daha efektif ulaşabileceklerini bundan dolayı intravenöz steroidlerin yerine kullanılabilineceklerini, fakat bunun henüz insanlarda test edilmemiş olduğunun sonucuna varılmış. Farelerde intratrakeal asit aspirasyonu ile oluşturulan akciğer hasarında intravenöz prednizolonun aktive nötrofiller tarafından üretilen bir arasıdonik asit metaboliti olan akciğer 15-hidroksieikozatetraenoik asit ve bronkoalveoler lavaj sıvısındaki hücre sayısını belirgin olarak azalttığı tesbit edilmiştir (50). Proinflamatuvar sitokinlerle perfüze edilen izole rat akciğerlerinde perfüzata deksametazon eklenmesinin pulmoner vasküler ve doku endotelinlerinin up-regülasyonunu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır. İntraperitoneal parakuat uygulanan ratlarda da intravenöz metilprednizolon uygulanmasının pulmoner kollajen ve elastik liflerdeki değişikliği önlediği, bronkoalveoler lavaj sıvısındaki inflamatuvar hücre sayısını azalttığı, oksijenizasyonu iyileştirdiği, akciğer hasarını azalttığı ifade edilmiş. Bu çalışmalar neticesinde, steroidlerin, enflamasyonun hücresel ve biyokimyasal markerlarını, akciğer hasarına neden olacak uyaran sonrası meydana gelecek doku hasarını azalttığı ve bunlarında akciğer fonksiyonlarını ve surveyi iyileştirdiği vurgulanmıştır. Bu sonuçlar çalışmamızda da olduğu gibi steroidlerin ARDS'de kullanılabileceğini destekleyen sonuçlar içermektedir. Bizim yapmış olduğumuz çalışma inhale kortikosteroid tedavisinin de uygulanabileceği bir rat hayvan grubunda eklenerek genişletilebilir ve karşılaştırılabilir.

Annane D ve arkadaşlarının yaptığı septik şokta ve buna bağlı erken dönemde ARDS'si olan hastalara 7 gün boyunca 50 mg hidrokortizon, 50 mikrogram fludrokortizon ve plasebo tedavisinden oluşan 3 gruplu çok merkezli randomize kontrollü çalışmasında steroidlerle 28 günlük mortalitenin azaldığı belirtilmiştir (51). ARDS'nin etiyojisi çalışmamızdakinden farklı olarak sepsistir. Etiyoloji farklı olsa da steroid kullanımının ARDS'de düşünülmesini destekleyen bir sonuçtur.

Meduri GU ve arkadaşları, 5 hastanenin yoğun bakım ünitesinde yatan % 66'sı sepsisli olan erken dönem şiddetli ARDS'li 91 hastayı randomize çift kör plasebo kontrollü olarak incelemişler (52). İlk gün metilprednizolon grubuna 1 mg/kg'dan yükleme dozu yapılmış ve sonrasında ilk 14 gün 1 mg/kg/gün metilprednizolon

infüzyonu uygulanmış. 15. günden 22. güne kadar 0.5 mg/kg/gün metilprednizolon infüzyonu verilmiş. 22. günden 25. güne kadar ise metilprednizolon dozu 0.25 mg/kg/gün'e düşürülerek verilmiş. 25. günden 28. güne kadar ise 0.125 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon verilmiş. Sonuç olarak metilprednizolon grubunda kontrol grubuna göre C reaktif protein seviyesinde azalma, 7. günde ise akciğer hasarı skorlarında ve multiple organ disfonksiyonu skorlarında azalma olmuş. Tedavi grubunda infeksiyon oranı daha az bulunmuş. Tedavide mekanik ventilasyona bağlı olarak geçen sürenin, yoğun bakımda yatış süresinin ve yoğun bakım mortalitesinin azaldığı bulunmuştur. Uzamış glukokortikoid tedavisinin belirgin ve değerli olarak anlamlı iyileşme sağladığı ve ARDS'nin 14. gününden önce başlanması durumunda yaşamı sürdürmede belirgin fayda sağladığı gözlemlendiği belirtilmiştir (52). Çalışmamız sonuçlarıyla bu çalışmanın sonuçları arasında belirli bir paralellik vardır. Bizim yaptığımız çalışmada; ratlarda asit aspirasyonu ile oluşturduğumuz primer ALI/ARDS'de intraperitoneal metilprednizolonun arter kan gazı değerlerinde PO_2/FiO_2 değerinde olumlu etkisi olduğu sonucuna varıldı. ALI/ARDS geliştirdiğimiz ratların akciğer kesitlerinin histopatolojik incelemelerinde metilprednizolonun alveoler konjesyonu, hemorajiyi, nötrofil infiltrasyonunu ve hyalin membran formasyonunu azalttığına dair olumlu bulgularımız, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Histopatolojik olarak mevcut olan fakat istatistiksel olarak önemli olmayan bu inflamatuvar farkın nedenleri olarak; deney hayvan grubu sayımızın az olması ve ratların tedavi sonrası ilk gün içinde ventilatörden ayrılıp akciğerlerinin diseke edilmesini gösterebiliriz. Daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için daha uzun süreli mekanik ventilasyon gerekmektedir. Histopatolojik değişikliklerin yerleşmesi için bu süreç biraz daha uzun tutulabilir.

