T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Yener YÖRÜK

PNÖMONEKTOMİDE ALFA- ATRİAL NATRİÜRETİK HORMONUN ÖNEMİ;

DENEYSEL ÇALIŞMA

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Murat AKKUŞ

91034

Edirne, 2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ı. TEŞEKKÜR..

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime büyük emek veren Göğüs Cerrahi A.D Başkanı **Yrd. Doç. Dr. Yener Yörük'e,** engin cerrahi tecrübelerinden yararlanma imkanı sağlayan ve hep desteğini gördüğüm **Yrd. Doç. Dr. Rüstem Mehmet'e,** çalışma arkadaşlarım **Yrd. Doç. Dr. Selçuk Köse, Uzm. Dr. Teoman Ekim ve Uzm. Dr. Serhat Yalçınkaya'ya,** nükleer tıpda parametreleri saptayarak katkıda bulunan **Yrd. Doç. Dr. Mahmut Yüksel'e,** patolojik değerlendirmeleri yapan **Yrd. Doç. Dr. Latife Candan'a**, istatiklerde yardımcı olan **Doç Dr. Faruk Yorulmaz ve Yrd. Doç. Dr. Galip Ekuklu'ya** ve bütün çalışmalarımda beni hiç yalnız bırakmayan canım eşim **Sevil Akkuş'a** çok teşekkür ederim.

Murat AKKUŞ,
Şubat 2000, Edirne.

Eşime ve yavruma...

ıı. KISALTMALAR

A : Kapiller yatak sahası yüzeyi (Frank-Starling Kanunu)
α-ANH: Alfa Atrial Natriüretik Hormon (α- ANP)
ark. : arkadaşları
BNH : Brain Natriüretik Hormon
°C : Santigrad derece
cGMP : cyclic Guanosine Mono Phosphate
cmH_2O: santimetre su
CPAP : Continue Positive Airway Pressure
dk : dakika
EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik asit
F : French
FDE : Fosfodiesteraz
*f*mol : femtomol
gr : gram
I/KO : Islak/Kuru Oranı
K_f : Filtrasyon Sabiti
kg : kilogram
KBZ : Kinaz Benzeri Zincir
O_2 : Oksijen
mg : miligram
ml : mililitre
mmHg: milimetre civa
µlt : mikrolitre
NEP : Natriüretik Endopeptidaz
NPR : Natriüretik Peptid Reseptörü
PA : Alveoler Basınç
Pa : Arteryel Basınç
$Paco_2$: Parsiyel karbondioksit basıncı
Pao_2 : Parsiyel oksijen basıncı
P_c : Pulmoner kapiller hidrostatik basınç

PCWP: Pulmoner Kapiller Wedge Pressure

perop : peroperatif

postop: postoperatif

Preop : preoperatif

PÖ : Pulmoner Ödem

PPÖ : Postpnömonektomik Pulmoner Ödem

P_t : Pulmoner interstisyel hidrostatik basınç

Pv : Venöz Basınç

π_c : Kapiller kolloidal ozmotik basınç

π_t : İnterstisyel kolloidal ozmotik basınç

RNA : Ribo Nücleic Acid

sa : saat

sn : saniye

SS : Standart Sapma

TFA : Tri Floro Asetik asit

Ü : Ünite

% : yüzde

İÇİNDEKİLER

ı. **Teşekkür**

ıı. **Kısaltmalar**

GİRİŞ VE AMAÇLAR 1

GENEL BİLGİLER

1. α-Atrial Natriüretik Hormon

1.1. Tarihçe 4

1.2. ANH Yapıları 5

1.3. Oluşum Mekanizması ve Depolanması 5

1.4. Salgılanma Mekanizması 6

1.5. Etki Mekanizması (Reseptörleri) 7

1.6. Sistemlere Etkileri

1.6.1. Santral Sinir Sistemi 8

1.6.2. Solunum Sistemi 9

1.6.3. Kalp ve Dolaşım Sistemi 10

1.6.4. Gastrointestinal Sistem 13

1.6.5. Üriner Sistem 13

1.6.6. Endokrin Sistem 16

2. Pnömonektomide Sıvıların Rolü

2.1. Tarihçe 17

2.2. Etiyoloji 18

2.3. Akciğer İnterstisyel Sıvı Dinamiği 18

2.4. Pulmoner Sistemde Basınçlar 19

2.5. İnterstisyel Sıvı Basıncı ile Diğer Basınçlar Arasındaki İlişkiler 20

2.5.1. Pulmoner Kapiller Hidrostatik Basınç (P_c)21

2.5.2. Pulmoner İnterstisyel Hidrostatik Basınç (P_t) 23

2.5.3. Kolloidal Ozmotik Basınç (π) 23
2.5.4. Kapiller Yatak Sahasının Yüzeyi (A) 23
2.5.5. Filtrasyon Sabiti (K_f) 23
2.6. Alveolo-Kapiller Membran (Permeabilite) 26
2.7. Lenfatik Pompa 27
2.8. Hiperinflasyon 27
2.9. Diğer Nedenler 28

GEREÇ VE YÖNTEM 30

BULGULAR
1. Preop ve Postop α-ANH Değerleri 37
2. Islak/Kuru Oranları 41
3. Histopatolojik Bulgu 48

TARTIŞMA
1. Alfa-ANH Değerlendirmesi 50
2. Pnömonektomi ve Sıvıların Değerlendirmesi 55
3. Histopatolojik Değerlendirme 62

SONUÇLAR 63

ÖZET 66

SUMMARY 68

KAYNAKLAR 70

GİRİŞ VE AMAÇLAR

Pnömonektomi Göğüs Cerrahisinde özellikle akciğer kanserinde en sık uygulanan operasyonlardan biridir. Pnömonektomi sonrası %15-51 oranında komplikasyon izlenmektedir[1]. Pnömonektomi sonrası fatal olmayan atelektazi, kardiak aritmiler, pnömoni, respiratuar yetmezlik (Pulmoner ödem-PÖ), ampiyem, bronkoplevral fistül, hemotoraks ve renal yetmezlik gibi komplikasyonlar görülmektedir. Respiratuar ve kardiak problemler en sık komplikasyonlardır.

Akciğer ödemi, pulmoner interstisyel sıvı basıncının negatif değerden pozitif değere çıkmasına neden olan her faktörden oluşabilir. Akciğer ödeminin nedenleri başında en sıklıkla sol ventrikül yetmezliği veya mitral kapak hastalıkları gelmektedir. Fakat bu çalışmada kardiak kökenli olmayan nedenler irdelenmiştir. İkinci sıklıkla pulmoner kapiller membranın bozulması veya tahribi gelmektedir. Pulmoner kapiller hidrostatik basıncın (P_c) artması veya alveolokapiller membranı hasara uğratan faktörler PÖ oluşturabilirler. Çok nadir olarakta kandan pulmoner interstisyel aralığa sıvı sızmasına neden olacak kadar plazma kolloid ozmotik basınç düşmesi sayılmaktadır[2].

İlk tarif edildiğinde postpnömonektomik pulmoner ödemde (PPÖ) aşırı sıvı yüklenmesi en önemli neden bulunmuştur[3]. Yapılan çalışmalarda etiyolojisinde birçok neden saptanmıştır. Bunlar arasında P_c'nin artması, permeabilite artışı, operasyonda aşırı kan verilmesi, immun moderatörlerin salgılanması, hormonal faktörler, mediastinal lenf nodu disseksiyonu, ventilatör tedavisi ve hiperinflasyon sayılabilir. Bu nedenle PPÖ etiyolojisi tek bir nedene bağlamak mümkün değildir[4-6]. Bununla beraber son yıllarda sıvıların PPÖ'de rolleri olmadığına ait yayınlarda yayınlanmıştır[5-9]. Böylece diğer mekanizmalar açığa çıkmakla beraber pnömonektomide sıvıların rolü tartışmalı bir hal almıştır.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Kalp, dokuların ihtiyacı olan kanı pompalama görevi yanında yapılan çalışmalarda bir endokrin organ gibi de çalıştığı saptanmıştır. Bunun en belirgin özelliği atrial miyozitlerden salgılanan natriüretik hormonlardır. Alfa-Atrial Natriüretik Hormon (α-ANH), Brain natriüretik hormon (BNH) ve C tip natriüretik hormonlar tespit edilmiştir. Bunlardan α-ANH bu çalışmada incelenmiştir. α-ANH vücutta aşırı sıvı biriktiğinde ve atriumların distansiyonu sonucu salgılanır ve en belirgin olarak sıvı ve elektrolit regülasyonu yapar[10,11]. α-ANH yapısı, sentezi ve salgılanma mekanizması yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur[12,13]. Açık kalp cerrahisinde, atrial appendektomi uygulananlarda salgılanmasında azalma saptanmıştır[14,15]. Salgılanmasını arttıran nedenlerin en güçlüsü atrial gerilimi arttıran nedenlerdir. Bu nedenle intravasküler volüm artışı, konjestif kalp yetmezliği, kalp ritm bozuklukları, pulmoner venöz konjesyon, konstriktör ajanlar, yüksek tuzlu diyet bu hormonun salınımını arttırmaktadır[16-18]. Salgılandığında en belirgin olarak diürez ve natriürez etkisi ilk olarak saptanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda vasküler düz kaslarda relaksasyon, kompleks renal hemodinamik etkiler, renin-aldosteron ve vazopressin serbestleşmesinin inhibisyonu, tansiyonu düşürdüğü gibi etkileri ortaya konmuştur[19-22].

Kardiak operasyonlar sonrası hormonun değişimi hakkında çok miktarda yayına rastlanmaktadır[14,15]. Pnömonektomi sonrası bu hormonun düzeyine ilişkin ingilizce literatürde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Pnömonektomi operasyonunda değişik volümlerde ve değişik sıvılar verilmektedir. Pnömonektomi operasyonunda verilen farklı sıvıların ve farklı dozlarının α-ANH üzerine etkisi de araştırılmamıştır.

Bu çalışma ile amaçlarımız geliştirdiğimiz tavşan modelinde;

1. Pnömonektomi öncesi ve sonrası α-ANH düzeylerini araştırmak,

2. Kristaloid ve kolloid sıvıları değişik oranlarda verilerek pnömonektomide farklı sıvıların ve miktarlarının α-ANH değerlerine etkisini ortaya koymak ,

3. Pnömonektomi sonrası verilen sıvıların ve miktarlarının kalan akciğerde .kardiojenik kaynaklı olmayan akciğer ödemi oluşturup oluşturmadığı ıslak/kuru oranları (I/KO) ve patolojik değerlendirmelerle irdelemektir.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

GENEL BİLGİLER

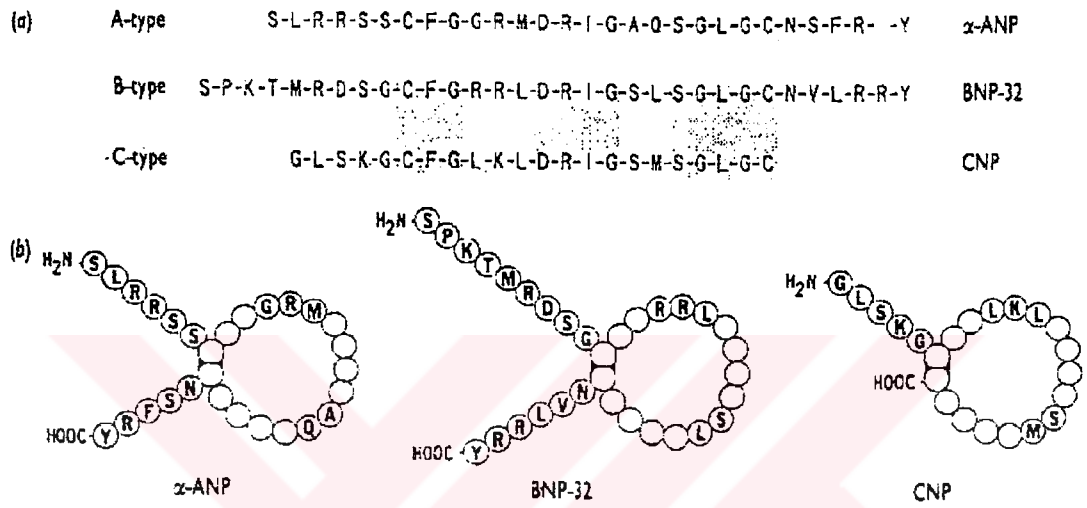
1. α-Atrial Natriüretik Hormonun (α-ANH):

1.1. Tarihçesi: Bu yüzyılın başında Frank ve Starling kardiak doluş basıncı ve fonksiyonlarını içeren klasik konsepti geliştirdiler. Kardiak ve pulmoner kateterizasyon 1940'lı yılların sonuna kadar geliştirilmelerine rağmen parametreler insanda ölçülemedi. Yirmi yıl sonra 1967'de kardiolojist Swan ve Ganz, Santa Monika koyunda yelkenli ile giderken kalbe gönderilen bir bir katetere yelken eklenip pulmoner sirkülasyona itildiğinde ne geliştiğini merak etmişler ve Balon tip Swan Ganz kateterini geliştirmişlerdir. Öncelikle kardiak fonksiyonlar hızla geliştirilen bu kateterle ölçülmüş, sonrada pulmoner sirkülasyon çalışmaları yapılmıştır[6]. Yine ilk 1950'li yıllarda B. Kisch ve ark. tarafından ratların atrial kaslarında spesifik granüllerin varlığı elektron mikroskopik olarak saptandı[22]. Henry ve ark.1956'da köpeklerde yaptıkları deneylerde atrial basıncın artışının diürezis ve natriürezise yol açtığını buldular. Wood ve ark. 1963'de atrial taşikardinin poliüriye neden olduğunu rapor etti[23]. Burdan salgılanan hormonların elektrolit ve sıvı dengesine etkili olduğunu De Bold ve arkadaşları buldu[22]. Nihayet 1981'de De Bold ve ark. ratlardan elde ettiği atrial ekstreleri başka ratlara verdiğinde yüksek oranda natriüresize neden olduğunu buldu. Bu nedenle bu hormona Atrial Natriüretik Hormon (ANH) adı verildi[24,25]. Saf olarak ilk De Bold ve ark. elde ettikten sonra Flynn ve ark. 1983'de sentetik olarak elde etmeyi başardılar[25,26]. Kangawa ve ark. 1983'de tam olarak insan α-ANH aminoasit yapısını ortaya koydular[27]. Daha sonra 1988'de Sudah ve ark. beyinden ANH yapısında ve aynı etkisi olan hormon izole ettiler. Bunada BNH adı verildi. Bu hormonun da kalpten salgılandığı ve sirkülasyona verildiği saptandı. Yine Sudah ve ark porkain beyinden C tipi ANH tespit ettiler[19].

1.2. ANH Yapıları: α-ANP yapısı 1-28 aminoasitten aktif kısmı oluşmaktadır:

BNH ise 1-32 aminoasitten oluşan aktif kısım mevcuttur:

C tipi ANH ise 22 aminoasitten oluşan aktif kısmı mevcuttur:



Şekil 1: ANH Yapıları (Atrial and brain natriuretic peptides: a dual nariuretic peptide system potentially involved in circulatory homeostasis. Editorial: Clin Sci 1992;83:519-527'den alınmıştır)

Natriüretik hormon ailesinin 3 üyesininde 17 aminoasitten oluşan ortak bir loop formasyonu vardır. Bu loop formasyonu intramoleküler disülfid bağlarıyla birbirlerine bağlanmışlardır[12,25].

1.3. Oluşum Mekanizması ve Depolanması: α-ANH büyük bir çoğunlukla sağ atriumdan, bunun yanında az olarak sol atrium ve sağ ventrikülde sentezlenmektedir. Atrial miyozitlerde sentezlenir ve miyozitlerin perinükleer granüllerinde depolanır[10,23].

Atrial genler 152 aminoasitten oluşan preprohormonu kodlar[5]. Çok miktarda peptid üretilir ve tümünün %1-5'i atrial peptidler için messenger RNA kodlar. Yüzelliiki aminoasitten hidrofobik olan 25 aminoasit koparak 126 aminoasitten prohormon (atriopeptigen) oluşur. Bu şekilde atrial myozit perinükleer granüllerinde depo edilir. Yüksek molekül ağırlıklı prohormon halinde depo edilmesine rağmen plazmadaki aktif formu 28 aminoasitten oluşan düşük molekül ağırlıklı atriopeptindir[10]. Ayrılma olayı 98 aminoasitten oluşan aminoterminal parçası ile 28 aminoasitten oluşan karboksi terminal parçasının proteolitik kopmasıyla olur. Kopma Arginin^{98}-serin^{99} kısmından gerçekleşir ve sonuçda kalan 28 aminoasitli kısım matür formdur.[24].

Karboksi terminal parçalı 28 aminoasitten oluşan α-ANH potent etkilidir. Plazmada yine bulunan 98 aminoasitli aminoterminal parçanında zayıf da olsa α-ANH gibi etki gösterdiği sanılmaktadır[12].

1.4. Salgılanma Mekanizması: α-ANH salgılanımını en güçlü uyaran atrial kasların gerilimini arttıran intravasküler volüm artışıdır. Pulmoner kapiller wedge basıncın (PCWP) artması, pulmoner arter basıncının artması, sağ atrium basıncının artması salınımı arttırır[21]. Vücutta sıvı birikimi, konjestif kalp yetmezliği atrial gerilimi arttırarak bu hormonun salınımına neden olur. Yine yüksek tuz diyeti, atrial taşikardi, ventriküler taşikardi, konstriktör ajanların atrial basıncı arttırması α-ANH salınımını arttırır[10,15]. Kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu hemodinamik bozuklukta bu hormonun salınımı artar[14]. Şiddetli hipoksemi bu hormon salınımını uyarır[16]. Birçok hormon; endotelin, arjinin vazopressin, katekolaminler gibi nörotransmitterler α-ANH salınımını direkt stimüle ederler[20]. Salgılanınca atrial duvardan atrium ve koroner arterlerle dolaşıma katılır[23].

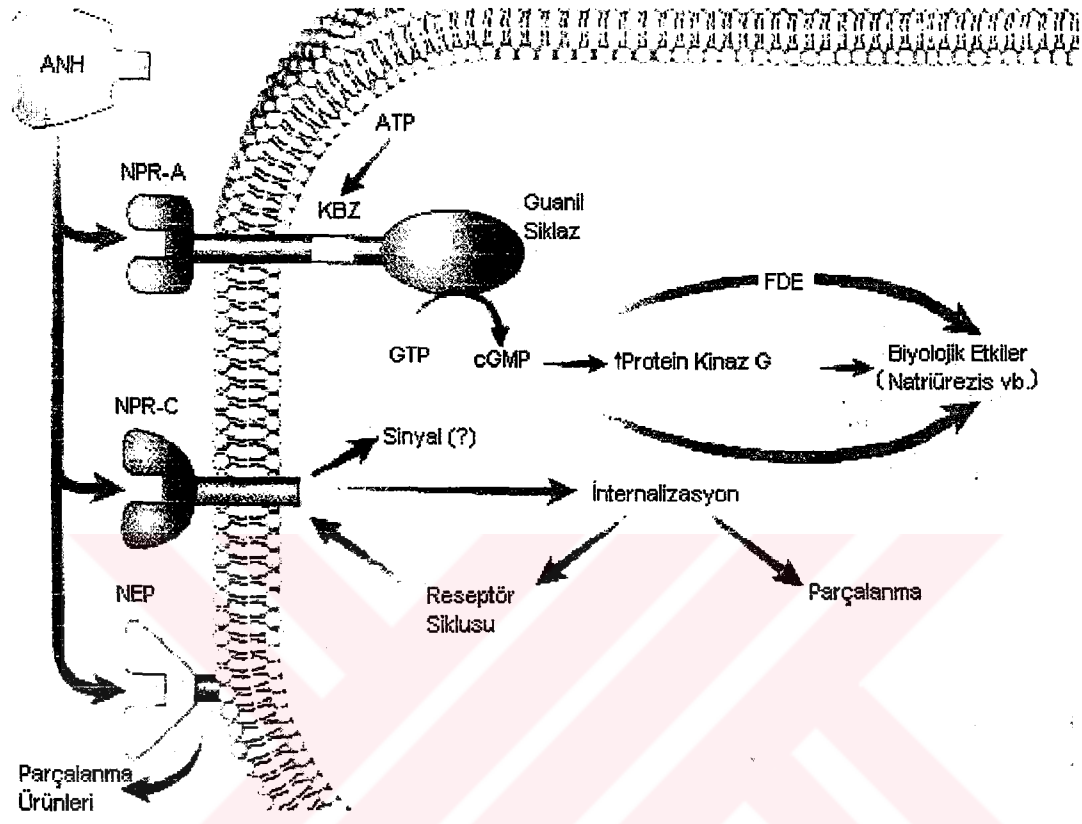
1.5. Etki Mekanizması (Reseptörleri): En sık olarak atrial gerilmeyle salındığı anda ayrışarak aktif formda plazmada yer alır. Etki mekanizmasını hedef hücrelerdeki yüksek affiniteli reseptörler vasıtasıyla gerçekleştirir. Mammalian atrial dokuda 3 natriüretik hormonunda (A,B ve C) reseptörleri tespit edilmiştir. A ve B reseptörleri cyclic Guanosine Mono Phosphate (cGMP) bağımlı sinyal kaskadı ile etki gösterir, renal ve birçok kardiovasküler etkileri ortaya çıkar[28]. A ve B natriüretik hormon reseptörleri yapısal olarak benzerdir ve ekstrasellüler zincir bağlayıcı yapıları %44 homologdur. A reseptörleri atrial ve BNH bağlar, fakat atrial reseptörleri tercih eder. A reseptörleri büyük bir çoğunlukla büyük damarlarda bulunur, fakat bunların bazıları B reseptörleridir. Her iki reseptörden adrenal bez ve böbrekte vardır. T. Maack yaptıkları çalışmalarda, rat böbreklerinde bulunan ANH reseptörlerinin %99 gibi oldukça yüksek oranda ANH'a duyarlı olduğunu belirtmişlerdir[28]. Yine her iki A ve B reseptörlerinin de ekstrasellüler ve intrasellüler parçaları tek membran anahtar kısmı vasıtasıyla bağlıdır.

İntrasellüler parça kinaz benzeri zincir (KBZ) ve bunu takiben guanil siklaz katalitik zinciri içerir. Natriüretik hormon kendi reseptörüne bağlandığı zaman guanil siklaz aktive olur, buda intrasellüler cGMP artışına neden olur. Guanil siklaz hücre içinde protein kinaz-G'yi arttırarak biyolojik etkiyi ortaya çıkarır. Bunun dışında cGMP bir veya daha fazla fosfodiesterazı (FDE) aktifleyerek veya böbrekte amiloride duyarlı sodyum kanallarına olduğu gibi direkt olarak biyolojik etkilerini ortaya çıkarır[24].

Natriüretik peptid reseptör C (NPR-C) peptidlerin temizlenmesini sağlar. NPR-C reseptörüne bağlandığı zaman hücre içine alınır ve enzimatik olarak parçalanır, bu arada C reseptörü hücre yüzeyine döner. Her 3 natriüretik peptid de eşit affinitede bu reseptöre bağlanır. Sirkülasyondaki natriüretik peptidler aynı zamanda renal tübül hücrelerinin içinde ve vasküler duvarda olan nötral

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

endopeptidazlar (NEP) aracılığıyla da temizlenir[13,19]. Şekil 2'de ANH hücre reseptörleri ve biyolojik etki mekanizması görülmektedir.



Şekil 2: ANH Hücre Reseptörleri ve Etkisi (NPR= Natriüretik Peptid Reseptörü, KBZ= Kinaz benzeri zincir, FDE= Fosfodiesteraz, NEP= Nötral endopeptidaz). (Levin ER, et al. Natriuretic peptides. N Eng J Med 1998; 339:321-328'den alınmıştır)

1.6. Sistemlere Etkileri:

1.6.1. Santral Sinir Sistemi: ANH kan beyin bariyerini geçemez. Başka yollardan santral sinir sistemine ulaşır. Özellikle C tip olmak üzere her 3

hormonda beyinde üretilir. Norepinefrin, endotelin, vazopressin gibi hormon ve aminler hipotalamik nöronlardan ANH salınımını uyarırlar, fakat anjiotensin II bunu başaramaz. Beyindeki natriüretik hormonların etkileri periferik etkileri arttırma biçimindedir. Örneğin periferik natriüretik etki renal diüretik etkiyi ortaya koyarken, sıvı ve tuz alımını santral olarak inhibisyonuyla gücünü arttırır. ANH vazopressin sekresyonunu inhibe eder ve bazı çalışmalarda kortikotropin beyin ve hipofize direkt etki eder. Santral ve periferal etkilerin tümü sıvı ve elektrolit homeostazisini sağlar[10]. Şekil 3'de santral sisteme etkileri izlenmektedir.

ANH beyinde sempatik tonusu düşürür. Genetik hipertansiyonlu ratlarda nükleus traktus solitarii'de ANH etkilerinin inhibisyonu, kan basıncı artışını hızlandırmaktadır. Bu da kardivasküler baroreseptörlerin tonik regülasyonunda beynin bu bölgesinin uyarılması rolünün varlığını düşündürmektedir[24].

Beyindeki A reseptörleri, üçüncü ventriküle komşu alanda yer almaktadır ve kan beyin bariyeri vasıtasıyla kan akımından ayrılmamıştır. Bu pozisyon sirkülasyondaki ANH'ların santral üretilen natriüretik hormonlar kadar etkili olmasına izin verir. Bu reseptörlerin etkileri sıvı ve tuz alımını engellediği izlenimindedir[24].

1.6.2. Solunum Sistemi: Natriüretik hormonların solunum sistemine etkisi hakkında literatürde çok az yayın mevcuttur. Şiddetli hipoksinin ANH salınımını uyardığı bilinmektedir. Kronik obstruktif akciğer hastalıklarında ANH'un atrial basıncın artması nedeniyle arttığı bulunmuştur[16]. Astmalı hastalarda profilaktik dozlarda ANH kullanımının pulmoner fonksiyonların düzelmesinde yararlı etkileri olduğu tespit edilmiştir[29]. PCWP artması ANH salınımını arttırmaktadır ve yine ANH PCWP düşürmektedir[13]. ANH parçalayan enzimin bronşial epitel hücrelerinde olduğu ve in vitro glukokortikoidlerin bunu uyardığı bilinmesine rağmen M. Davis ve ark 10 gün boyunca kronik obstruktif

akciğer hastalarına yüksek doz glukokortikoid vermişler, fakat enzim seviyesinde belirgin artış saptamamışlardır[16].

1.6.3. Kalp ve Dolaşım Sistemi: Hayvan deneylerinde ANH düşük doz infüzyonunun periferik kan basıncını azalttığı ve kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir. Yüksek dozlarda ise kan basıncının düşmesine rağmen periferik vasküler basıncın arttığı görülmüş ve kontur regülatör baroreseptörlerin aktivasyonunu düşündürmüştür[24].

ANH'a bağlı kan basıncında düşme, intravasküler alandan ekstravasküler alana sıvının kaçmasıyla kardiak dolum basıncını düşürür. Bu ya vasküler endotel permeabilitesinin artması ile transkapiller sıvı kaçışı ya da kapiller yataktaki hidrostatik basıncın artması refleksiyle oluşmaktadır. Bununla beraber ekstravazasyon kardiak dolum basıncının tek nedeni değildir. ANH direkt venodilatasyon etkisine bağlı olarak venöz kapasitansı arttırır. Ayrıca renin- anjiotensin ve aldosteron sistemine etkisi ile böbreklere direkt etkide de bulunur. ANH verilen insanlarda hemokonsantrasyon oluşmaktadır. R.J.Cody ve ark. normal insanlara ANH verilmesinin hemotokrit ve plazma protenlerinde %6 artış olduğunu, plazma albumin seviyesini daha düşük oranda arttırdığını saptamışlardır. Bunu intravasküler sahadan sıvı kaçışına bağlamışlardır[17].

ANH periferik dolaşımda sempatik etkiyi azaltır. Bu azalma genellikle baroreseptörlerin etkisinin azalması, otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının supresyonu ve özellikle santral sinir sisteminden sempatik deşarjın inhibisyonu nedeniyle olur. ANH'un servikal ganglionlardaki reseptörleri Lang ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir[12]. Katekolaminlerle beraber anjiotensin II, ve endotelin I inhibisyonu yapar[24]. Yine vagal afferent uyarım aktivasyonunu azaltır, böylece refleks taşikardiyi supresse eder. Böylece kardiak doluş basıncının azalmasına eşlik eden vazokonstiksiyonu azaltır ve arteryel basıncın düşmesine destek verir. Yine ANH kardiak

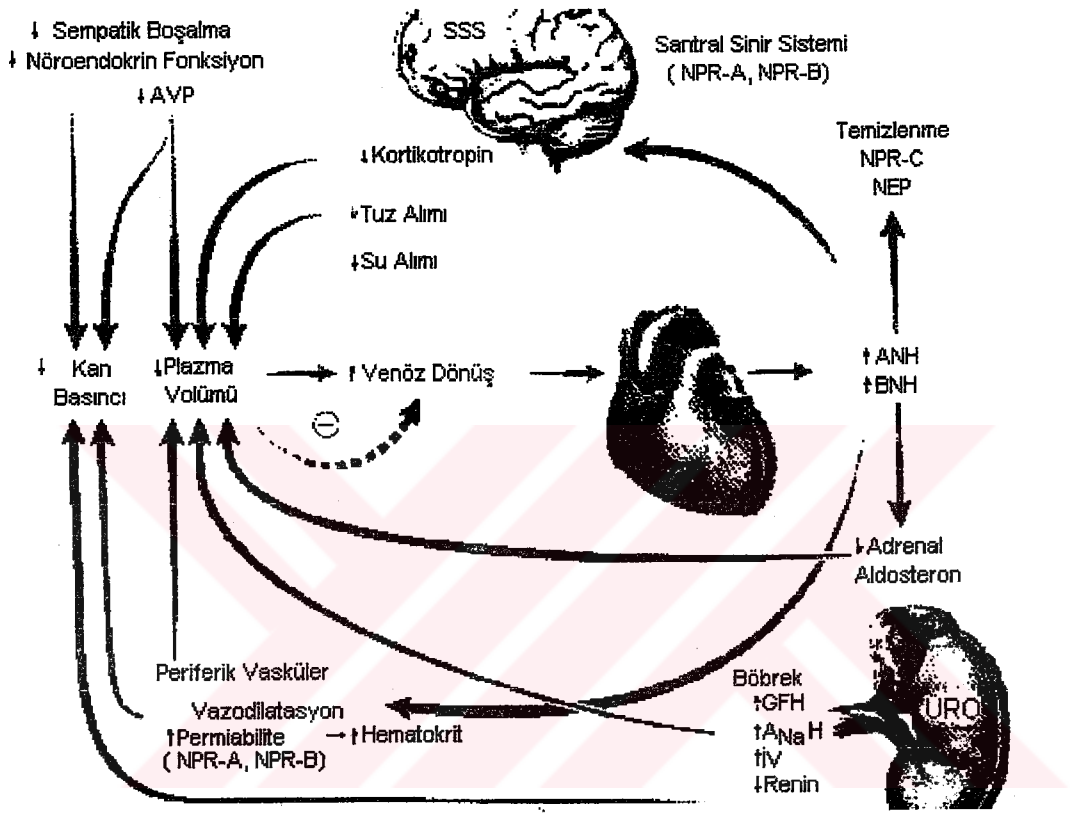
ejeksiyon fraksiyonunu düşürür. Bununla beraber sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun artışı ANH salınımını stimüle eder.

Herbir natriüretik hormon kardiovasküler ve diğer organlarda antimitojenik etkiye sahiptir. ANH vasküler hücre kültürlerinde mitojenezi genel olarak cGMP üzerinden inhibe eder. Deneysel çalışmalarda ANH'un kardiak fibroblastların büyümesini inhibe ettiği, böylece kardiak hipertrofiyi sınırlandırdığı izlenmiştir.Bu bulgularla konjestif kalp yetmezliği, ateroskleroz, hipertansiyon ve postanjioplastik restenozlarda ilerlemeyi azaltır [24].

İnsanlarda yapılan çalışmalarda sağ atrium geriliminin artması ANH salınımını arttırmaktadır ve bu ANH salınımını bilinen en güçlü artış nedenidir[27]. Bu nedenle kalp yetmezliklerinde ANH değerleri yüksek bulunmuştur[17]. Postural olarak venöz dönüşün arttırılması, izotonik infüzyonunun neden olduğu santral hipervolemi kadar plazma ANH salınımını arttırmaktadır. Tuzdan zengin diyet alanlarda ANH seviyesi yüksek ölçülmüştür[19]. Yine kronik renal yetmezlikli hastaların diyaliz öncesi ANH seviyeleri diyaliz sonrası ANH seviyelerinin iki katı olduğu bulunmuştur. Bununla beraber end stage böbrek hastalarında ve kronik renal yetmezlikli hastalarda plazma ANH seviyeleri belirgin oranda normal erişkinlerden yüksek bulunmamıştır[10,30]. Atrial taşiaritmiler sağ atrial basıncın artmasına neden olur ve sıklıkla buna poliüri eşlik eder. Atrial pace uygulanımı gerektiren paroksismal atrial taşikardili ve atrial taşikardili hastalarda plazma ANH seviyeleri belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Bunların taşikardisi düzeltildiğinde ise hemen ANH yüksekliğinin normale döndüğü izlenmiştir[10].

Akut miyokard infarktüsü ve geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastalarda ANH seviyeleri ölçülmüş ve akut olayda normal insanlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Eski miyokard infarktüsü olanlarda normal insanlardan belirgin olarak yüksek olmadığı saptanmış, fakat bu insanlara egzersiz

uygulandığında normal insanlardan belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Her iki ANH yüksekliği olduğu anlarda da atrial basınç ve pulmoner kapiller basıncın yüksek olduğu bulunmuştur[27].



Şekil 3: ANH'un Santral ve Dolaşım Sistemlerine Etkileri (AVP: Arjinin Vazopressin, GFH:Glomerüler Filtrasyon Hızı, $A_{Na}H$: Sodyum Atılım Hızı, İV: İdrar Volümü, NEP: Nötral Endopeptidaz, ÜRO: Üroloji Sistemi) (Levin ER, et al. Natriuretic Peptides. N Eng J Med 1998;339:321-328'den alınmıştır)

Konjestif kalp yetmezliği, miyokard yetersizliğinin neden olduğu kardiak hipertrofi durumlarında ANH salınımı hem atrium hem de ventrikülde artar. Bu

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

kardiak doluş basıncının düşmesi, ejeksiyon fraksiyonunun azalması, sistolik basıncın azalması ve sodyum ile sıvı atılımı ile miyokard gücü artar. Hipertansiyonda vazodilatasyon ve böbreklere etkisi ile bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur. Böbrek rahatsızlıklarında ileride bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Şimdilik sadece çok kısa süre etkili IV formu vardır[10].

Kardiak operasyonlarda atrium kanüle edilirken appendiksden kanüle edilenlerle appendiksin alt kısmından kanüle edilenler arasında belirgin farklar olmuştur. Appendektomi uygulanarak kanüle edilenlerde ANH seviyesi düşük çıkmış, appendiks alt kısımdan kanüle edilenlerde ANH seviyesi, idrar volümü ve idrar da sodyum atılımı belirgin oranda yüksek bulunmuştur[14]. Şekil 3'de santral ve dolaşım sistemine olan etkileri görülmektedir.

Belirgin kardiak rahatsızlığı olmayanlarda veya yaşlılarda natriüretik hormon seviyeleri kardiovasküler hastalıklardan kaynaklanan mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ekokardiografi yapılamayan hastalarda ANH seviyeleri kardiak yetmezlik hakkında fikir verebilmektedir [31].