Calfee CS ve arkadaşları ARDS'de ventilatör dışı tedavileri sıvı tedavisi, ilaç tedavisi ve yeni potansiyel tedaviler olarak üç başlık altında toplamışlar (53). ARDS'de ilaç tedavisi olarak son on yılda mortaliteyi azaltacak bir ajan gösterilemediği belirtilmiştir. En son bulunan ilaç tedavileri surfaktan, inhale nitrik oksit, kortikosteroidler, antifungal ilaçlar ve fosfodiesteraz inhibitörlerini içermektedir. Bunlardan inhale nitrik oksit, akciğer hasarında seçici pulmoner vazodilatasyon yapmayı sağlaması ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzeltmesi nedeniyle umut verici tedavi olarak dikkate alınmaktadır. Yeni potansiyel tedaviler olarakta granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gösterilmiş ve bunun alveol epiteline apoptozu önlemede, alveolar makrofajların homeostazisini sağlamada

önemli rol oynadığı, böylelikle klinik gidişatı iyileştirmekte olduğu belirtilmiştir. Beta 2 agonist kullanılmasının ise, alveoler sıvı temizlenmesini hızlandırdığı ve akciğer enflamasyonunu azalttığı belirtilmiştir. Sıvı tedavisi olarakta kristaloid ve kolloid sıvılarının birbirine üstünlüğü ile ilgili ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir. Klinik deneyimlerle ALI ve ARDS'nin önlenmesinde kortikosteroidlerin faydaları değerlendirilmiş. Erken inflamatuvar dönemde veya geç fibrotik dönemde uygulanmasının mortaliteye bir faydasının olmadığı ifade edilmiştir. Buna ilaveten kortikosteroid kullanımının, özellikle nöromusküler bloker ajanla beraber kullanıldığında nöromusküler bozukluğa neden olabileceği ve kısıtlanması gerektiği belirtilmiştir (53). Biz bu çalışmamızda ALI ve ARDS'de tedavi amacıyla kullandığımız kortikosteroidin de güçlü anti inflamatuvar ve antifibrotik özelliklerinden dolayı akciğer hasarında ideal tedavi ajanı olarak görünmekte olduğunu düşündük. Sıvı tedavisi olarakta Ringer Laktat kullandık. Bu açıdan değerlendirildiğinde sıvı tedavimiz ve steroid kullanmamız literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Randomize kontrollü bir çalışmada ARDS hastalarında en az 7 gün süreyle metilprednizolon kullanılmasının ilk ay ventilatörden ayrı geçen gün sayısını, şoksuz gün sayısını ve yoğun bakım dışındaki gün sayısını artırdığını; fakat ARDS oluştuktan 13 gün sonra tedavi başlanmışsa 60. gün ve 180. gün mortalitelerini artırdığını bildirmektedir (54). Bizim yaptığımız çalışmada; deneysel olarak ratlarda asit aspirasyonu ile oluşturulan primer ALI/ARDS'de erken dönem metilprednizolon tedavisinin faydalı olduğunu bulduk. Çalışmamız; uzun dönem mortalitenin de incelenebileceği şekilde süresi uzatılıp, çalışmaya ALI/ARDS tedavisinde alternatif olarak kullanılabilecek daha başka farmakolojik ajanlar da eklenerek, hastalarda klinik bir çalışma olarak düzenlenebilir.

ARDS'de son dönemde denenen farklı tedavi yöntemlerinden biride mezenkimal kök hücre uygulamasıdır. Gupta N ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada endotoksinle indüklenen akciğer hasarının 4. saatinde intratrakeal olarak uygulanan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücresinin mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir (55). Bu araştırma gelecek vadeden bir araştırmadır.

Deal EN ve arkadaşlarının yaptığı bir meta- analiz çalışmasında 1968-2008 yılları arasında İngilizce dilinde, randomize, kontrollü yapılan 10 adet çalışma incelenmiştir. Klinik gözlemlerden elde edilen verilerle, çoğunluğuna sepsis ve septik şokun eşlik ettiği erken ARDS'nin tedavisinde veya ARDS'den korunmada kısa süreli yüksek doz kortikosteroid kullanılmasının desteklenilmediği sonucuna varılmıştır (56).

Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Biz de çalışmamızda kortikosteroidi erken dönemde ve düşük dozda kullandık.

Meduri GU ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en son literatürün ve ARDS tecrübe ağının eleştirisel değerlendirilmesi yapılmıştır (57). ARDS olan hastalara 7 gün veya daha fazla glukokortikoid tedavisi verilmesini içeren randomize çalışmaların tasarlanmaları ve sonuçları karşılaştırılmış. Uzamış glukokortikoid tedavisinin belirgin ve değerli olarak anlamlı iyileşme sağladığı ve ARDS'nin 14. gününden önce başlanması durumunda yaşamı sürdürmede faydalı olduğu belirtilmiştir (57). Bizde steroid tedaviye erken başladık ve faydalı olduğu sonucuna vardık. Fakat daha uzun süreli kullanımı içeren çalışmalara da ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

John VP ve arkadaşları tarafından yapılan erişkinlerde ARDS'den korunmada ve tedavide kortikosteroidlerle ilgili meta-analiz çalışmasında 1966-2007 yılları arasındaki randomize kontrollü çalışmalar incelenmiş ve erişkinlerde etiyojisinde sepsisinde olduğu ARDS'nin tedavisinde kesin bir rolü olduğu onaylanmamıştır (58). ARDS oluştuğunda başlanılan steroid tedavisinin ventilatörden ayrı gün sayısını artırdığı ve mortaliteyi azaltma durumu olabileceği öne sürülmüştür. Erişkin kritik hastalarda ise önleyici steroid kullanmanın ARDS insidansını artırabileceği olasılığı belirtilmiştir. Kortikosteroidlerin ARDS tedavisinde immünomodülatör ve anti-inflamatuar ajan oldukları fakat, ARDS'de steroidlerin ikna edici, doyurucu etkilerinin olup olmadığının belli olmadığı ve optimum doz, zamanlama, steroid tedavisinin süresinin henüz kesin belirlenmediği belirtilmiştir (58). Biz de çalışmamızda primer ARDS'de erken dönem ve düşük doz kortikosteroid dozunun etkili olabileceğini düşünerek kullandık ve etkili olduğu sonucuna vardık.

Prospektüs bilgisinde de belirtildiği üzere, bizim çalışmamızda tedavi amacıyla kullandığımız surfaktan; intratrakeal süspansiyondur. Steril ve non-pirojeniktir. Sadece intratrakeal olarak kullanılır. Doğal sıgır akciğeri ekstresidir. Koruyucu madde içermez. Direk olarak hedef organa yani akciğerlere uygulanır. Alveollerin yüzeyine etki eder. Limitli hayvan çalışmalarında bizim kullandığımız surfaktanın endojen surfaktan metabolizması üzerine etkisi bulunamamıştır. Maksimum dozu 500 mg/kg olan bu ilaçtan biz çalışmamızda 100 mg/kg dozda kullandık.

Hafner D ve arkadaşları ratlardaki ARDS'de geç dönem tedavisinde protein içeren dört surfaktan; rsp-c, bles, infasurf, survanta, protein içermeyen üç surfaktanla; alec, exosurf, fosfolipid ile karşılaştırılmıştır (59). Sonuçta protein içeren surfaktanın azalmış PaO₂ değerinde doza bağlı artış sağladığı belirtilmiştir (59). Bizim

çalışmamızda; ratlarda deneysel olarak oluşturulan ALI/ARDS'de intratrakeal olarak verdiğimiz protein içeren bir surfaktan olan Survanta kullanıldı. Tedavi sonrası ratların bakılan arter kan gazı analizlerinde PO_2/FiO_2 oranında olumlu iyileşme gözlemlendi ki bu çalışma sonuçlarıyla bizim sonuçlarımız arasında paralellik vardı.

Playfor SD ve arkadaşları pediatrik ALI ve ARDS'de ekzojen surfaktan tedavisinin oksijenasyonu iyileştirdiğini belirtmiştir. Aynı zamanda ilk defa bu çalışmada çocuklarda ALI ve ARDS'nin ekzojen surfaktan ile tedavisinin mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir (60).

Halliday HL'nın surfaktanların geçmiş, günümüz ve gelecekteki kullanımını anlattığı çalışmasında, doğal surfaktanların akciğere hızlı bolus şeklinde verilmesi durumunda daha faydalı oldukları belirtilmiştir (61). Surfaktanın nebulizasyon olarak verilmesinin efektif olmadığı belirtilmiştir. Surfaktan tedavi protokolü olarakta infantlarda erken tedavinin sağ kalım oranına olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir (61). Bizim çalışmamız ratlarla yapıldı. Primer ARDS'de erken dönemde intratrakeal olarak uygulanan surfaktanın PaO_2 / FiO_2 oranını olumlu yönde iyileştirdiği tesbit edildi.