1.6.4. Gastrointestinal Sistem: Guanilin olarak 15 aminoasitten oluşan bir peptid ve uroguanilin olarak 16 aminoasitten oluşan başka bir peptid daha vardır. Bunların yapıları ANH benzeridir. Gastrointestinal mukozada Guanil Siklazı aktive ederek cGMP oluşumunu sağlar. Bu sayede intestinal mukozadan su ve sodyum absorbsiyonunu sağlayabilir, böylece sonradan böbrekten sodyum atılımını koordine eder. Ayrıca rektum kaslarında gevşemeye neden olmaktadır[24].

1.6.5. Üriner Sistem: Natriüretik hormonların natriüretik ve diüretik etkileri hem renal hemodinamik ve hem de doğrudan tübüler etkileri ile olmaktadır. Böbrekte hem glomerüllere hemde papillaya etkilidir. Bunun nedeni

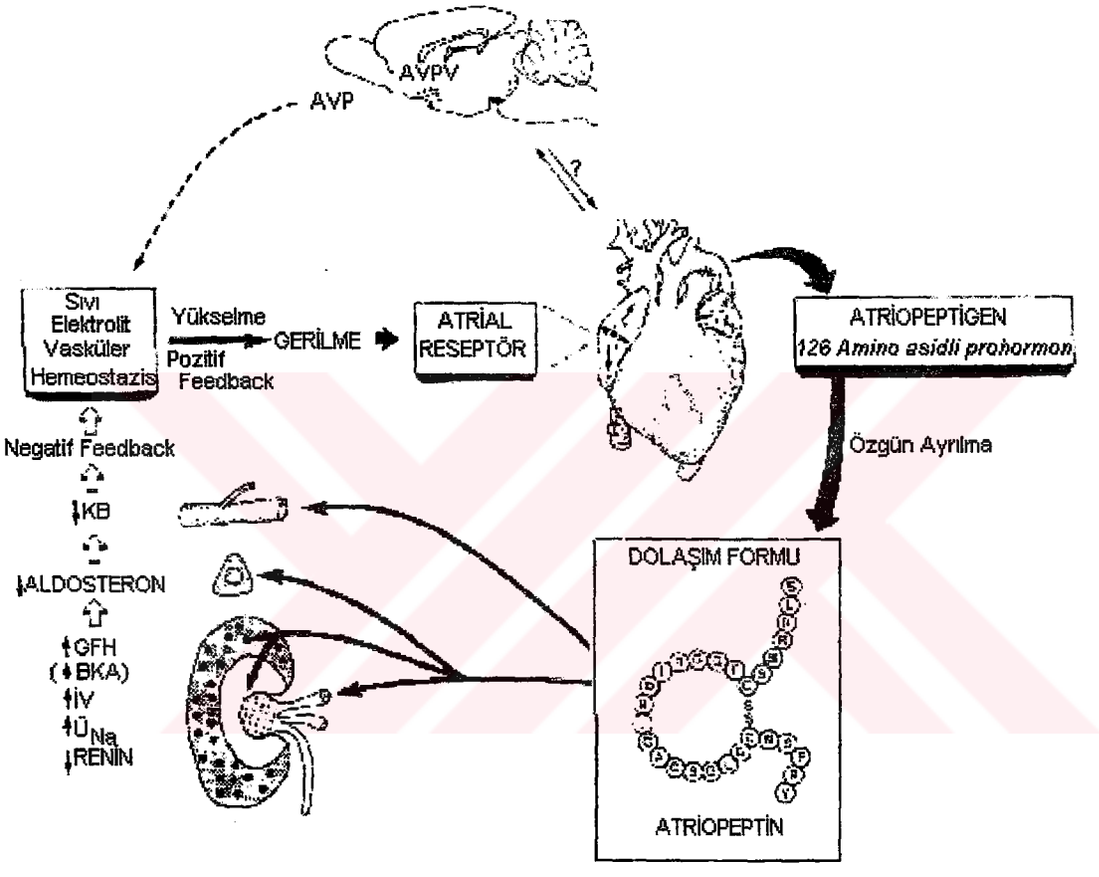
atriopeptin reseptörlerinin bu bölgelerde en yoğun bulunmasıdır. Glomerül ve medüller kollektör tübül atriopeptinle volüm ve elektrolit dengesinde en önemli görevi görür. Normal insanlara IV ANH verildiği zaman idrar volümü ve idrarda sodyum, kalsiyum, mağnezyum ve fosfat atılımı artar. Potasyum atılımı olur ancak çok fazla değildir, çünkü ANH aldosteron sentezini inhibe eder[10,22].

Natriüretik hormon vasıtasıyla renal kan akımı artar. Bununla beraber renal kan dağılımını da değiştirir, özellikle orta ve dış kortekse yayar. Böylece kanın daha fazla tuz kaybettiren nefronlara doğru aktığı gözlenmektedir[24]. Renal kan akımının artması ile beraber iki ayrı etki mekanizması daha ortaya çıkar; afferent renal arteriollerin stimülasyonu ile dilatasyonu ve efferent arteriollerin konstriksiyonu. Preglomerüler basınç azalır, postglomerüler basınç artar. Bu mekanizmalar sonucunda glomerüler kapiller içi basınç artışına neden olur. Glomerüler basınç artışı glomerüler filtrasyonun artışına yol açar[11]. Bu hormon mezenşial hücrelerde cGMP birikimini de arttırarak hücrelerin genişlemesine ve effektif filtrasyon alanın büyümesiyle filtrasyonu arttırır.[30].

Proksimal reabsorbsiyonun, loop reabsorbsiyonun veya kollektör tübül reabsorbsiyonunun inhibisyonu sözkonusudur. Amiloride duyarlı sodyum kanallarına direkt etkilidir. Böylece ANH idrar volümünü arttırır [11,24]. Şekil 4'de ANH aktif formu ve sistemlere etkisi izlenmektedir.

Meyer ve ark. 1998'de Ürodilatin adı verilen ANH yapısında hormon tarif etmişlerdir. Yalnızca idrarda saptanabilen bu hormonun ANH kodlayan gen tarafından kodlandığı, fakat böbrekte üretildiği bildirilmiştir. Fizyolojik olarak parakrin mekanizması ile etki gösteren bu hormon distal tubuler böbrek hücrelerinden tubuler lümene salınır. Lüminal reseptörlere (natriüretik reseptör A) bağlanarak kollektör tübülde cGMP yi arttırır. cGMP artışını takiben diürezis ve natriürezise neden olan amiloride duyarlı sodyum kanalları ile etkisi oluşur. Bu şekilde sodyum ve su regülasyonunu sağlar. Kendisi de sodyum gibi idrarla

atılır. Çeşitli fizyolojik mekanizmalar ile atılımı regüle edilir. Farmakolojik olarak düşük dozlarda alınması bile güçlü diüretik, natriüretik ve tansiyon düşürücü etkisi vardır. Aynı zamanda NEP tarafından yıkıma ANH'dan daha dirençli görünmektedir[29].



Şekil 4: ANH Aktif Formu ve Hormonal Sisteme Etkileri[2] (KB: Kan Basıncı, BKA: Böbrek Kan Akımı) (Needleman P, et al. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid electrolyt, and blood pressure homeostasis. N Eng J Med 1986;314:828-834'den alınmıştır)

ANH proksimal tübülden sodyum ve su transportuna neden olan anjiotensin II'yi inhibe eder. Vazopressinin kortikal tübülde su transport etkisini

engeller. Meduller kollektör tubul içinde cGMP artışına yol açarak sodyum absorbsiyonunu bloke eder. Yine renin salınımını inhibe ederek de biyolojik etkilerini ortaya koyar [18].

Atriopeptinin, kronik metabolik alkalozlu ratlarda yüksek plazma bikarbonat seviyelerini geriye döndürdüğü gösterilmiştir. Hayvanlarda yüksek plazma bikarbonat konsantrasyonunu, tubuler bikarbonat atılımı supresyonu vasıtasıyla sağlandığı tahmin edilmektedir, çünkü alkolozda glomerüler filtrasyon hızında azalma vardır. Alkalozlu ratlara atriopeptin infuzyonu, tek nefronda ve glomerüler filtrasyon hızında önemli ölçüde büyümeye neden olmuştur. Filtre edilen her nefronda bikarbonat miktarı artar, böylece proksimal tubulde ayrılan bikarbonat miktarı belirgin olarak artar ve alkaloz geriye döner. Tam tersine normal ratlara atriopeptin verilmesi üriner bikarbonat artışına neden olmamıştır. Klor ise üriner sodyum atılımına primer eşlik eden anyondur[32]. Atriopeptin alınımından sonra üriner anyon içeriği plazma elektolit durumuna bağlıdır. Böylece, ANH ve klasik diüretiklerin reseptör sahalarına ve anyonlara etkileri farklıdır. ANH, klasik diüretikler gibi spesifik tubuler transport mekanizmasını etkilemez ve değişik anyon atılımına neden olmaz[10].

1.6.6. Endokrin Sistem: Adrenal korteksde zona glomerülozaya etkileyerek aldosteron salınımını azaltır. Bunu Anjiotensin II, ACTH veya potasyum uyarımlarını azaltarak yapar. Yine Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemini inhibe ederek aldosteronu düşürür. Noradrenalin ve adrenalin salınımını inhibe eder.[10]. ANH verilen insanlarda plazma kortizol seviyesi azalma eğilimine girmektedir. ANH steroid sentezini ilk basamaklarda güçlü biçimde inhibe etmektedir. Bu da aldosteron sentezini inhibe ettiğini göstermektedir[17].

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

2. PNÖMONEKTOMİDE SIVILARIN ROLÜ:

2.1. Tarihçe: Akciğerlerin kan volümü dolaşım sistemi total kan volümünün %9'u kadardır. Ortalama bir insanda her iki akciğer toplam 450 ml kan ihtiva eder. Bu kanın tahminen 70 ml'si kapillerdedir, geri kalanı arter ve venlere eşit olarak bölünmüş durumdadır[2].

Akciğer ödemini ilk defa 1942 yılında Gibbon ve Gibbon, kediler üzerinde yaptıkları deneyde kullanarak tarif etmişlerdir. Kedilerin akciğerlerinin %70 rezeksiyonundan sonra PÖ geliştiğini patolojik olarak tespit ettiler. Özellikle, kan ve plazma infüzyonundan sonra kapillerin hafif mikrovasküler basıncın artması ve dilate olmasının neden olduğuna inanmışlardır. Vischer ise 1962'de köpekler üzerinde yaptığı çalışmalarda pulmoner mikroemboliler ile hızla PÖ geliştiğini belirtmiştir. Hultgren ve Grover 1968'de yine köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda % 80 akciğer rezeksiyonu yaptıkları köpeklere aşırı sıvı yüklemişler ve PÖ geliştiğini ispat etmişlerdir. Viswanathan ve ark. 1969'da ani pulmoner arter daralmasının yol açığı hipoksiyle değişik akciğer sahalarına aşırı sıvı akımı ve bunun yüksek oranda akciğer ödemi ile ilişkili olduğunu saptadılar[33].

Pnömonektomiyi takiben kardiojenik kökenli olmayan PÖ ise Zeldin ve ark. tarafından 1984'de ilk defa tarif edildi ve PPÖ olarak adlandırıldı[3,34]. Deneysel ve klinik çalışmalarda alveollerin dolmasıyla beliren PÖ gelişebilmesi için, akciğerin normalinden %50-100 oranında fazla sıvı içermesi gerekmektedir[35]. Ya da ıslak akciğer/vücut ağırlığı oranı 0,010 ve üst sınırı 0,012 oranının aşılması kabul edilmektedir. Bizim de kullanmış olduğumuz ve daha emin bir parametre ise akciğerin I/KO ki bu normalde deneysel hayvanların 5.13, insanların 5.2 kabul edilmiştir. I/KO bakarak akciğer ödemi tanısı konulabilmesi için oranın 7,6 ve üzeri olması gerekmektedir[5].

2.2. Etiyoloji: Pnömonektomi ile vital kapasitelerde % 35-40 varan düşüşler olmaktadır[36]. Bu operasyon ağrısı ile birleştiğinde kullanılan solunum daha da azalarak hipoksi oluşturmaktadır. Kalan akciğerde sıvı birikmesi, interstisyel saha ve alveollerin sıvı ile dolması sürfaktan inhibisyonu ve ventile olan akciğer sahasını ve diffüzyonu düşürmekte, ciddi bir hipoksi oluşturmaktadır[37]. Kalan akciğer sahasında sıvı kolleksiyonu postoperatif mortaliteyi %4'lere varan yüksek oranlara çıkarmaktadır[4]. PPÖ etiyolojisinde birçok deneysel çalışma yapılarak birden fazla faktörden oluştuğu saptanmıştır, fakat tüm faktörler tamamen açıklanamamıştır.

2.3. Akciğer İnterstisyel Sıvı Dinamiği: Kanın kapillerlerden geçiş süresi 1 sn'dir. Kalp pompalama gücü arttığı zaman bu zaman 0,4 sn düşer. İnterstisyel aralık 0,3 mikron (μ) büyüklüğündedir. Bu kadar küçük olmasının nedeni interstisyel negatif basıncın alveol duvarını kapillere çekmesinden kaynaklanmaktadır. Akciğer dokusundaki interstisyel sıvı dinamiği esas itibariyle çevresel dokularla aynıdır, ancak önemli sayısal değerlerde farklılık mevcuttur.

1. Pulmoner kapiller basınç sistemik kapiller basınç değerine göre çok düşük olup, 17 mmHg'ya karşılık 7 mmHg kadardır[37].
2. Akciğer kapillerleri, protein moleküllerini daha çok dışarı sızdırırlar ve dolayısıyla akciğerleri terkeden lenfatik içindeki protein nisbeten yüksek olup, ortalama % 4gr değerindedir. Bu çevresel dokularda % 2gr oranındadır.
3. Akciğerdeki lenf akım miktarı çok fazladır. Bunun nedeni akciğerlerin düzenli biçimde pompalama etkisi yapmalarıdır.
4. Akciğerlerdeki alveoller seviyesindeki interstisyel aralıklar çok dardır ve sadece kapiller endotel ile alveol epitel katı arasında küçük bir aralıktan ibarettir.

5. Alveollerin epiteli fazla pozitif basınca yeterli direnci göstermezler. İnterstisyel aralıktaki basınç değeri +2 mmHg değerine ulaşınca yırtılmaları olasılığı belirir ve o takdirde interstisyel aralıktaki sıvının alveole dolmasına olanak sağlar[2].

2.4. Pulmoner Sistemde Basınçlar: Akciğerlerde dolaşan kan miktarı sistemik dolaşımda kan miktarına eşittir. Ana pulmoner arter sağ ventrikül apeksinden çıktıktan 4 cm sonra sağ ve sol pulmoner arterlere ayrılır. Pulmoner arter incedir, duvar kalınlığı tahminen vena kavaların iki katı, aortanın üçte biri kadardır[2].

Pulmoner arter ve arteryoller sistemik arter ve arteryollerden daha geniştir. Bu damarların çok ince olmaları ve genişleme yeteneğine sahip bulunmalarından, pulmoner arter ağacında çok büyük bir kompleans olanağı doğar. Bu kompleans 1 mmHg değere 3 ml kadardır, bu durum bütün sistemik arterlere hemen hemen eşit bir kompleansdır. Bu geniş kompleans olanağı, pulmoner arterlere sağ ventrikülün stroke volümüne uyma olanağı verir. Pulmoner venler de pulmoner arterler gibi kısadır, fakat bunların genişleme karakteristikleri sistemik venlerinkine benzer[2].

Sağ ventrikül kasıldığı zaman sağ ventrikül basıncı hızla artar ve pulmoner arter basıncına eşit olur. Pulmoner kapaklar açılır ve 0,3 sn kadar bir süre sağ ventrikül pulmoner artere kan basar. Sağ ventrikül gevşediği zaman pulmoner kapak kapanır. Sağ ventrikül sistolik basıncı normal insanlarda 22 mmHg, diastolik basıncı 0-1 mmHg'dır[37].

Pulmoner arter basıncı daha evvel belirtildiği gibi sağ ventrikül basıncına eşittir ve 22 mmHg'dır. Pulmoner artere gelen kan kapillerlere gittikçe basınç yavaş yavaş azalır. Bu nedenle diastolik basınç 8mmHg'dır. Ortalama pulmoner arter basıncı 13 mmHg'dır. Pulmoner arter nabız basıncı 14 mmHg'dır. Yani

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

sistolik basıncın üçte ikisi kadardır. Vasküler yapının kompleansının azlığı ölçüsünde nabız basıncı yükselir. Eğer ince pulmoner arterlerde büyük bir kompleans olmasaydı, pulmoner arter nabız basıncı bundan çok daha yüksek olacaktı. Bununla beraber sağ ventrikülden atılan kanın tahminen yarısı, atılma anında pulmoner arterden pulmoner venlere ve sol atriuma geçer, bu olayda nabız basıncını düşük tutar[2,6].

PCWP sol atrium basıncı olan 2 mmHg ile P_c olan 7 mmHg arasında seyreder ve ortalama 5 mmHg olduğu kabul edilmektedir[6].

2.5. İnterstisyel sıvı basıncı ile diğer basınçlar arasındaki ilişkiler: PPÖ etiyolojisini açıklamada alveolo-kapiller membran filtrasyon akımının düzenlenmesi önemlidir. Starling denklemi ile açıklanan bu düzenleme en çok kapiller yatak tarafından olmaktadır.

Starling denklemi:

$$J_f = K_f A [(P_c - P_t) - Q (\pi_c - \pi_t)]$$

J_f = Süzülen sıvı miktarı

K_f = Filtrasyon sabiti

A = Perfüze olan kapiller yatak alanı

P_c = Pulmoner kapiller hidrostatik basınç

P_t = Pulmoner interstisyel hidrostatik basınç

Q = Ozmotik yansıma sabiti

π_c = Serum (kapiller) kolloidal osmotik basınç

π_t = Doku (İnterstisyum) kolloidal osmotik basınç

Starling denklemi ile açıklanan alveolo- kapiller filtrasyondaki değişiklikler ödeme yol açmaktadır[35,38]. Bu faktörler aşağıda incelenmiştir:

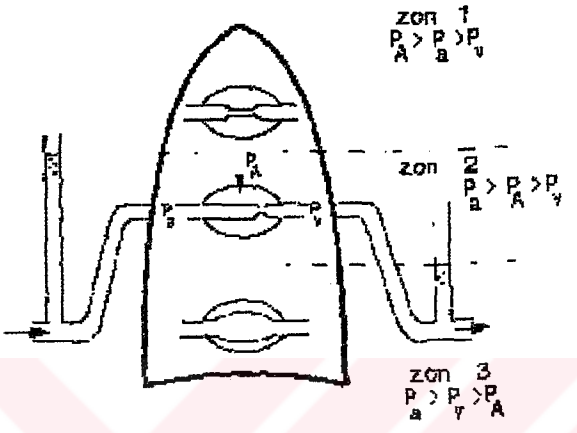
2.5.1. Pulmoner Kapiller Hidrostatik Basınç (P_c): Erdman ve ark. tarafından tarif edilmiştir[35]. Pulmoner sistemde basınçlar düşüktür. Normal insanlarda P_c 5-10 mmhg'dır[2,6,37].

P_c = PCWP + 0,4 (Pulmoner arter basıncı – PCWP)

P_c 'yi arttıran stres, ağrı, ateş ve aşırı sıvı yüklenmesi PPÖ oluşumuna neden olmaktadır. Pnömonektomiden sonra kalan akciğere aynı kardiak output akımı veya en sıklıkla aşırı sıvı yüklenmesi, ağrı, stres, ateşden dolayı katekolamin deşarjına bağlı belirgin kardiak output artışı olur. Sıvı akımının artması pulmoner arter basıncını arttırır. Pulmoner arter akımının artması eğer kapillerlerde dilatasyona ve/veya daha önce perfüze olmayan sahaların yeniden perfüzyona açılmazsa P_c arttırır[39]. PPÖ olan hayvan modellerinde PCWP normal veya düşük olduğu saptanmıştır. Pulmoner vasküler rezistansın da PPÖ'de değişmediği yapılan çalışmalarda görülmüştür[39]. Böylece P_c artışı, venöz sonlanmaya doğru akımı arttırır ve kapillerde daha fazla genişleme ile filtrasyon basıncını daha da yükseltir. Deneysel çalışma olarak bu mekanizmayı Zeldin ve ark. 1984 de ortaya koymuşlardır. Sağ pnömonektomili köpeklere aşırı miktarda Ringer solüsyonları vererek PPÖ oluşturmuşlar ve kontrol grubuna oranla P_c belirgin yüksek bulmuşlardır[3].

Akciğer parankiminin içindeki arteriol ve venüllerin basınçları pozisyonuna oranla değişebilir. Böylece arteryel basınç, ana pulmoner arter seviyesinin üstünde bağlı bulunmayan sahada düşüktür. Venöz basınç sol atrium seviyesinin altında yüksektir. West ve ark. akciğer parankiminde pulmoner arter basıncı, alveoler basınç ve sol atrial basınç seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili 3 zon tarif etmişlerdir. Zon I de alveoler basınç(PA), arteryel (Pa) ve venöz (Pv) basınçtan yüksektir ve sıvı birikimi az veya yoktur (PA>Pa>Pv). Zon II de sıvı arteryel ile alveoler basınç gradiyentine bağlı olarak

damar dışına çıkar ve alveol ile ven arasında yer alır (Pa>PA>Pv). Zon III de ise arteryel ve venöz basınç alveoler basınçtan yüksektir ve maksimal sıvı birikimi burda olur (Pa>Pv>PA)[41]. Şekil 5'de akciğerdeki zonlar izlenmektedir.



Şekil 5: Akciğerdeki Zonlar (Todd TRJ. Ventilatory Support of Postoperative Surgical Patients. In: Shields TW. General Thoracic Surgery (Ed.) 4th edit. Vol.1, Baltimore: William & Wilkins 1994;Ch:25, 347-370' den alınmıştır)

Aşırı sıvı verilmesi yalnız başına volüm ekspansiyonu, pulmoner basınç artışına neden olarak PPÖ'de rol oynadığı gibi, bu basınç artışı ile olan endotelyal hasarda ödem formasyonuna katkıda bulunur. Yine volüm artışı ile olan P_c artışı biomediatör salınımana neden olarak da akciğer ödeminde rol oynar[40]. Yine yayınlarda kolloid veya kristaloid verilerek PPÖ formasyonu araştırılmamış olmakla birlikte kolloid sıvılar verilerek ozmotik basınç artışının veya kristaloid verilerek ozmotik basınç düşüşünün ödemde rolüne bakılmış ve lenf akımı düzenli olanlarda bunun hidrostatik basınçta artışa yol açmasına rağmen ödem oluşturmadığı belirtilmiştir[5]. Yine sıvı yüklenen pnömonektomili hastalar da, pulmoner arter basıncı ve P_c artar, fakat bu artış filtrasyonun artışına neden olur, PCWP normal kardiak fonksiyonu olanlarda artmaz. Bu

olayın prekapiller sahada kaldığını ve ödem oluşabilmesi için ek faktörlerin önemli olduğunu ortaya koymuştur[3].

2.5.2. Pulmoner doku (interstisyel) hidrostatik basınç (P_t): Normal insanlarda interstisyel sahanın hidrostatik basıncı negatiftir. P_t –6 mmHg'dır [2].

2.5.3. Kollodial Ozmotik Basınç (π): Normal insanda plazma (kapiller) kolloidal ozmotik basınç (π_c) ortalama 28 mmHg'dır[6]. Gerçekte bütün hastalar operasyon süresince kristaloid solüsyonları alır. Bu da plazma kolloidal onkotik basıncının düşmesine neden olan hemodilüsyona yol açar. π_c düşmesi PPÖ etiyolojisinde minör faktörlerden olduğu tahmin edilmektedir[5,35,39]. π_c düşük olursa sıvı ekstravaze olur[40]. Normal insanda doku (interstisyel) kolloidal ozmotik basınç (π_t) ise ortalama 16 mmHg'dır. Bu basıncın artması ise interstisyuma kapillerlerden sıvı çekilmesine yol açar[2].

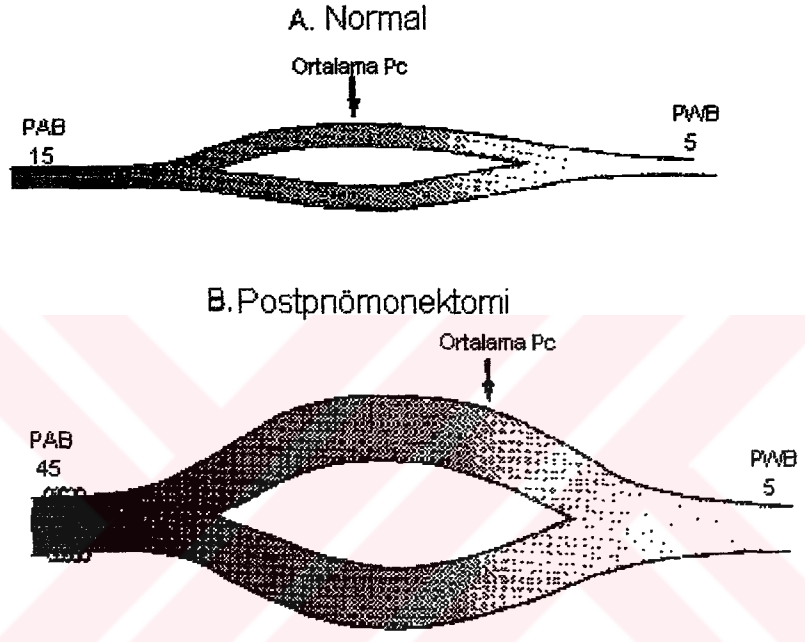
2.5.4. Kapiller Yatak Sahasının Yüzeyi (A): Pulmoner kapiller basınç artışı ve sıvı akımı ile kapillerlerde distansiyon olur, bu daha önceden kollabe olmuş kapillerlerin açılması ve distansiyonuna neden olur. Bu olay kapiller yatak sahasını arttırır. Starling eşitliği gereği net hidrostatik ve kolloid gücü etkiler ve net filtrasyon gücünü arttırır[35].

2.5.5. Filtrasyon Sabiti (K_f): Son zamanlara kadar pulmoner kapiller filtrasyonun sabit olduğu düşünülürdü. Halbuki yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda hiperpermeabilitenin PPÖ etiyolojisinde en önemli etken olduğu bulunmuştur[7,34,39]. Bununla beraber kapiller geçirgenlik dokudan dokuya değişir. Bu nedenle her doku için ayrı hesaplanmaktadır. Akciğer de filtrasyon katsayısı 5,67 mmHg'dır[2].

Kapiller sahada sıvıyı dışarı doğru iten kuvvetler, P_c (7 mmHg) ve π_t (16mmHg) oluşan (toplam 23 mmHg) güçlerdir. Kapiller sahada sıvıyı içeri doğru çeken kuvvetler ise π_c (28 mmHg) ve P_t (-6 mmHg) oluşan (toplam 22 mmHg) güçtür. Kapiller sahada sıvı küçük bir basınç farkı ile (+1 mmHg) kapillerden interstisyuma doğru hafif ve sürekli akar ve bu sıvı pulmoner lenfatiklerle yeniden dolaşıma döndürülür. Alveol epitel duvar gerginliğine dayanma gücü ise 1-3 mmHg'dır. Hayvanlardaki deneylerde, belirgin derecede PÖ oluşumundan önce kapiller basıncın en az plazma kapiller basınç seviyesine eşit bir seviyeye çıkması gerektiği bulunmuştur. Normalde 28 mmHg olan plazma kolloid ozmotik basınç bulunan insanda, PÖ gelişebilmesi için P_c normal 7 mmHg olan basıncı 28 mmHg'ı aşması sonucu çıkarılabilir. Bu takdirde ödem oluşabilmesi için 21 mmHg bir emniyet faktörü olduğu anlaşılır. Eğer P_c daha uzunca süre (en az iki haftadan daha fazla olmak üzere) yavaş yavaş yükselirse akciğerler PÖ karşı daha da dirençli olurlar. Çünkü bu arada lenf damarları ileri derecede genişler ve interstisyel aralıklardan sıvı taşıma kapasiteleri 10 kat artabilir. Örneğin kronik mitral stenozlu hastalarda P_c 40-50 mmHg olmasına rağmen anlamlı derecede PÖ bulunmaz. O halde kronik PÖ'de, ödeme karşı emniyet faktörü 35-40 mmHg değerine kadar çıkabilir. Halbuki bu değer akut olaylarda normalde 21 mmHg kadardır [2]. Şekil 6'da pulmoner arter basınçları izlenmektedir[3].

Alveol epitel membranı pulmoner kapiller endotel membranından farklıdır. Akciğer kapiller endotelleri de vücudun diğer kapiller endotelleri gibi komşu epitel hücreleri arasında çok geniş porlara sahiptir. Sodyum, klor, potasyum gibi iyonlar, glikoz ve üre gibi kristaloid moleküller bu geniş porlardan kolayca geçerler. Buna karşılık alveol epitel membranında bu tip geniş porlar yoktur. Bu nedenle bütün yukarda sayılan moleküller alveol membranı üzerinde ozmotik basınç etkisi gösterirler. Böyle bir etkiyi pulmoner kapiller endotel membranına göstermezler. Örneğin, alveollere su girerse pulmoner interstisyel

sıvıda yüksek yoğunlukta bulunan değişik erimiş maddeler hemen suyun ozmozis etkisiyle alveol boşluğundan pulmoner interstisyel sıvı içine çekilmesini sağlarlar. Daha sonra plazma kolloid basıncı etkisiyle pulmoner kapillerlere absorbe edilirler. Gerçekten suda boğulmuş kimsede 2-3 dakika içinde alveollerden o kadar fazla sıvı absorbe edilir ki bunun miktarı, kanda yaptığı elektrolit dilüsyonu nedeniyle kalbi fibrilasyona sokabilir[41].



Şekil 6: Pulmoner Arter Basınçları (PAB: Pulmoner Arter Basıncı, PWB: Pulmoner Wedge Basıncı) (Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1976; ChapterVI: 3-40'dan alınmıştır)

Alveollerden ozmotik etki dışında interstisyel negatif çekme kuvveti nedeniyle de sıvı interstisyel sahaya geçer. Hatta tuzlu su eriyiği (kendisinin ozmotik etkisi vardır) bu mekanizma ile alveollerden interstisyel sahaya geçip ordan kapiller ve lenfatiklerle dolaşıma katılabilirler. İnterstisyel sahadaki sıvının alveollere geçmeme nedeni ise – 6 mmHg olan interstisyel hidrostatik basınçdır. Bu basınç sıvıyı devamlı alveol duvarından interstisyel yöne doğru harekete

zorlar. Alveoller boyunca kapiller porlardan çok az sızan sıvı alveollere geçebilir ve bu alveol duvarını kaplayarak yüzeyi nemli tutar[2].

2.6. Alveolo-Kapiller Membran (Permeabilite): İlk defa Gibbon ve Gibbon, pnömonektomi uygulanmış kedilere kan ve plazma verildiğinde kalan akciğerinde ağırlığın arttığı saptamışlardır. Trakeal sekresyonlarda plazma proteinlerinin varlığı nedeniyle proteinlerin ekstravaze olduğunu ve bunun ödem oluşturan mekanizmada rol oynadığını düşündürmüştür[33]. Pnömonektomi sonrası P_c artması, π_c düşmesi permeabilite artışına neden olmaktadır[35,39]. Kristaloidden zengin aşırı sıvı verilmesi en çok bu mekanizma üzerinden PPÖ oluşturduğu düşünülmektedir.

Yine permeabiliteyi artttıran her türlü neden PÖ oluşumuna neden olmaktadır. Operasyona bağlı endotelyal hasar permeabilite artışına yol açar[4]. Permeabilite artışı vasküler yataktan protein kaybına ve bu da sıvı kaçışına neden olur[40].

Aynı zamanda operasyon travmasının neden olduğu stres, ağrı, ateş ve kan transfüzyonlarıyla beraber bazı biomedikal mediyatör salınımları olur. Bu biomediyatörler direkt kapiller yatakta vazodilatasyon yapabildikleri gibi kapiller yatak endotelyal hasarına yol açarakta PPÖ oluşumuna neden olurlar[33]. Bunlar arasında lökotrienler, substans- P, platelet aktivatör faktör ve sitokinler yalnızca hidrostatik PÖe yol açarlar. Diğer mediyatörlerden nötrofil aktivasyon faktör, serbest oksijen radikalleri ise iskemik reperfüzyon endotelyal hasar ve kapiller basınç artışıyla PÖ oluştururlar[6].

Permeabiliteyi bozan nedenlerin hepsi alveolo-kapiller hasara yol açar. Üst hava yollarından alınan aspiratların protein oranının yüksek olması alveolo-kapiller membranda hasarın bulgusudur. Alveolo-kapiller membranın endotelyal

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

yüzeyinde hasar veya hidrostatik basınç artışı kapillerden sıvı kaçışına yol açar. Bununla beraber alveoler epitelyum endotelyumdan 10 kat daha az geçirgendir. Mekanik olarak stres ve benzer durumlar ile aşırı sıvı yüklenmesi alveoler epitelyumu hasara uğratır, alveoler ödeme yol açar[9].

2.7. Lenfatik Pompa: Akciğer ödeminden korunmada en önemli mekanizma lenfatik pompa sistemidir. Akciğer lenfatikleri interstisyel sıvı artışına son derece duyarlıdır. Akciğer lenfatikleri kontraktildir ve sıvı birikimi ile bu özellik aktive olur[39]. Pulmoner lenf akımı artan filtrasyon için 5-10 kat artabilir[15]. Fakat pnömonektomiden sonra %45-55 oranında bu akım azalır. PPÖ özellikle sağ pnömonektomiden sonra görülmektedir. Bunu açıklayan neden ise sağ akciğer ve sol akciğer lenf akmının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Akciğer kanseri lenfatik yayılımı %94 sağ hilum ve mediastinuma doğru iken yalnızca %6 sol mediastinuma doğrudur. Böylece sol pnömonektomi çok az oranda sağ akciğer lenfatik drenajını etkilemektedir. Sol akciğer kanseri lenfatik yayılımının çoğunluğu (%56) sağ superiyor mediastene doğrudur. Sol alt lob lenfatik drenajın %78'i sağ tarafa doğrudur. Böylece sağ pnömonektomi, kalan sol akciğer lenfatik akımına bir travmadır. Bu da sağ pnömonektomi sonrası PPÖ gelişiminin soldan daha fazla olmasını açıklamaktadır[4].

Normal durumlarda lenf/plazma total protein oranı 0,69'dur. Bu diğer visseral organlarla benzerdir. Lenf/plazma albümin (0,88) veya globulin (0,54) oranının yükselmesi, moleküler kaçışın bulgusudur. Lenfatik sistem bu oranın yükselmesi ile aktive olur[35].

2.8. Hiperinflasyon: Gerek operasyonda ve gerekse postop yoğun bakımlarda, özellikle ventilatörle devamlı pozitif hava basıncı (CPAP) uygulanan hastalarda bununda PPÖ de etkili olduğunu kanıtlanmıştır. L. Mei Pang ve ark. CPAP altında hiperinflasyon ile yaptıkları deneysel çalışmada rezeksiyon

sonrası kalan akciğer alveollerinin dilate olduğunu ve bu alana sıvı birikiminin arttığını ortaya koymuşlardır[42]. Bunun nedeni, alveol içini sıvıyla dolduran kapasite artışı, vasküler membranlarda porların genişlemesi ve lenfatik drenajın azalmasına bağlanmıştır[42,43].