Willson FD ve arkadaşlarının çalışmasında ALI ve ARDS olan hastalarda surfaktan replasman tedavisiyle ilgili mevcut çalışmalar tartışılmıştır (62). ALI ve ARDS'li termde infantlarda ve çocuklarda ekzojen surfaktanın, surfaktan fonksiyonunu iyileştirdiği, sağ kalım oranını iyileştirdiği, fakat erişkin ARDS'li hastalarda yapılan tedavide ise önemli ölçüde fayda sağlanamadığı belirtilmiştir (62). Biz çalışmamızda rat kullandığımız için erişkin veya infant olarak ayıramadık. Fakat ratlarda intratrakeal olarak ALI/ARDS'de faydalı olduğunu tesbit ettik.

Taut FJ ve arkadaşları tarafından ARDS'si olan 266 hastaya normal yoğun bakım tedavisi verilmiş diğer 266 hastaya normal yoğun bakım tedavisinin yanında 50 mg/kg intratrakeal dozda 4 sefere kadar rsp-c surfaktan verilmiş (63). Predispozan faktör ne olursa olsun ARDS'li hastalarda rsp-c surfaktan oksijenasyonu iyileştirdiği sonucuna varılmış ve direk meydana gelen ciddi ARDS'de hastaların mortalitesini de azalttığı belirtilmiştir (63). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Biz yaptığımız çalışmada; intratrakeal olarak protein içeren yani rsp-c ile aynı grupta olan bir başka surfaktan kullandık ve ratlarda çalışılan arter kan gazı analizleri sonucunda oksijenizasyonu iyileştirdiği sonucuna vardık.

Daniels LB ve arkadaşlarının natriüretik peptidlerle ilgili çalışmasında natriüretik peptidlerin normal değerlerinin tanımlanması gerektiği belirtilmiştir (64). Bunun; klinik özellikler ve bu özelliklerin popülasyondaki prevalansına göre

ayarlanabileceğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda natriüretik peptidlerin yaşa ve cinsiyete göre de değişkenlik gösterebileceğini; örneğin kadınlarda ve yaş arttıkça natriüretik peptid seviyelerinin arttığını ifade etmişlerdir. Genel bir klavuz olarak %90 oranında genç, sağlıklı erişkinlerde BNP < 25pg/ml ve Pro N-tip BNP $\leq$ 70 pg/ml olarak belirtilmiştir. Akut dispneik hastalarda kalp hastalığını ekarte ettirecek değerin de BNP için < 100 pg/ml Pro N-tip BNP içinde < 300 pg/ml olabileceği öne sürülmüştür. Dispnesi olan hastalarda etiolojinin kalple mi yoksa akciğer patolojisiyle mi alakalı olduğunu ayırt etmede her iki durumda da yükselen natriüretik peptidleri nasıl ayırt edebiliriz? sorusuna bu çalışmada şöyle yanıt verilmiş. Pulmoner hastalığı olanlarda natriüretik peptid seviyelerinin genellikle konjestif kalp hastalarındaki kadar yüksek olmadığı ve yükselmiş olan natriüretik peptid seviyesinin de kısa sürede düştüğü belirtilmiştir. Değişik etiolojilerden kaynaklanan ciddi akciğer hastalığına bağlı sağ kalp disfonksiyonunda da natriüretik peptid seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Mekanizması olarak, sağ ventrikül myokardının gerilmesi belirtilmiş. Ayrıca hayvan modellerinde, hipoksiye cevap olarak NPR-C temizleme reseptörünün akciğerde ekspresyonunun azalması da gösterilmiştir. Bu senaryonun kronik obstrüktif akciğer hastalarında, primer pulmoner hipertansiyonda ve pulmoner hipertansiyonun diğer nedenlerinde de görülebileceği belirtilmiştir. Akut dispneik hastalar değerlendirilirken, artmış natriüretik peptid seviyelerinin sadece konjestif kalp yetmezliğine patognomonik olmadığı, aynı zamanda diğer potansiyel hayatı tehdit edici etiolojilerde de düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Pulmoner emboli, flash pulmoner ödem durumunda ise BNP değerinin ilk başta düşük gelebileceği gösterilmiştir. Çünkü; BNP gen ekspresyonu için yeterli süre geçmemiştir. BNP sekresyon granüllerinin içinde az miktarda depolanır. Pulmoner ödemde BNP'nin artması için novo sentez edilip yeniden salınması gerektiği belirtilmiştir (64). Biz çalışmamızda; ratlarda biyokimyasal olarak belirlenen venöz kan BNP ve Pro N-Tip BNP değerlerinin, deneysel olarak intratrakeal HCl verilerek oluşturulan ALI/ARDS'de arttığını ve metilprednizolon / surfaktan tedavisi sonrasında düştüğünü gözlemledik. Bu artış ve azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirttik.