2.9. Diğer Nedenler:

Preop nedenler: -Radyoterapi uygulanımı[44]

Perop nedenler: -Operasyon travması,

-Tekrarlayan torakotomi,

-Operasyonda kalan akciğer kollaps kontüzyonu ve reekspansiyonu

Postop nedenler:-Şok

-Sepsis

-Aspirasyon [41]

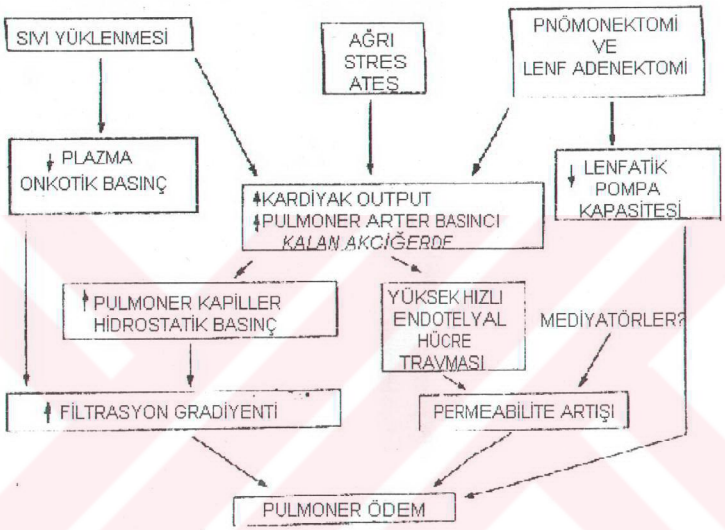
-Hastanın pozisyonu (45 derece dik yatmalıdır)

-Uygun analjezi (Katekolamin deşarjı engellenmelidir)

-Plevral basınç (Kalan akciğerin hiperinflasyonu ve mediastinal kaymanın engellenebilmesi için plevral basınç ayarlanmalıdır, pnömonektomi dreni 24-48 saat içinde alınmalıdır) PÖ oluşturabilmektedir[39].

Perop ve postop aşırı kan transfüzyonu yukarda anlatılan mekanizmaların birçoğunu etkileyerek permeabiliteyi arttırıp PÖ'de rol alır[44]. Şekil 7'de akciğer ödemi oluşum mekanizması özetlenmiştir.

Bütün bu faktörler kardiojenik kaynaklı olmayan akciğer ödeminde rol alırlar. Tüm bu nedenler içinde son çalışmalarda düşük oranda da sıvı verilen deneysel ve klinik olgularda PPÖ oluşabilmektedir.



Şekil 7: Akciğer Ödemi Oluşum Mekanizması Özeti (Shapira AM, et al. Postpneumonectomy pulmonary edema. Ann Thorac Surg 1993;56:190-195'den alınmıştır)

GEREÇ VE YÖNTEM

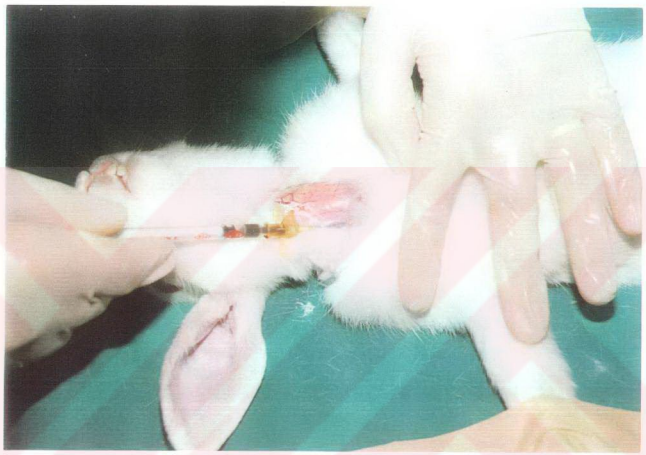
Deney hayvanı olarak New Zealand tipi 20 tavşan kullanıldı. Deneklerin en hafifi 1400, en ağırı 2900 gr olmak üzere ortalama 1831 gr idi. Gruplarda deneklerin ağırlık ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (χ^2=1,417; p=0,478, Kruskall Wallis testi). Denekler beşerli 4 gruba ayrıldı. İlk gruba 3 ml/kg/sa'dan kristaloid*, 2. gruba 10 ml/kg/sa'dan kristaloid*, 3. gruba 3ml/kg/sa'dan kolloid** ve 4. gruba 10 ml/kg/sa'dan kolloid** infüzyonu planlandı. Preop denekler tartılarak 1400 gr ağırlığın altındakiler çalışmaya alınmadı. Denekler 10ml/kg'dan Ketamine*** ve 0,3ml/kg'dan Xylacin Hydrochlorid**** IM verilerek anestetize edildi ve supin pozisyonda yatırıldı (Resim 1).



Resim 1 : Anestetize edilen supin pozisyonundaki denek.

* İzotonik %0,9 NaCl®, Eczacıbaşı
** %6 Hes® 450/0.7, Fresenius
*** Ketalar® 50 mg/ml, 10ml flk, Eczacıbaşı
**** Rompun® 50ml flk, David Parker

Deneklere boyundan vertikal insizyon uygulanarak juguler venler disseke edildi ve ortaya kondu, 24F intracut ile kateterize edildi. Önceden 0,9 ml içinde 1 mg olacak biçimde hazırlanmış EDTA ve 0,1 ml Aprotinin* içeren plastik tüpler hazırlandı. Hazırlanmış ve soğukta bekletilmiş bu tüplere α-ANH için 1 ml kan alındı. (Resim 2)



Resim 2 : α-ANH için juguler venden kan alınışı.

Kan alındıktan sonra bu yoldan daha önceden belirlenmiş gruplara uygun olarak 3 ml/kg/sa, 10 ml/kg/sa kristaloid veya kolloid sıvısı perfüzyon pompası** ile verilmeye başlandı. α-ANH için alınan kan –4°C, 2000g, 30/dk soğuk santrifüjde çevrilerek plazması ayrıldı, alınan plazma –30°C derin dondurucuda saklandı.

* Trasylol® 10000Ü/ml, 50ml flk, Bayer
** Braun Perfusor, Germany

Bu işlemler sürdürülürken aynı zamanda boyundaki insizyon genişleterek trakea bulunup insize edildi. Buradan 3.0 entübasyon tüpü ile entübe edilen denekler 2 lt O_2 ile devamlı pozitif hava ile havalandırıldı (Resim 3).

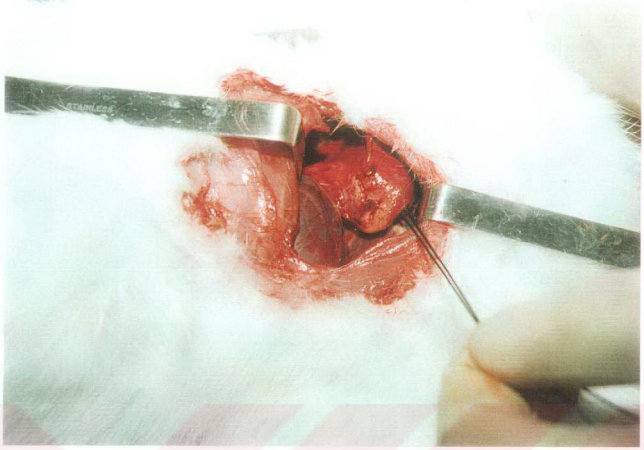


Resim 3 : Jugulerden sıvı perfüzyonuna başlanması ve trakeadan entübasyonu.

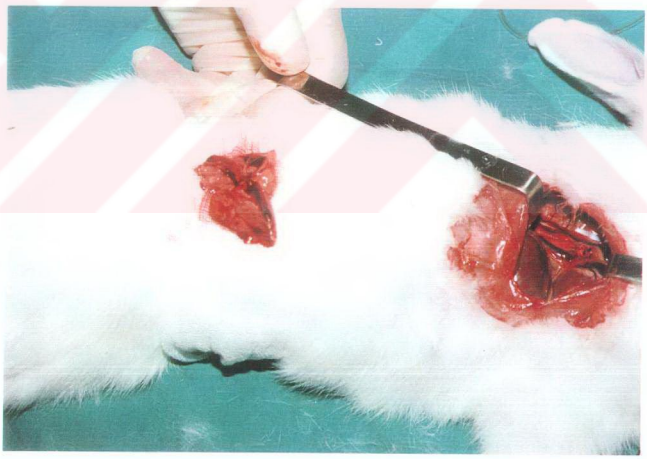
Pnömonektomi uygulanacak tarafa göre lateral dekübit yatırıldı, posterolateral torakotomi ile toraksa girildi. Ardından tavşanın akciğer inferiyor ligamanı serbestleştirildi, hilusu 2/0 ipek ile enblock bağlanıp kesilerek pnömonektomi uygulandı (Resim4-5).

Birinci grup deneklerin ortalama ağırlıkları 1890 gr, Standart Sapma (SS) ± 538,98 saptandı. Bu gruba 3 ml/kg/sa'dan %0,9 NaCl solüsyonu 3 saat boyunca verildi. Yine bu grupta 3 deneğe sol, 2 deneğe sağ pnömonektomi uygulandı.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



Resim 4 : Hilusun enblock bağlanması



Resim 5 : Pnömonektomi ve çıkarılan pnömonektomi piyesi

İkinci grupta deneklerin ortalama ağırlıkları 2130 gr (SS ± 691,55) idi. İki deneğe sol, 3 deneğe sağ pnömonektomi uygulandı. Bu grup deneklere 10 ml/kg/sa'dan %0,9 NaCl solüsyonu 3 saat boyunca verildi.

Üçüncü grupta deneklerin ortalama ağırlıkları 1638 gr (SS ± 137,00) saptandı. Üç deneğe sol, iki deneğe sağ pnömonektomi uygulandı. Bu gruptaki tüm deneklere 3 ml/kg/sa'dan %6 HES 450/0,7 solüsyonu 3 saat boyunca verildi.

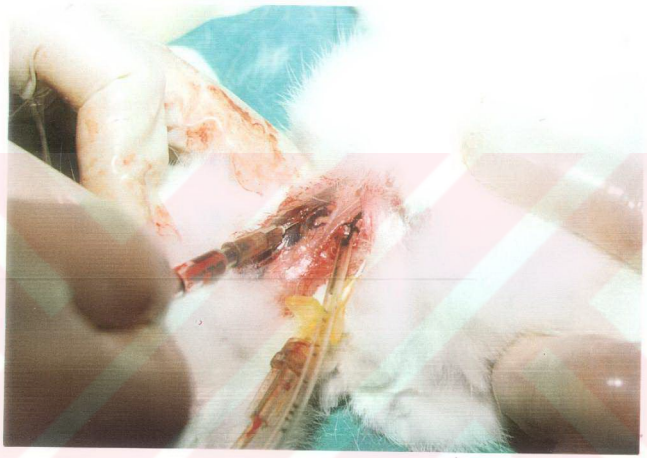
Dördüncü grup deneklerin ortalama ağırlıkları 1666 gr (SS ± 198,82) bulundu. Tüm deneklere 10ml/kg/sa 'dan %6 HES 450/0,7 solüsyonu 3 saat boyunca verildi. Üç tavşana sol, iki tavşana sağ pnömonektomi uygulandı.

Tüm örneklere 3 saat boyunca uygun sıvı verildi. Sürenin sonunda karşıt juguler venden α-ANH için plastik tüplere aynı biçimde kan alındı ve çalışıldı (Resim 6). Simultane olarak karşıt tarafa da pnömonektomi aynı biçimde uygulanarak denekler sakrifiye edildi.

α-ANH ölçümü için derin dondurucuda saklanan tüm plazmalar fakültemiz Nükleer Tıp A.B.D'da toplu olarak değerlendirildi. α-ANH plazmadan ayırmak için Human Alpha ANPAmprep 100 mg C8 'colon'* kiti kullanıldı. 'Colon' önce 2ml metanol ve sonra 2ml distile su ile yıkandı. Oda sıcaklığına gelmiş plazma ml başına 0,25ml 2μHCL asidifiye edilip karıştırıldı. Plazma 'colon'lardan geçirildi, 'colon'lar 5 ml distile su +%0,1(v/v) trifluoroasetik asit (TFA) ile yıkandı. Ardından 0,001 (v/v) TFA karışımına % 60'lık metanol ilave edilip bunun 4 ml'si ile 'colon'lar tekrar yıkandı ve elde edilen süzüntü cam bir tüpde toplandı. Cam tüpde toplanan sıvı azot altında soğutularak kurutuldu.

* Amershan's Life Science, Kod: RPA 50129, England

Üzerine 200µlt assay buffer ilave edilerek çalışmaya hazır hale getirildi Her örnekten 100 µlt alarak 3 günlük bir protokol sonrası fakültemiz Nükleer Tıp A.B.D.'da Gamma Counter* ile 60 sn sayılarak her bir örnekdeki α-ANH değerleri tespit edildi.



Resim 6 : Perfüzyon sonunda karşıt juguler venden α-ANH için kan alınması..

Her örneğin kontrol grubu yine operasyona başlamadan evvel alınan kan örnekleri ve sıvı yüklemeden pnömonektomi uygulanarak alınan materyallerdir. Böylece kontrol grubunun aynı hayvan üzerinde çalışılması sağlanarak hata olması engellendi. ANH değerleri için pnömonektomi öncesi kan alındı ve pnömonektomi sonrası sıvı verilmesi ile sürenin sonunda alınan kandaki

* DPC- Gammbyte

miktarındaki değişim direkt karşılaştırıldı. Sonuçlar Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Pnömonektomi ve kalan akciğerlerden ise patoloji için küçük bir parça alımını takiben ıslak olarak hassas tartıda* tartıldı. Sonra pnömonektomi ve kalan akciğer materyalleri 24 saat 80°C etüvde** kurutuldu ve aynı tartıda kuru olarak tartıldı. Her iki pnömonektomi materyalinin I/KO ve yüzdeleri tespit edildi. Sonuçlar Wilcoxon ve Kruskall-Wallis testleri ile değerlendirildi. Patoloji için alınan materyaller formaldehit içinde bekletilerek daha sonra toplu olarak ışık mikroskopta değerlendirildi.

* Libror, AEX-120G, SHİMADZU
** Electro-mag, Germany

BULGULAR

1. Preop ve Postop α- ANH Değerleri:

Birinci grup deneklerin pnömonektomi ve sonrası α-ANH değerleri tablo I' de görülmektedir. Preop α-ANH değerleri ortalaması 24,10*f*mol/ml (SS ± 9,77), postop α-ANH değerleri ortalaması 19,85*f*mol/ml (SS ± 5,67) saptandı. Birinci grup α-ANH değişimi grafik 1'de izlenmektedir. Preop α-ANH ile postop α-ANH değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Z= 0,674; p= 0.5).

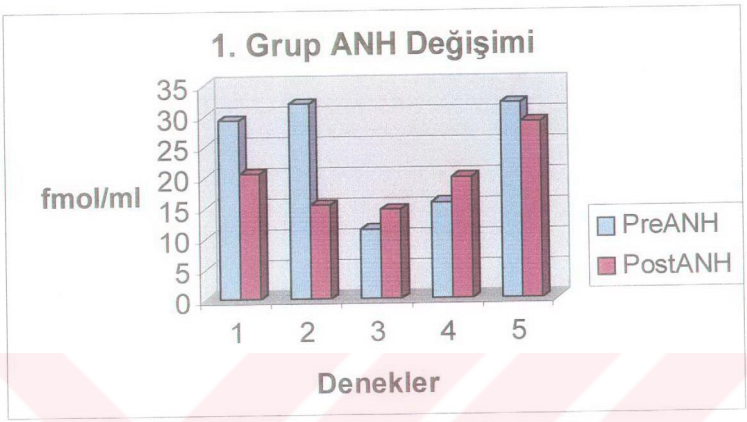
Tablo I : Birinci grup perfüzyon öncesi ve sonrası α-ANH değerleri.

NO	R/L	PreANH	PostANH
1	L	29,31	20,55
2	L	32,00	15,35
3	L	11,41	14,63
4	R	15,80	19,85
5	R	32,00	28,84

İkinci grup deneklerin pnömonektomi ve sonrası α-ANH değerleri tablo II'de görülmektedir. Preop α-ANH değerleri ortalama 15,74*f*mol/ml (SS ± 3,90), postop α-ANH değerleri 16,12*f*mol/ml (SS ± 3,45) bulundu.

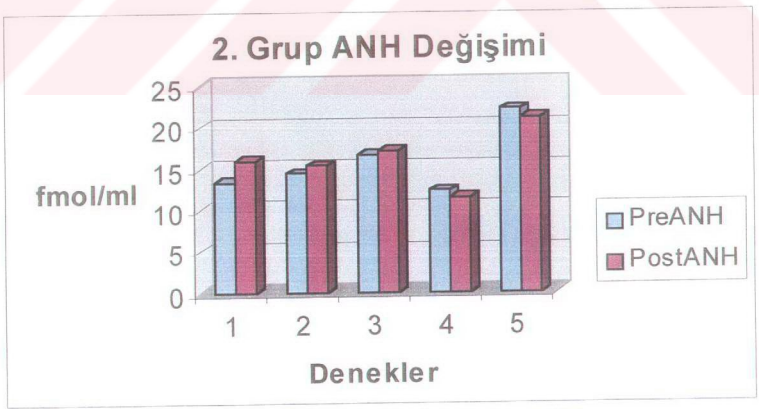
Tablo II: İkinci grup perfüzyon öncesi ve sonrası α-ANH değerleri.

NO	R/L	PreANH	PostANH
1	L	13,33	15,84
2	L	14,39	15,32
3	R	16,58	17,05
4	R	12,31	11,41
5	R	22,13	21,02



Grafik 1: Birinci grup α-ANH değişim grafiği

İkinci grup α-ANH değişimi grafik 2'de izlenmektedir.Preop α-ANH ile postop α-ANH değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Z= 0,405; p= 0.686).