Karpaliotis D ve arkadaşlarının bir çalışmasında, ARDS'nin kardiyojenik pulmoner ödemden ayrımında BNP'nin faydası prospektif olarak test edilmiştir (65). Akut hipoksik solunumsal yetersizliği ve bilateral pulmoner infiltratları olan, tanıya yardımcı olmak amacıyla sağ kalp kateterizasyonu işlemi yapılacak yoğun bakım hastaları toplanmıştır. Akut koroner sendromu, son dönem böbrek hastalığı, koroner

arter bypass greft cerrahisi geçiren ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ % 30 olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Sağ kalp kateterizasyonunda BNP ölçülmüş. Kayıt altına alınan 80 hastada BNP'nin medyan değeri ALI/ARDS hastalarında 325pg/ml iken, kardiyojenik pulmoner ödemli hastalarda 1,260pg/ML olarak bulunmuştur. Böylece BNP'nin kardiyojenik pulmoner ödemi dışlamak ve yüksek olasılıkla ARDS'li hastaları tespit etmede faydalı olabileceğinin görüldüğü sonucuna varılmıştır (65). Bizde “BNP ve Pro N-Tip BNP primer ARDS'de bir gösterge olabilir mi?” diye düşündük ve primer ALI/ARDS'de yükseldiğini tedavi ile düştüğünü gözlemledik.

Worster A ve arkadaşlarının dispneli hastalarda BNP ve Pro N-Tip BNP'nin diyagnostik doğruluğu ile ilgili çalışmasında; dispnenin akut meydana geldiği klinik durumda tabloyu kalp yetmezliğinden ayırt etmede BNP ve Pro N-Tip BNP'nin benzer diyagnostik performansı gösterip gösteremeyeceği test edilmiştir (66). Her iki peptid içinde optimum bir sınır değeri net olarak belirlenememiş olsa da bu peptidlerin akut dispnede kalp yetmezliğini ekarte etmede kullanılabileceği belirtilmiştir (66).

Sanz MP ve arkadaşlarının çalışmasında, Pro N-tip BNP ve BNP'nin dispneyi, kardiyak mı yoksa akciğer kaynaklı mı diye ayırt etmede kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır (67). Dispneli hastalar; kardiyak disfonksiyonu olanlar ve akciğer hastalığı olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Akciğer hastalıkları olarak grubun % 37'sini kronik obstrüktif akciğer hastaları, % 30'unu solunum sistemi enfeksiyonları, % 33'ünü ise pulmoner emboli, astım, pnömoni ve bronşiti olan hastalar oluşturmuş. BNP ve Pro N-Tip BNP değerleri kardiyak disfonksiyonu olan dispneli grupta, solunum sistemi hastalığı olan dispneli diğer gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Dispnesi olan akciğer hastalıklı grupta ise BNP ve Pro N-Tip BNP değerleri normalden fazla bulunmuştur. Bunun ise hipoksi ve sempatik aktivasyona bağlı olarak natriüretik peptidlerin salınımının artırılmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (67). Bu bulgular bizim çalışmamızda da BNP ve Pro N-Tip BNP düzeylerinin araştırılması amacımızı desteklemektedir.

Sirithunyanont C ve arkadaşlarının konjestif kalp yetmezliğini diğer hastalıklardan ayırmada, Pro N-tip BNP'nin rolü üzerine yaptıkları çalışmalarında, astım, anksiyete ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı dispnesi olan 50 hasta üzerinde Pro N-tip BNP'nin kalp yetmezliğini, dispnenin diğer nedenlerinden ayırmada faydalı diagnostik bir test olarak kullanılabileceğini kanıtlamışlardır (68).