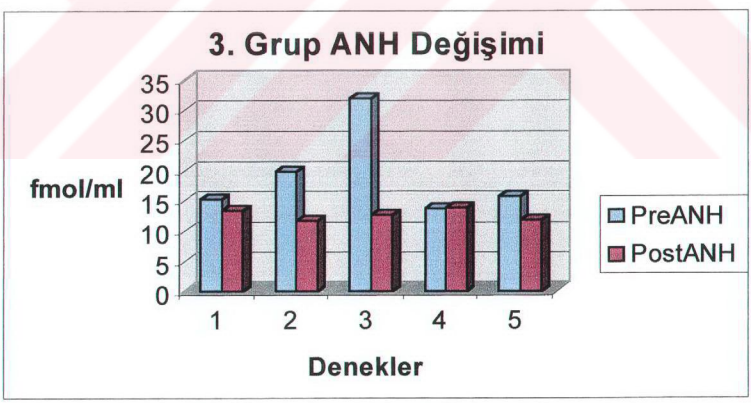


Grafik 2: İkinci grup α-ANH değişim grafiği

Üçüncü grup deneklerin pnömonektomi ve sonrası α-ANH değerleri tablo III'de görülmektedir. Preop α-ANH değerleri ortalaması 19,28ƒmol/ml (SS±7,42), postop α-ANH 12,61ƒmol/ml (SS ± 0,92) saptandı. Üçüncü grup α-ANH değişimi grafik 3'de izlenmektedir. Preop ve postop α-ANH değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Z=1,753; P= 0.08).

Tablo III: Üçüncü grup perfüzyon öncesi ve sonrası α-ANH değerleri.

NO	R/L	PreANH	PostANH
1	R	15,23	13,27
2	R	19,79	11,57
3	L	31,94	12,62
4	L	13,70	13,76
5	L	15,76	11,84



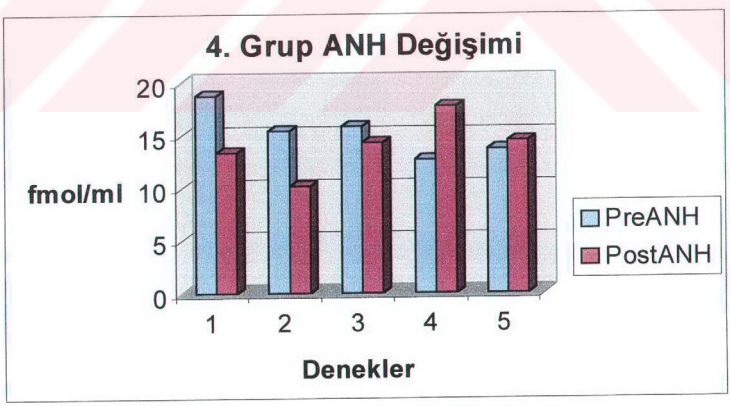
Grafik 3: Üçüncü grup α-ANH değişim grafiği.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dördüncü grup deneklerde pnömonektomi ve sonrası α- ANH değerleri tablo IV'de görülmektedir. Preop α-ANH ortalama değerleri 15,27ƒmol/ml (SS ± 2,32), postop α-ANH ortalama değerleri ise 13,99ƒmol/ml (SS ± 2,72) saptandı. Dördüncü grup α-ANH değişimi grafik 4'de izlenmektedir. Preop ve postop α-ANH değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Z= 0,944; p= 0.345).

Tablo IV: Dördüncü grup perfüzyon öncesi ve sonrası α-ANH değerleri.

NO	R/L	PreANH	PostANH
1	L	18,74	13,33
2	L	15,41	10,15
3	L	15,85	14,31
4	R	12,65	17,75
5	R	13,72	14,45



Grafik IV: Dördüncü grup α-ANH değişimi.

2. Islak/Kuru Oranları:

Birinci grup deneklerde pnömonektomi ve sıvı replasmanları sonrası akciğer ödemi gelişip gelişmediğini belirlemek amacıyla ölçülen pnömonektomi ve kalan akciğerlerin I/KO souçları tablo V ve VI'da çıkartılmıştır.

Tablo V : Birinci grup pnömonektomi materyallerinin I/KO sonuçları.

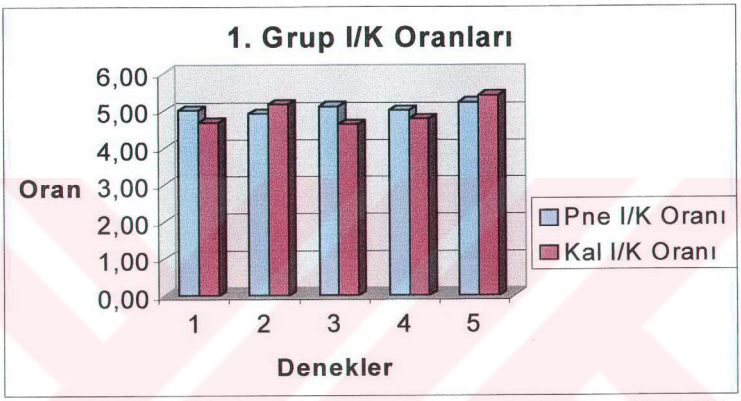
NO	R/L	PNE/ISL	PNE/KUR	Pne I/KO	%
1	L	1,8316	0,3663	5,00	20,00
2	L	1,1236	0,2287	4,91	20,35
3	L	3,6625	0,7182	5,10	19,61
4	R	4,5234	0,9046	5,00	20,00
5	R	4,5420	0,8698	5,22	19,15

Birinci grupta pnömonektomi ile ilk çıkarılan akciğer piyeslerinin ıslak ortalama ağırlıkları 3,1366 gr (SS ± 1,57) idi. Pnömonektomi akciğerlerin kuru ortalama ağırlıkları 0,6175 gr (SS ± 0,30) (Tablo V). Kalan akciğerlerin ise ıslak ortalama ağırlıkları 4,8305 gr (SS ± 1,68) bulundu. Kalan akciğerlerin kuru ortalama ağırlıkları ise 0,9933gr (SS ± 0,38) saptandı (Tablo VI).

Tablo VI: Birinci grup kalan akciğerlerin I/KO sonuçları.

NO	R/L	KAL/ISL	KAL/KUR	Kal I/KO	%
1	L	3,3228	0,7098	4,68	21,36
2	L	3,5697	0,6914	5,16	19,37
3	L	6,7406	1,4549	4,63	21,58
4	R	6,5689	1,3794	4,76	21,00
5	R	3,9506	0,731	5,40	18,50

Pnömonektomi ile kalan akciğerlerin I/KO pnömonektomi grubunda 5,04±0,11 (%19.82, ,SS ± 0,41), kalan grubunda 4,93 ± 0,34 (%20.36, SS ± 1,35) bulundu (Tablo V-VI). Birinci grup I/KO grafik 5'de izlenmektedir. Her iki grubun I/KO arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Z=0,707; p=0.480).



Grafik 5: Birinci grup pnömonektomi ve kalan materyallerin I/KO değişimi

İkinci grupta pnömonektomi ve kalan akciğer ıslak ve kuru olarak tartıldı. Pnömonektomi yapılan akciğerlerin ortalama ıslak ağırlıkları 4,1333 gr (SS±1,35) bulundu. Pnömonektomi grubunun kuru ortalama ağırlıkları ise 0,8147 gr (SS ± 0,24) bulundu (Tablo VII). Kalan akciğerlerin ıslak ortalama ağırlıkları değerlendirmesi 3,8642 gr (SS ± 1,3032), kuru olarak ortalama ağırlıkları 0,7780 gr (SS ± 0,24) saptandı (Tablo VIII).

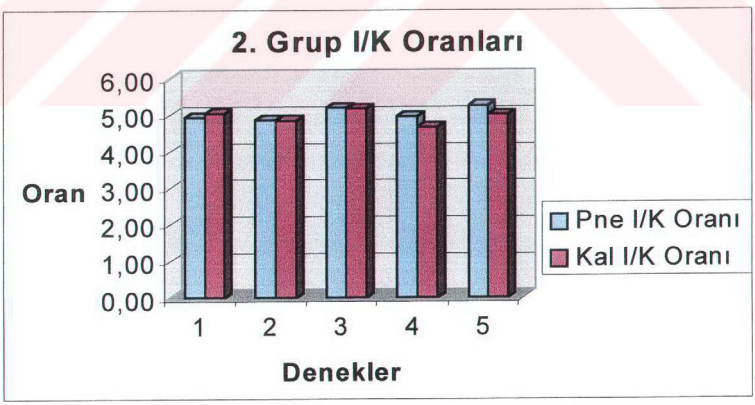
Pnömonektomi grubunun I/KO ise 5,04 ± 0,18 (%19.84, SS±0,69), kalan akciğer grubunun I/KO 4,95 ±0,2 (%20.24, SS±0,82) bulundu (Tablo VII-VIII). İkinci grup I/KO değişimi grafik 6'da izlenmektedir. Her iki grubun I/KO arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Z= 0,577; p=0.564).

Tablo VII: İkinci grup pnömonektomi materyallerinin I/KO sonuçları.

NO	R/L	PNE/ISL	PNE/KUR	Pne I/KO	%
1	L	2,0981	0,4253	4,93	20,27
2	L	3,4292	0,706	4,86	20,59
3	R	5,2756	1,0144	5,20	19,23
4	R	4,7074	0,9483	4,96	20,14
5	R	5,1562	0,9797	5,26	19,00

Tablo VIII: İkinci grup kalan akciğerlerin I/KO sonuçları.

NO	R/L	KAL/ISL	KAL/KUR	Kal I/KO	%
1	L	2,442	0,4844	5,04	19,84
2	L	4,4501	0,9179	4,85	20,63
3	R	4,886	0,943	5,18	19,30
4	R	2,4742	0,531	4,66	21,46
5	R	5,0689	1,0137	5,00	20,00



Grafik 6: İkinci grup pnömonektomi ve kalan I/KO değişimi

Üçüncü grupta pnömonektomi uygulanan deneklerin ıslak ortalama ağırlıkları 4,0437 gr (SS ± 1,13), kuru olarak ortalama ağırlıkları 0,8071 gr (SS± 0,21) saptandı (Tablo IX). Kalan akciğerin ise ıslak ortalama ağırlıkları 4,4818 gr (SS ± 1,19), kuru olarak ortalama ağırlıkları 0,890 gr (SS ± 0,19) bulundu (Tablo X).

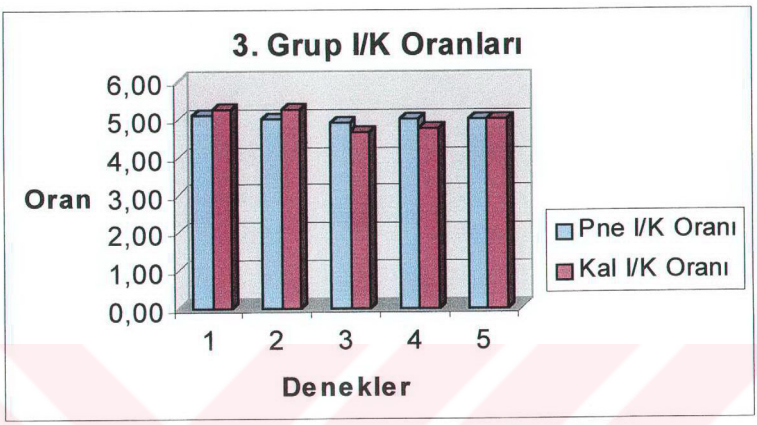
Tablo IX: Üçüncü grup pnömonektomi materyallerinin I/KO sonuçları.

NO	R/L	PNE/ISL	PNE/KUR	Pne I/KO	%
1	R	4,8446	0,9482	5,11	19,57
2	R	4,6348	0,9269	5,00	20,00
3	L	2,7961	0,5722	4,89	20,46
4	L	2,8365	0,5673	5,00	20,00
5	L	5,1068	1,0213	5,00	20,00

Pnömonektomi grubunun I/KO 5,00 ± 0,08 (%19.99, SS ±0,31), kalan akciğer grubunun I/KO 4,99 ± 0,28 (%19.99, SS ±1,13) bulundu (Tablo IX-X). Üçüncü grup ıslak/kuru değişimi grafik 7'de izlenmektedir. Her iki grubun ıslak/kuru değerlendirmeleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Z= 0,577; p= 0.564).

Tablo X: Üçüncü grup kalan akciğerlerin I/KO sonuçları.

NO	R/L	KAL/ISL	KAL/KUR	Kal I/KO	%
1	R	5,5165	1,0475	5,27	18,99
2	R	5,4506	1,0356	5,26	19,00
3	L	3,2523	0,6987	4,65	21,48
4	L	3,1246	0,6561	4,76	21,00
5	L	5,0654	1,013	5,00	20,00



Grafik 7: Üçüncü grup pnömonektomi ve kalan I/KO değişimi

Dördüncü grupta pnömonektomi uygulanan akciğerlerin ıslak ortalama değerleri 3,127gr (SS ± 0,47), kuru olarak ortalama değerlendirmesi ise 0,630gr (SS ± 0,09) bulundu (Tablo XI). Kalan akciğerlerde ise ortalama ıslak ağırlık 3,1038 gr (SS ± 1,09), kuru olarak ortalama ağırlık 0,597 gr (SS ± 0,19) saptandı (Tablo XII).

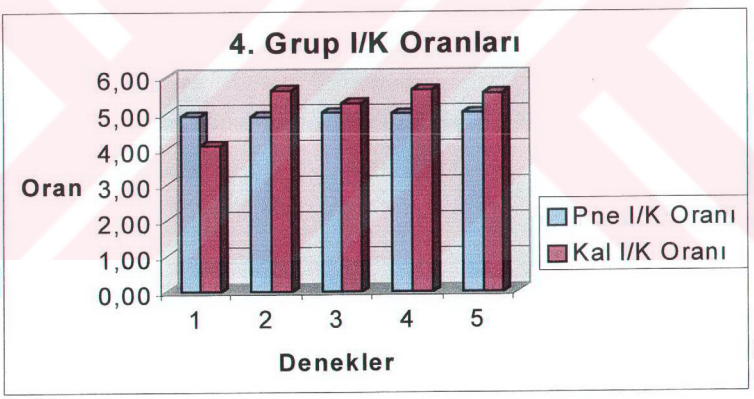
Tablo XI: Dördüncü grup pnömonektomi materyallerinin I/KO sonuçları.

NO	R/L	PNE/ISL	PNE/KUR	Pne I/KO	%
1	L	2,767	0,5637	4,91	20,37
2	L	3,1471	0,6423	4,90	20,41
3	L	2,5506	0,5101	5,00	20,00
4	R	3,61	0,7248	4,98	20,08
5	R	3,5647	0,7129	5,00	20,00

Pnömonektomi grubunda I/KO 4,95 ± 0,05 (%20.17, SS± 0,20), kalan akciğer grubunda ise I/KO 5,23 ± 0,66 (%19.39, SS ± 2,90) bulundu (Tablo XI-XII). Dördüncü grup ıslak/kuru değişimi grafik 8'de izlenmektedir. Her iki grubun I/KO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Z= 0,677; P= 0.498).

Tablo XII: Dördüncü grup kalan akciğerlerin I/KO sonuçları.

NO	R/L	KAL/ISL	KAL/KUR	Kal I/KO	%
1	L	2,7938	0,6848	4,08	24,51
2	L	1,6521	0,2934	5,63	17,76
3	L	2,6826	0,5096	5,26	19,00
4	R	4,2317	0,7502	5,64	17,73
5	R	4,1589	0,7486	5,56	18,00



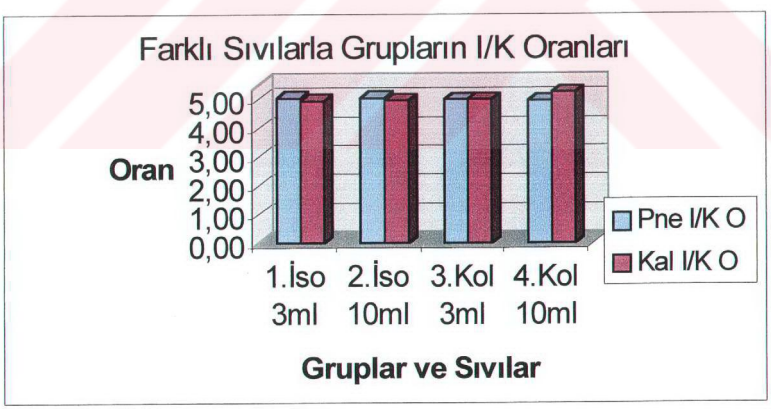
Grafik 8: Dördüncü grup pnömonektomi ve kalan I/KO değişimi.

Tüm isotonik ve kolloid grupların pnömonektomi uygulanan akciğerlerde I/KO ve ortalamaları sırasıyla 5,04(%19.82, SS ± 0,45) - 5,04 (%19.84, SS ±0,69)- 5,00 (%20.00, SS ± 31) – 4,95 (%20.17, SS ± 0,20) bulundu. Bu oranlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (χ^2= 2,787; p= 0.426). Yine

izotonik ve kolloid gruplar arasında pnömonektomi sonrası kalan akciğerlerin ıslak/kuru oranları ve ortalamaları sırasıyla 4,93 (%20.36, SS ± 1,35), 4,95 (%20.24, SS ± 0,82), 4,99 (%20.09, SS± 1,13), 5,23 (%19.39, SS ± 2,90) bulundu. Tüm sonuçlar tablo XIII'de izlenmektedir. Gruplar arasındaki ilişki grafik 9'da görülmektedir. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (χ^2= 2,858; p=0.414).

Tablo XIII: Tüm gruplarda pnömonektomi ve kalan materyallerin I/KO karşılaştırması.

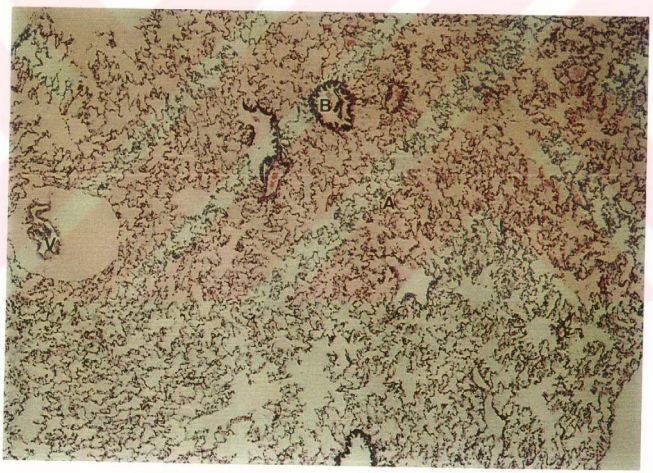
Gruplar	Doz	Pne I/K Oranı	Kal I/K Oranı
1	3 ml/kg/sa	5,04	4,93
2	10 ml/kg/sa	5,04	4,95
3	3 ml/kg/sa	5,00	4,99
4	10 ml/kg/sa	4,95	5,23



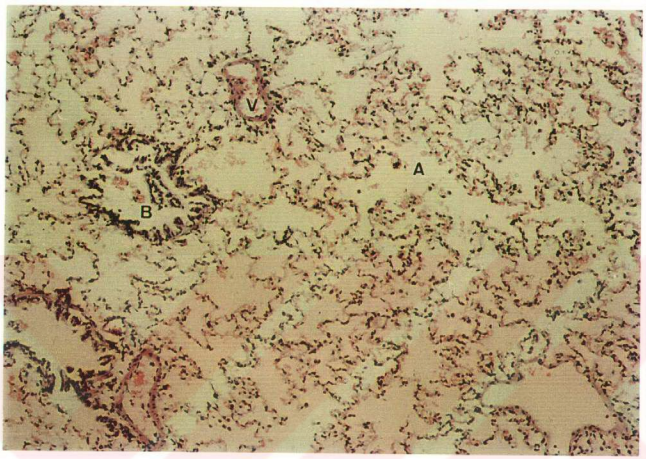
Grafi 9: Farklı sıvıların pnömonektomi ve kalan materyallerde I/KO

3. Histopatolojik Bulgu:

Işık mikroskobik değerlendirmede tüm gruplarda alveollerde genişleme yaygın olarak mevcuttu. Alveol septumlarında hafif parçalanma, kapiller duvarlarda genişleme ve yer yer parçalanma ile beraber alveol içine minimal kanama izlendi. Bu nedenle intraalveoler eritrosit ve fokal konjesyon saptandı. Bununla beraber interstisyel sahalarda, normal alveollerde sıvı ile konjesyon ve ödem bulgusuna rastlanmadı. Işık mikroskobik olarak normal alveoler yapı resim 7'de izlenmektedir. Pozitif ventilasyona bağlı parçalanmış alveoller resim 8'de görülmektedir.



Resim 7: Normal alveoler yapı (A: Alveol, B: Bronşiol, V: Vasküler yapılar)



Resim 8: Dilate ve parçalanmış alveol (A: Alveol, B: Bronşiol, V: Vasküler)

TARTIŞMA:

1. α-ANH Değerlendirmesi:

Deney hayvanı olarak New Zealand tipi tavşanlar kullanıldı.Bunun nedeni kolay ulaşılabilir olması, uysal olması, ucuz olması ve bu konuda daha önce benzeri yapılmış çalışmalarda kullanılmış olmasıdır[21,45].Deneylerden önce tüm hayvanlara akciğer fimi çekilerek patoloji olup olmadığı araştırıldı. Deney hayvanının juguler kateterizasyonu ve trakeostomisi ile pozitif ventilasyonu kardiak çalışmalarda yapılan yayınlarla uygunluk içindedir[18]. Radioimmunoassay için kullanılan Gamma kamera yayınlara uygunluk göstermektedir[,16-19,21,45].

H. Matsubara ve ark. (1987) yaptıkları çalışmada akut myokard infarktüslü hastalar ile geçirilmiş myokard infarktüslü hastalardan brakial ven, sağ atrium, pulmoner arter ve femoral venden aynı zamanlarda alınan kanlarda α-ANH seviyelerine bakmışlar ve fark bulamamışlardır. Bir miktar α-ANH pulmoner sirkülasyonda parçalandığı fakat bunun çok düşük olması nedeniyle sonuçları değiştirmediğini belirtmişlerdir[27]. Bizim çalışmamızda juguler venlerden kan örnekleri alındı. Bunun α-ANH seviyesine etkisi olmayacağı düşünüldü.

Birinci grup deneklerin ortalama ağırlıkları diğer gruplarla benzerdi. Bu gruba normal volümde kristaloid (3 ml/kg/sa, %0,9 NaCl) solüsyonu verildi. α-ANH preop değerleri ortalama 24,10*f*mol/ml, postop değerleri ortalaması ise 19,84*f*mol/ml bulundu. Bu değerler yayınlarla uygunluk göstermektedir[14,16,17,19,20,45]. Postop değerlerde hafif bir düşme olmasına

rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Operasyon esnasında çok düşük de olsa hemoraji olması ve hipovolemi bu düşüşü açıklayabilmektedir.

İkinci grup deneklerin ortalama ağırlıkları diğer gruplara benzerdi. Bu gruba yüksek volümde kristaloid (10 ml/kg/sa, %0,9 NaCl) solüsyonu verildi. α-ANH preop değerleri ortalama 15,74*f*mol/ml, postop değerleri ortalaması ise 16,12*f*mol/ml bulundu. Bu değerler de yayınlarla uygunluk göstermektedir[14,16,17,19,20,45]. Postop değerlerde hafif bir yükselme olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu grupta yüksek volümde kristaloid replasmanının α-ANH seviyesini yükseltmediği izlenmektedir. R.E Lang ve ark. 1985 yılında yine tavşanlarda yaptıkları çalışmada 2 ml'den salin yüklenmesinin 1 dakika sonra α-ANH salınmasına neden olduğunu belirtmişlerdir[21]. Bizim çalışmamızda volüm yüklenmeden kan örneği alınarak ilk α-ANH değerleri ile bu grupta izotonik yüklenmesi ve pnömonektomi uygulanması sonrası α-ANH değerleri ölçülmüş ve anlamlı bir artış bulunmamıştır.

Üçüncü grup deneklerin ortalama ağırlıkları diğer gruplara benzerdi. Bu gruba normal volümde kolloid (3 ml/kg/sa, %6 HES 450/0,7) verildi. Pnömonektomi öncesi α-ANH değerleri ortalaması 19,84*f*mol/ml, pnömonektomi ve sıvı replasmanı sonrası α-ANH değerleri ortalaması 12,61*f*mol/ml bulundu. Bu değerlerin de kardiak yayınlarla paralellik görülmektedir[14,16,17,19,20,45]. Pnömonektomi sonrası değerlerde hafif düşme olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine operasyonda minimal hemoraji ve verilen sıvının düşük olması nedeniyle hafif bir hipovoleminin bu düşüşe neden olabileceğini düşündürmektedir.

Dördüncü grup deneklerin ortalama ağırlığı diğer grup deneklere benzerdi. Bu grupta deneklere yüksek volümde kolloid (10 ml/kg/sa, %6 HES

450/0,7) verildi. Pnömonektomi öncesi α-ANH değerleri ortalaması 15,27*f*mol/ml, pnömonektomi ve sıvı replasmanı sonrası α-ANH değerleri ortalaması 13,99*f*mol/ml saptandı. Tüm bu değerler yayınlarla uygunluk göstermektedir[14,16,17,19,20,45]. Pnömonektomi sonrası α-ANH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir düşüş izlenmektedir. Bu düşüş nedeni olarak kolloid sıvıların intravasküler volümü arttırmalarına rağmen atrial gerilmeye neden olacak kadar fazla olmadığı düşünülebilir. Yine pnömonektominin α-ANH üzerine bir etkisi olmayabileceği izlenimi vermiştir.

Pnömonektomi uygulanırken sağ veya sol pulmoner arter ligasyonun kalan diğer pulmoner arter de basıncı arttırdığı fakat bunun kardiak fonksiyonları normal olanlarda atrial distansiyona neden olmadığı ve bunun sonucu olarak α- ANH artışına neden olmadığı düşünülebilir.

Sıvı replasmanları ile α-ANH artışı konusunda literatürde çok miktarda yayın bulunmaktadır. Operasyonlarla ilgili olarak sadece açık kalp ameliyatları sonrası α-ANH değişiklikleri çalışılmıştır. Pnömonektominin α-ANH salınımı konusunda literatürde ingilizce yayına rastlanmamıştır. Bu çalışma pnömonektomi ve ANH ilişkisi üzerine ilk çalışmadır.

R. Garcia ve ark 1987'de ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda total kan volümünün %50 izotonik solüsyonlar ile arttırıldığında atrial basınç artışıyla beraber α-ANH seviyesinin 4-5 kat artığını belirtmişlerdir[20]. Bizim çalışmamızda izotonik yüklenmesinin pnömonektomi sonrası kardiak kompensasyon mekanizmaları sonucu α-ANH artışına neden olmadığı saptanmıştır.

R. Thomas ve ark(1986), R Garcia ve ark. (1987), B.O.Omari (1991), J. Amano ve ark (1995) yaptıkları çalışmalarda sağ appendektomi uygulanan

deneysel hayvan ve kardiak operasyonlarda α-ANH seviyesinin kontrol grubuna göre belirgin artış olmadığını saptamışlardır. R. Thomas ve ark (1986) volüm yüklenmesinin sağ appendektomi uygulanan ratlarda kontrol grubuna oranla α-ANH seviyesinin belirgin oranda azaldığını belirtmişlerdir.[18]. R. Garcia ve ark. (1987) sağ ve sol appendektomi uygulanan ratlara kan basıncını arttıracak kadar volüm yüklemişler ve ANH değerleri ölçmüşlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırdıkları sonuca göre ANH salınımının asıl olarak sağ atriumdan olduğu ve bunun asıl kan basıncı regülasyonunu sağladığını göstermişlerdir. Aynı zamanda operasyon esnasında hemorajiye bağlı volüm kaybına eşit oranda ANH seviyesinde düşüş olduğunu belirtmişlerdir[20]. Bu bizim çalışmamızda α-ANH seviyelerinde anlamlı bir fark olmamasına rağmen pnömonektomi sonrası hafif düşüşe uygunluk göstermektedir.

B.O. Omari ve ark.(1991) elektif koroner bypass hastalarında sağ atrium kanülasyonu esnasında atrial appendiksden ve atrial appendiksin altından kanülasyonun α-ANH seviyelerine etkilerini incelemişler ve atrial appendiks kanülasyonun α-ANH seviyesi diğerine oranla anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Yayınlarında 7,5 ml/kg'dan %5 albumin yüklendiğinde, sağ atrial basıncın 8 mmhg ve üstünde olduğu zaman atriumdan hormonun salgılandığını belirtmişlerdir[14].

J. Amano ve ark. 1995 yılında yayınladıkları 60 vakalık çalışmalarında 44 vakaya açık kalp operasyonu uygulanmış, 16 vakaya ise akciğer kanseri nedeniyle lobektomi uygulamışlardır. Kırkdört açık kalp operasyonunun 28 vakasına sağ atrial appendektomi ile kanüle edilmiş, 16 vakaya ise sağ atriumun serbest bölgesinden kanüle etmişlerdir. Böylece 3 ayrı grup oluşturmuşlardır. Preoperatif 1 ml/kg'dan %10 NaCl solüsyonu 15 dakika verilmiş ve hemen kan örneği ile 60 dakika sonra kan örneği almışlar, aynı işlem operasyonun ertesi gün ekstübe olunca tekrarlamışlardır. Preoperatif sodyum

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

yüklenmesi ile tüm gruplarda α-ANH artışı izlenmiştir. Postoperatif sodyum yüklenmesi preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında ilk iki grupta sodyum yüklenmesine verilen α-ANH seviyesinde artış cevabı aynı kalırken lobektomi grubunda bu cevabın artarak korunduğu saptanmıştır. Amano ve ark. hipertonik solüsyonların α-ANH seviyesindeki artışda glukoz ve izotonik solusyonlarından çok daha yüksek olduğunu ve daha uzun sürdüğünü belirtmişlerdir[15]. Bizim kristaloid ve kolloid gruplarımızın hiçbirinde pnömonektomi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı artış izlenmemiştir. Çalışmamızla karşılaştırıldığında Amano ve ark. hipertonik solüsyon verilmesinin lobektomi grubunda anlamlı derecede α-ANH artışının primer nedeni olduğu düşünülebilir.

J.R Ledsome ve ark.(1985) köpeklerde yaptıkları çalışmada sol atriuma balon kateter ve pulmoner 3 vene yerleştirilen kateterlerle basınçları ölçmüşlerdir. Sol atrium basıncı 11 cmH_2O oluncaya kadar balonu şişirmişler ve mitral kapak obstruksiyonu sağlamışlardır. Pulmoner arter basıncında hafif bir artış olmuştur. Pulmoner venlerde ise distansiyon gelişmiş, bunun sonucu olarak sadece kalp atım sayısında anlamlı bir artış olmuştur. Sol atrial basınç veya arteryel basınçta değişiklik olmamıştır. α-ANH seviyesinde çok az bir artış olmasına rağmen anlamlı bir fark oluşturmamaktadır[26]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki pnömonektomi ve sıvı yüklenmesine rağmen α-ANH seviyesinde anlamlı artış olmayışı ile uygunluk göstermektedir.

Y. Cheung ve ark. (1994) normal insanlara yüksek doz α-ANH verilmesine rağmen kan basıncında, kalp atımında ve glomerüler filtrasyonda değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Hipotansiyon ve taşikardi beklenirken olmayışını natriüretik peptidlerin vazomotor etkilerini dengeleyen diğer nöronal ve hormonal faktörlerin varlığına bağlamışlardır. α-ANH renin-anjiotensin ve aldosteronu önemli ölçüde supresse eder. Böylece sıvının intrvasküler sahadan ekstravasküler sahaya kaçışına neden olduğunu belirtmişlerdir[19]. Yine

Matsubara ve ark. renin- anjiotensin ve aldosteron sistemine etkisini belirtmişler, bunun yanında bazı katekolaminlerin α-ANH salınımına etkisini ortaya koymuşlardır[22,27]. Bu nöronal ve hormonal dengeleyici faktörlerin çalışmamızda α-ANH değişimini azalttığı varsayılabilir.

Bununla beraber A.M. Richards ve ark. (1985) diyetle beraber sodyum yükledikleri gönüllülerde daha sonra α-ANH verilerek etkilerini incelemişlerdir. Kan basıncında düşme, elektrolitlerde idrarla atılım gibi beklenen etkiler yanında renin aktivitesinde, aldosteron, antidiüretik hormon veya noradrenalin seviyesinde değişiklik bulmamışlardır. Yine bunu vücudun dengeleme sistemine bağlamışlardır[22]. Oysa R.J. Cody ve ark. (1986) yaptıkları normal insanlardaki çalışmalarda α-ANH verilmesinin renin-anjiotensin-aldosteron sistemini inhibe ettiğini belirtmişlerdir[17].

2. Pnömonektomi ve Sıvıların Değerlendirmesi:

Genel anestezik ajanların hipotansif etkileri vardır[46]. Ringer solüsyonlarının (100L ringer, 1L kana eşit düzeyde) O_2 taşıyabildiği saptandığından beri, operasyonlarda belirgin sıvı yüklenmeye başlanmıştır. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda sıvı yüklenmesinin bazı komplikasyonlara yol açabildiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle pnömonektomide kristaloid ve kolloid sıvıların normal veya yüksek volümlerde verilerek PÖ gelişimine katkısını incelemek büyük önem arzetmektedir.

Deneklere standartlara uygun olarak lateral dekübit pozisyonunda pnömonektomi uygulanmıştır. Pnömonektomi ve kalan akciğer materyalleri bekletilmeden hassas tartıda tartılarak buharla oluşabilecek kayıplar engellenmiştir. Bu materyaller yayınlara benzer şekilde 80°C, 24 saat etüvde kurutulmuşur. Tekrar tartılarak ıslak/kuru oranları tayin edilmiştir[8,47].

Birinci grupta deneklere 3 ml/kg/sa %0,9 NaCl solüsyonu ile pnömonektomi uygulanan akciğerde I/KO 5,04 (%19,82), kalan akciğerde I/KO ise 4,93 (%20,36) bulunmuştur. Kalan akciğere normal volümde sıvı yüklenmiş ve akciğer ödemi düşündürecek ıslak/kuru oranlarında istatistiksel olarak belirgin bir artış izlenmemiştir. İkinci grupta ise deneklere 10 ml/kg/sa %0;9 Nacl solüsyonu verilmiş ve pnömonektomi grubunda I/KO 5,04 (%19,84), kalan grubunda 4,95 (%20,24) bulunmuştur. Bu grubunda pnömonektomi sonrası sıvı yüklenmesine rağmen kalan akciğerde I/KOnda belirgin artış olmadığı, sıvı birikmediği anlaşılmaktadır. Üçüncü gruba 3 ml/kg/sa kolloid (%6HES 450/0,7) verilmiş, pnömonektomi grubunda 5,00 (%20,00), kalan akciğerde 4,99 (%20,09) bulunmuştur. Bu grupta da pnömonektomi sonrası kolloid normal volümde verilmiş, kalan akciğerde I/KOnın anlamlı derecede artmadığı, konsolidasyon olmadığı izlenmektedir. Dördüncü grupta ise deneklere 10 ml/kg/sa kolloid (%6 HES 450/0,7) verilmiş ve pnömonektomi grubunda I/KO 4,95 (%20,17), kalan grubunda 5,23 (%19,39) saptanmıştır. Pnömonektomi sonrası yüksek volümde kolloid replasmanının kalan akciğerde ödeme yol açmadığı izlenmektedir. Tüm gruplardaki bu sonuçlar yayınlarla uygunluk göstermektedir[8,47].