Maeder M ve arkadaşlarının ARDS'de B Tip Natriüretik Peptid seviyesinin yükselmesinin gösterildiği bir vaka sunumunda, daha önceden sağlıklı, 27 yaşında parapnömonik ARDS'si olan bir hasta sunulmuş (69). Bu hastada BNP seviyesi artmış bulunmuştur. Hastanın ventriküler sistolik ejeksiyon fraksiyonu normal olarak belirtilmiş. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu olmayan hastanın pik BNP seviyesi > 1300 pg/ml olarak bulunmuş. Normalde < 100 pg/ml olması gereken bu peptidin, sadece sol kalp yetmezliğini ima etmediği aynı zamanda pulmoner vasküler rezistans artışına bağlı sağ kalp yüklenmesini de gösterebileceği belirtilmiştir. BNP salınımındaki değişiklikler ve BNP'nin temizlenmesinin direk olarak myokardial gerilmeye bağlı olmadığı belirtilmiştir (69). Bizde BNP'nin ARDS'de araştırılmaya değer bir parametre olabileceğini düşündük ve çalışma modelimizde kullandık

Mair J ve arkadaşlarının günlük klinik pratikte Pro N tip BNP ve BNP'nin başa baş karşılaştırılmasının yaptıkları editöre yazıda, Pro N-tip BNP ve BNP arasındaki korelasyonun birbirine yakın olduğu ve bu iki marker arasında önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir (70). Bizim yaptığımız çalışmada da bu iki peptid değerlendirildi. Deneyisel olarak ratlarda oluşturulan ALI/ARDS'de hastalığın ve tedavinin etkilerinin takibinde bu iki marker arasında önemli bir fark olmadığı iki peptidinde hastalık durumunda arttığı ve tedavi sonrası azaldığı tesbit edildi.

Berdal JE ve arkadaşlarının mekanik ventilasyondaki kritik hastalarda yaptıkları çalışmada Pro N-tip BNP ve NT Pro-ANP'nin prognostik değerini incelemişlerdir (71). Yoğun bakımda yatan ve kontrollü mekanik ventilasyon başlanan 80 hasta, mekanik ventilasyonun 48. saatinden sonra çalışmaya dahil edilmiş. Sonuçta bulunan yüksek peptid değerleri, azalmış kısa dönem yaşantının prognostik belirleyicisi olarak ifade edilmiştir (71). Çalışmamızda öncesinde sağlıklı olan erişkin erkek ratların venöz kanlarından yapılan biyokimyasal incelemelerinden elde edilen BNP ve Pro N-Tip BNP değerleri ratlara trakeotomi açılıp ventilatöre bağlandıktan sonra artma gözlemlendi. Daha sonrasında ALI/ARDS oluşturulan bu ratlarda hastalığın etkisiyle BNP ve Pro N-Tip BNP değerlerinde daha fazla bir artış meydana geldi ve bu artış metilprednizolon / surfaktan tedavisi sonrasında düşüş gösterdi. BNP ve Pro N-Tip BNP değerlerindeki bu artış ve azalmalar istatistiksel olarak da anlamlı kabul edildi. Çalışmamız süre olarak daha uzatılıp ratların tedavi sonrası diseksiyonu yerine ventilatörden ayrılabilme durumları, sağ kalım oranları da değerlendirilip bunların da BNP ve Pro N-Tip BNP'ye olan etkileri incelenebilir.

Asit aspirasyonu ile primer ARDS oluşturulan ratlarda, tedavide erken dönemde intratrakeal uygulanan surfaktan veya intraperitoneal olarak verilen düşük doz metilrednizolon'un PaO_2 / FiO_2 değerleri üzerine olumlu etki gösterdiği tesbit edildi. Bu etkilerin venöz kanda çalışılan BNP ve Pro N-Tip BNP ile takip edilebileceği belirtildi.

SONUÇ

Deneysel olarak intratrakeal HCl ile ratlarda meydana getirilen ALI/ARDS'de erken dönem intraperitoneal metilprednizolon tedavisinin arter kan gazında oksijenizasyonu iyileştirdiği görüldü. ALI/ARDS meydana gelen ratlarda PO_2/FiO_2 değeri düşerken, erken dönem metilprednizolon ve intratrakeal surfaktan tedavisi sonrasında ise PO_2/FiO_2 değeri yükseldi.

BNP ve Pro N-Tip BNP sonuçlarındaki değişiklikler, arter kan gazı değerlerindeki değişiklikler ile uyumlu bulundu. ALI/ARDS olan ratların arter kan gazında PO_2/FiO_2 değeri düşerken, BNP ve Pro N-Tip BNP değerleri yükseldi. İntraperitoneal metilprednizolon ve intratrakeal surfaktan tedavisi sonrasında ise arter kan gazında PO_2/FiO_2 oranı yükselirken BNP ve Pro N-Tip BNP değerleri düştü. Fakat surfaktan tedavisi sonrası Pro N-tip BNP'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Metilprednizolon grubunda, histopatolojik inceleme sonuçlarında ise, ALI/ARDS gelişen grupların akciğer kesitlerinde hasarlanma gösterildi ve bu hasarlanma intravenöz metilprednizolon tedavisiyle düzelme gözlemlendi. Fakat bu değişiklik skorları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı olarak bulunmadı.

Surfaktan grubunda ise, histopatolojik inceleme sonuçlarında, ALI/ARDS gelişen grupların akciğer kesitlerindeki değişiklikler ve surfaktan tedavisi sonrası meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Sonuçta asit aspirasyonuna bağlı primer ALI/ARDS meydana getirilen ratlarda erken dönem metilprednizolon tedavisine ve intratrakeal surfaktan tedavisine olumlu yanıt alındı. ALI/ARDS'li ratlarda artma gösteren BNP ve Pro N-Tip BNP değerleri her iki tedavi sonrasında azalma gösterdi. Fakat surfaktan tedavisi sonrası Pro N-Tip BNP'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar her iki grubun histopatolojik akciğer kesitlerinde istatistiksel olarak anlamlı gösterilemedi. Bu konuda daha fazla hayvan deneğin kullanılacağı, daha geniş çaplı karşılaştırmalı ve ventilatör tedavi süresi daha uzun olan deneysel çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Redding GJ. ARDS in pediatric patient. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL (eds). Disorders of the Respiratory Tract in Children (6th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 641- 53.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319- 323.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818- 824.
4. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definition and epidemiology. Thorax 2002; 57: 452- 58.
5. Djillali Annane. Glucocorticoids for ARDS: Just Do It! Chest 2007; 131; 945- 46.
6. Wiener-Kronish JP, Gropper MA, Matthay MA. The adult respiratory distress syndrome: definition and prognosis, pathogenesis and treatment. British Journal of Anaesthesia 1990; 65: 107- 29.
7. Shapiro BA, Peruzzi WT. Changing practices in ventilator management: A review of literature and suggested clinical correlations. Surgery 1995; 117: 121- 33.
8. Foner BJ, Norwood SH, Taylor RW. The acute respiratory distress syndrome. Eds: Civetta JM, Taylor RW, Kirby ER. Critical Care. Third Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, USA, 1997; 1825- 39.
9. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, et al. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. Chest 1991; 100: 943- 52.
10. Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome and its management. In: Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. Ed. Fanaroff AA, Martin RJ. Fifth edition, Mosby Year Book. St Louis, Missouri, 1992: 810- 20.
11. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003; 362: 316- 22.
12. Harper's Biochemistry, published by Appleton and Lange, 21st edition, 1998: 540- 47.

13. Goldman G, Welbourn R, Kobzik L, et al. Synergism between leukotriene B4 and thromboxane A2 in mediating acid aspiration injury. *Surgery* 1992; 111: 55- 61.
14. Darryl YS. Respiratory Failure. Eds: Frederic SB, Darryl YS. *Critical Care Diagnosis and treatment*, First Edition, Connecticut, USA, 1994: 37- 87.
15. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, et al. American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodelling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1332- 47.
16. Sachdeva RC, Guntupalli KK. Acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Clinics* 1997; 13: 503- 21.
17. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and axtrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3- 11.
18. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q, et al. A scanographic assesment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1613- 23.
19. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831- 38.
20. Fein AM, Calalang-Colucci MG. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 289- 317.
21. Shareef MM, Trotter MI, Wilson FW. Asymptomatic Foreign Body spiration In A Young Adult: A Case Report: *The Internet Journal of Emergency and Intensive are Medicine*. 2005;8, Issue 2, p6- 6, 1p.
22. Taylor G, Pryse-Davies J. Evaluation of endotracheal steroid therapy in acid pulmonary aspiration syndrome (Mendelson's syndrome). *Anesthesiolgy* 1968; 29: 17- 21.
23. Goodwin SR. Aspiration syndromes. Eds: Civetta JM, Taylor RW, Kirby ER. *Critical Care*. Third Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, USA 1997; 1861- 73.
24. Kennedy TP, Johnson KJ, Kunkel RG, et al. Acute acid aspiration lung injury in the rat. Bisphasic pathogenesis. *Anesth Analg* 1989; 69: 87- 92.

25. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al. Multiple organ systems failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1983; 99: 293- 98.
26. Lewinski AL. Evaluation of methods employed in the treatment of the chemical pneumonitis of aspiration. *Anesthesiology* 1965; 26: 37- 44.
27. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman's and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill. 1996: 1459- 85.
28. Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve Klinikte Kullanımları. *T Klin J Med Sci* 2001, 21: 131- 40.
29. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık, Ankara, Hacettepe-TAŞ, 2000: 799, 1300- 17.
30. Hansen T, Corbet A. Lung Development and Function. In: *Avery's Disease of The Newborn*. Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Seventh Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1998: 541- 51.
31. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol* 1993; 20: 683- 96.
32. Corbet A. Clinical trials of synthetic surfactant in respiratory distress syndrome of premature infants. *Clin Perinatol* 1993; 20: 737- 60.
33. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR et al. Acute respiratory disorders. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Ed. Avery GB, Fourth Edition, JB Lipincott Company, Philadelphia. 1994: 429- 52.
34. Couser RJ, Ferrara TB, Ebert J, et al. Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1990; 116: 119- 24.
35. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55- 9.
36. OSIRIS Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant- the judgement of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340: 1363- 69.
37. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, et al. Comparison of Two Strategies for Surfactant Prophylaxis in very Premature Infants: A Multicenter Randomized Trial. *Pediatrics* 1998; 101: 1006- 12.

38. Murdoch E, Kempley ST. Randomized trial examining cerebral haemodynamics following artificial or animal surfactant. *Acta Paediatr* 1998; 87: 411-15.
39. Long W, Corbet A, Alien A, et al. Retrospective search for bleeding diathesis among premature newborn infants with pulmonary hemorrhage after surfactant treatment. *J Pediatr* 1992; 120: 45- 8.
40. Pappin A, Shenker N, Hack M, ET AL. Extensive intraalveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatr* 1994; 621- 26.
41. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4: 85–90.
42. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
43. Magga J, Marttila M, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenlephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994; 134: 2505- 15.
44. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229–39.
45. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134–39.
46. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-Pro BNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843- 49.
47. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 243–51.
48. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 Suppl 4: S10–7.
49. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome *N Engl J Med*. 2006; 354: 1671- 84.

50. Reade MC, Milbrandt EB. Is there evidence to support a phase II trial of inhaled corticosteroids in the treatment of incipient and persistent ARDS? *Crit Care Resusc* 2007; 9: 276–285.
51. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 22- 30.
52. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe. ARDS Results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954- 63.
53. Calfee CS, Matthay MA. Non-ventilatory Treatments for Acute Lung Injury and ARDS. *CHEST* 2007; 131:913-20.
54. Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 840-5.
55. Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary Delivery of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improves Survival and Attenuates Endotoxin-Induced Acute Lung Injury in Mice *The Journal of Immunology*, 2007, 179: 1855-63.
56. Deal EN, Hollands JM, Schramm GE and Micek ST. Role of corticosteroids in the management of acute respiratory distress syndrome *Clinical Therapeutics* 2008; 30: 787- 99.
57. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 61- 9.
58. John VP, Preeta J, Petra LG, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1006- 09.
59. Häfner D, Germann P, Hausschke D. Comparison of rsp-c surfactant with natural and synthetic surfactants after late treatment in a rat model of the acute respiratory distress syndrome. *British Journal of Pharmacology* 1998; 124:1083- 90.
60. Playfor SD, Nootigattu VK. Exogenous surfactant in pediatric Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Drug Saf*. 2006; 1: 159- 68
61. Halliday HL. Surfactants: past. present and future. *J Perinatol*. 2008; 28 Suppl 1: 47- 56.
62. Willson FD, Chess RP. Surfactant for Pediatric Acute Lung Injury. *Pediatr Clin N Am*. 2008; 55: 545- 75.

63. Taut FJ, Rippin G, Schenk P, et al. A Search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy; a pooled analysis of five studies with recombinant surfactant protein-C surfactant. *Chest*. 2008; 134: 724- 32.
64. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *Journal of American College of Cardiology*. 2007;50: 2357- 68.
65. Karmaliotis D, Kirtane JA, Ruisi PC, et al. Diagnostic and prognostic utility of Brain Natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007; 131: 964- 71.
66. Worster A, Balion C, Hill S, et al Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea: A systematic review. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 250- 59.
67. Sanz MP, Borque L, Rus A, et al. Comparison of BNP and NT-Pro BNP assays in the approach to the emergency diagnosis of acute dyspnea. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2006; 20: 227- 32.
68. Sirithunyanont C, Leowattana W, Sukumalchantra Y, et al. Role of plasma brain natriuretic peptide in differentiating patients with congestive heart failure from other diseases. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86 Suppl 1: 87- 95.
69. Maeder M, Ammann P, Rickli H, et al. Elevation of B-type natriuretic peptide levels in acute respiratory distress syndrome. *Swiss Med WKLY* 2003; 133: 515- 18.
70. Mair J, Gerda F, Renata H, et al. Head-to-head comparison of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in daily clinical practice. *International Journal of Cardiology* 2008; 124: 244- 46.
71. Berdal JE, Stavem K, Omland T, et al. Prognostic merit of N-terminal-proBNP and N-terminal-Pro ANP in mechanically ventilated critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1265- 72.