K. Ohkuda ve ark. (1978) koyunlarda bir pulmoner arter oklüzyonu yaptıklarında pulmoner vasküler rezistansın ve pulmoner lenf akımının arttığını, fakat lenf/plazma protein oranının değişmediğini saptamışlardır. Pulmoner vasküler rezistansın artmasına rağmen lenf protein içeriğinin artmaması, permeabilite artışının yalnızca pulmoner kan akımıyla pulmoner venöz dönüş basıncına bağlı bulunmadığını belirtmişlerdir. Filtrasyon sıvısının artmasının mekanizması ve protein permeabilitesi yüksek vasküler basınçlarla ilişkili olabilir ve yüksek volümde kan akım hızının artması mikrovasküler yatakta daha evvelden restrikte olan sahaya doğru olur[33].

A.Little ve ark. (1984) pnömonektomi uygulanmış köpeklerde mediastinal lenf nodu disseksiyonu ekleyerek lenf akımını normal köpeklerle karşılaştırmışlardır. Bunun sonucunda lenf akımının 10 kata varan artış gösterebildiğini fakat bunun da sınırlı olduğunu, bu sınır aşıldığı zaman kalan akciğerde interstisyumda sıvı birikmeye başladığını saptamışlardır. Bunun yanında değişik mediastinal lenf nodu disseksiyonlarının lenf akımına etkisi olmadığını saptamışlardır. Bununla beraber sadece sol atrial basınç yüksek köpeklerde pnömonektomi sonrası PÖ gelişimi saptanmıştır[47]. Bizim çalışmamızda yüksek volümde sıvı verilen gruplarda kalan akciğerde ödem oluşmamasının en büyük nedeni lenfatik sisteminin buna adapte olma etkeni olabilir.

D. Waller ve C. Gebitekin (1993) yayınlarında retrospektif olarak 402 vakayı taramışlar ve 11 vakada PÖ saptamışlardır. Sağ pnömonektomide %5.1, sol pnömonektomide %4.0, lobektomide ise %1 oranda PÖ gelişmiştir. Bu PÖ grubundaki hastaların aldıkları sıvılar PÖ gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında aşırı sıvı almadıkları ortaya çıkmıştır. Hatta PÖ gelişmeyen rezeksiyon uygulanan gruptaki hastalarda daha yüksek oranlarda sıvı verilenler mevcuttur. Sonuç olarak aşırı sıvı verilmesinin PÖ etiyolojisinde risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir. Bu sonuç bizim bulgularımızla da uygunluk göstermektedir. PÖ gelişmini ise alvolo-kapiller membranda hasara bağlamışlardır. Bu hasarı ise kısa sürelide olsa ani yükselen pulmoner kapiller basınç artışı ki zaten yüksektir, intersellüler aralıktaki hasara yol açmasına ve genişleyen kapillerden sıvı kaçışına bağlamışlardır. Yayınlarında sağ pnömonektominin risk faktörü olmadığını ileri sürmüşlerdir[9]. Yine diğer bir yayınlarında D. Waller ve ark. (1996) Ohkuda ve ark. yayınlarına uygunluk gösterecek biçimde pnömonektomi uyguladıkları insanların pulmoner vasküler rezistansında artma bulmuşlardır. Pulmoner vasküler rezistansın artması kalan akciğere sıvı ve protein akımını arttırmaktadır. Daha ileri yapılan çalışmalarda pulmoner arter basıncının arttığı halde pulmoner vasküler rezistans aynı ise protein akışını olmamaktadır.

Böylece peroperativ pulmoner arter basıncında artma protein akımında artışa yol açmamaktadır. Bununla beraber lobektomi uygulananlarla karşılaştırıldığında pnömonektomi uygulananlarda permeabilitenin arttığını fakat bunun protein kaybına yol açmadığını belirtmişlerdir. Peroperative olarak aşırı sıvı verilmesinin ve hidrostatik basınç artışının bizim bulgularımızla benzer olarak postrezeksiyonal permeabilite artışına bağlı akciğer ödeminde majör rolü üstlenmediklerini saptamışlardır[40].

Zeldin ve ark. (1984) postpnömonektomik nonkardiojenik ödemi tarif ettikleri çalışmada, pnömonektomi uyguladıkları köpeklere yüksek volümde sıvı yüklemişlerdir. Bunun sonunda kardiak output ve pulmoner arter basıncının arttığı saptanmıştır. Eğer pulmoner arter basıncı arttığında prekapiller damarlarda daralma olursa bu pulmoner vasküler rezistansı artttırır, fakat pulmoner kapiller hidrostatik basınç artmaz. Böylece kalan akciğer prekapiller sahada vasküler tonusü ayarlarak kendini korur, fakat bu olay PÖli köpeklerde izlenmemiştir. Yani aşırı sıvı verilen köpeklerde PÖ gelişmiştir.[3]. PPÖ gelişen köpeklerde akciğerin diğerleri gibi vasküler tonüsü ayarlayamamasının nedeni açık değildir.

Bununla beraber J.B. Eisenkraft ve ark (1995) ve Turnage ve Lunn (1993) aşırı sıvı yüklemenin PPÖ de rolü olmadığını yaptıkları çalışmalarla ortaya koymuşlardır[4,7]. Turnage ve ark. retrospektif olarak taradıkları 806 pnömonektomi olgusununun 21'de PÖ tespit etmişlerdir. Bunların aldıkları sıvılar diğer pnömonektomilerle karşılaştırıldığında bu grupta aşırı sıvı yüklenmesi olmadığını tarif etmişlerdir. Zeldin ve ark. özellikle sağ pnömonektomi sonrası gelişen bu komplikasyonun nedeni olarak zaten total pulmoner akımın %45'ini alan ve daha az lenfatik kapasitesi olan sol akciğerde, dışardan verilen yüksek sıvı volümü nedeniyle kardiak output artışı, pulmoner kapillerden net sıvı filtrasyonunu arttırması ödem nedeni olarak belirtmişlerdir.[3,34]. Lenfatik drenajın da azalması pulmoner interstisyumda net

sıvı birikimi ve sonunda alveoler ödemle sonuçlandığını bildirmişlerdir. Fakat Turnage ve ark. yayınlarında bunu destekler bulgular saptamamışlardır. Sağ pnömonektomi de PPÖ gelişimi daha yüksektir, fakat verilen sıvı volümleri ile ilgisi bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda bu tezi desteklemektedir.

Mathru ve ark.(1990) pnömonektomiden sonra PÖ gelişen hastalarda ödem sıvısı ile serum protein oranı ≥0,6 ise permeabilite PÖi olduğunu belirtmişlerdir. Bazı hastalarda pnömonektomi sonrası kalan akciğere doğru kan akımının artması kapiller endotelyal duvar ile alveol duvarı bariyerini hasara uğratarak proteinden zengin sıvının alveolü doldurduğunu tahmin etmişlerdir. Böylece pnömonektomi sonrası PÖ oluşumunda ilk faktörün kardiak output artışının yol açtığı pulmoner kapiller basınç artışı, ikincisi ise alveolo-kapiller membran travmasına bağlı proteinden zengin sıvı kaçışı nedenleridir. Mathru ve ark. yaptıkları çalışmada PPÖ gelişen hastalarında pulmoner arter basıncı normalden yüksek bulunmuştur. Buna pulmoner kan akımı artışı ve hipoksiye eşlik eden pulmoner arter vazokonstriksiyonun sebep olabileceğini belirtmişlerdir. Tüm hastalarının pulmoner kapiller hidrostatik basıncını (P_c) hesaplamışlar ve pulmoner kapiller wedge basıncını (PCW) ölçmüşlerdir. Normal durumlarda (pulmoner arter basıncı normal) pulmoner vasküler rezistans düşük iken P_c, PCW basıncına yaklaşık eşit olacaktır. Oysa kendi PPÖ grubundaki hastaların tümünde P_c, PCW basıncından yüksek bulunmuştur[34].

Son zamanlarda çalışmalar pulmoner kapiller basınç değişikliklerine odaklanmıştır. Cope ve ark. (1992) lökotrienler, platelet aktivatör faktör ve bazı sitokinlerin kapiller permeabiliteyi değiştirmeden pulmoner kapiller basıncı arttırdığına neden olduğunu göstermişlerdir. P_c artışı birçok değişik yönden pnömonektomi sonrası PÖ etiolojisinde majör rolü oynadığını belirtmişlerdir[6].

C.K. Zarins ve ark. (1978) deneysel olarak plazma kolloid ozmotik basıncı (π_c) %76 azaltmalarına rağmen P_c normal sınırlarda saptamışlardır. Bunun sonucu olarak periferik sıvı retansiyonu ve asit gelişmesine rağmen PÖe rastlamamışlardır. Zarins ve ark. yaptıkları çalışmada pulmoner arteryel wedge basıncı ile π_c azalmasına ve filtrasyon gücünün artmasına rağmen akciğer, pulmoner interstisyel kolloid basıncı (π_t) 11 mmhg düşürerek ve pulmoner lenf akımını 7 kat arttırarak ödem oluşumundan kendini koruduğunu belirtmişlerdir Yine torasik duktusda lenf/plazma albumin oranının düşürülmesi, akciğer lenf akımı normal iken ödem formasyonuna karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir[5].

E Lee ve ark. (1985) köpeklerde sol atrial basıncı balon kateterle arttırmışlardır. Daha sonra pnömonektomi uyguladıkları deneklerde akciğerde ekstravaze sıvı miktarını ölçmüşlerdir. Pnömonektomi öncesi ve sonrası sol atrium basıncı 5 mmhg'dan fazla arttırıldığı zaman akciğerde sıvı biriktiğini izlemişlerdir. Fakat bunu pnömonektomi etkilememektedir. Bunun sonucunda pnömonektomi kalan akciğerde sıvı birikimine hemodinamik değişikliklerle neden olmamaktadır. Böylece pnömonektomi operasyonunda ve sonrası sıvı kısıtlamasının gereği olmadığını bildirmişlerdir. Yine pnömonektomi ile beraber lenfatiklerin tek taraflı çıkarılması, kalan akciğer lenfatiklerinin interstisyel sıvıyı temizlemeye yetecek özellikte olduğunu belirtmişlerdir[8]. Bizim yaptığımız çalışma sonucunda pnömonektomide sıvı kısıtlamasının kardiak fonksiyonlar yeterli ise endikasyonu olmadığını desteklemektedir.

Bununla beraber O.M. Shapira ve ark. (1993) PPÖ gelişen iki olgularını sunmuşlar, bu olguların ikisinde de operasyonda aşırı sıvı yüklendiğini belirtmişlerdir. Aşırı sıvı verilmesinin PPÖ etiolojisinde bir risk faktörü olduğunu düşünmüşlerdir. Bu nedenle tedavide sıvı kısıtlanması, diüretikler ve O_2 verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir[39].

L.M. Pang ve ark. (1978) deneysel olarak yaptıkları çalışmada hiperinflasyonun akciğere sıvı akımını arttırdığını saptamışlardır[42]. J.B. Eisenkraft ve ark. (1996) yayınlarında, deneysel çalışmalarda aşırı distansiyonun kapiller endotelyumun intersellüler aralığında genişlemeye yol açarak sıvı ve protein kaçışını kolaylaştırdığını saptamışlardır. Göğüsde 3. boşluk olmadığını, bu yüzden aşırı sıvı verilmesinin 3. boşluğa kaçamayacağını belirtmişlerdir. Aşırı sıvı verilmesini PÖ oluşumunda tartışmalı olduğunu fakat yine de postoperatif sıvı kısıtlanmasının şimdilik uygun olduğunu savunmuşlardır. Özellikle sağ pnömonektomide hiperinflasyonun mediastinal kaymaya yol açtığını belirterek hiperinflasyondan kaçınmak gerektiğini bildirmişlerdir[4].

W.V. Meighem ve ark. (1989) pnömonektomi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmalarda eforda kardiak output ve strok volümün düştüğünü fakat periferik kan basıncı ve periferik vasküler rezistansın arttığını saptamışlardır. Eforda $Paco_2$ yükselmeksizin Pao_2 düşmektedir. Rezekte edilen akciğer dokusu ile kardiak output ve sistemik vasküler rezistans değişiklikleri orantılı olduğunu düşündürdüğünü bildirmişlerdir. Bunu açıklamada akciğerin metabolik olarak oldukça aktif bir organ olmasına bağlamışlardır. Anjiotensin II gibi vazokonstriktör veya bradikinin, kallikrein, prostaglandin gibi vazodilatör vazoaktif ajanların sentezleriyle beraber akciğerde yer almaktadır. Cerrahi sonrası bu ajanlar arasında metabolik dengeler kalan akciğere yüksek volümde kan akımından dolayı değişmektedir. Vazokonstriktif ajanların çoğunluğuna bağlı sekonder olarak periferik vasküler rezistans artar, pulmoner vasküler rezistans artar, sol ventrikül afterload artar, strok volüm ve kardiak output azalır[36]. Bunun sonunda PPÖ sıvıların rolünden çok metabolik olayların rolü olduğunu akla getirmektedir.

J.W. Lewis ve ark. (1994) yaptıkları çalışmada pnömonektomi operasyonu esnasında pulmoner arter bağlandığında sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun pulmoner arter basıncı veya pulmoner vasküler rezistans ile ilişkisi olmadığını saptamışlardır. Pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistans artışı olmamıştır. Pulmoner vasküler kapasite volümünün artan volüm karşısında pulmoner arter basınç artışını önlemeye yeterli olduğunu ortaya koymuşlardır[48].

3. Histopatolojik Değerlendirme:

Patolojik olarak değerlendirilen ıslak ve kuru akciğerlerin hiçbirinde PÖ bulgusuna rastlanmamıştır. Eisenkraft ve ark. (1996) sol pnömonektomiyi takiben fonksiyonel rezidüel kapasite sağda % 35 arttığını, sağ pnömonektomide ise solda bunun daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Neden ise kalan sol akciğerin hiperinflasyonunda mediastenin daha çok yer değiştirerek yer kazanmasıdır. Yine pnömonektomi sonrası birçok anestezist iki akciğer tidal volümüyle aynı tidal volümü tek akciğere uygulamaktadır ve tek akciğer ventilasyonu bir barotravma olabilir[4]. Pang ve ark. (1978) ise hiperinflasyonun o bölgeye kan akımını arttırdığını saptamışlardır[42]. Bizim çalışmamız sonucunda deneklerin iki akciğerine uygulanan devamlı pozitif basınç aynı miktarda tek akciğere uygulanmıştır. Bunun sonucunda hafif düzeyde alveollerde parçalanma ve buna eşlik eden minimal interstisyel sahaya ve alveole ulaşan hemoraji izlenmişse de bu interstisyel sahanın boş olması, alveollerin sıvıyla dolu olmaması ve genişlememesi nedeniyle ödem formasyonu görülmemiştir. Var olan patolojiler hiperinflasyona bağlıdır. Hiperinflasyon barotravmaya bağlı gelişebilir, fakat bunun PÖ oluşumu için tek başına yeterli olmadığı ortaya konabilir.

SONUÇLAR

Pnömonektomi sonrası α-ANH değişimi değerlendirildi. Toplam 20 adet deney hayvanı olarak kullanılan New Zeland tipi tavşan 5'erli 4 gruba ayrıldı ve farklı sıvılar verilerek pnömonektomi sonrası bu hormonun değişimi incelendi. Bunların sonucunda 1. gruba önce α-ANH için kan alındı, Kristaloid (%0,9 NaCl) solüsyonundan 3 ml/kg/sa başlandı. Pnömonektomi uygulanarak 3 saat boyunca perfüzyona devam edildi ve α-ANH için kan alındı. Bunun sonunda pnömonektomi öncesi ile pnömonektomi sonrası α-ANH seviyesi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

İkinci grup deneklere kristalod (%0,9 NaCl) solüsyonundan 10 ml/kg/sa, aynı protokole uyularak 3 saat boyunca perfüze edildi ve kan örnekleri alındı. Bunun sonucunda 10 ml/kg/sa kristaloid verilen deneklerde de pnömonektomi sonrası α-ANH değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı izlendi.

Üçüncü grup deneklere 3 ml/kg/sa kolloid (%6 Hes 450/0.7) sıvısı verilerek pnömonektomi öncesi ve sonrası α-ANH için kanlar alındı. Bunu sonucunda 3ml/kg/sa kolloid verilen deneklerde α-ANH değerlerinde anlamlı artış olmadığı saptandı.

Dördüncü grup deneklere 10 ml/kg/sa kolloid (%6 Hes 450/0,7) sıvısı verilerek aynı protokol uygulandı. Bunun sonunda 10 ml/kg/sa kolloid verilen bu grupta da α-ANH değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda pnömonektomi operasyonu sonrası α-ANH değerlerinde, preop değerlerle karşılaştırıldığında belirgin bir artış izlenmemektedir. Bunun

yanında kristaloid veya kolloid sıvıları ister normal, isterse yüksek volümde verilsin pnömonektomi sonrası α-ANH değerlerini değiştirmemektedir. Pnömonektomi operasyonu α-ANH seviesini değiştirmediği düşünülebilir.

Deneklerden 1. Gruba 3 ml/kg/sa kristaloid , 3 saat boyunca perfüze edilmiş ve pnömonektomi akciğeri ile kalan akciğerler I/KO ve patolojik olarak değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda I/KO ve patolojik değerlendirilmeleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. İkinci grup deneklere de aynı protokole uygun olarak yapılan değerlendirmede I/KO ve patolojik görüntüleri arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Üçüncü grup deneklerde de I/KO ve patolojik değerlendirmeleri arasında anlamlı fark yoktur. Yine 4. Grup deneklerde de I/KO ve patolojik değerlendirmeleri diğer 3 grubun ki ile benzerdir.

Bu çalışma da pnömonektomi sonrası verilen kristaloid ve kolloid sıvılarını aşırı yüklemenin PPÖ oluşumunda tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Çünkü PÖ tanısı konulabilmesi için I/KO kalan akciğerde 7,6 ve üzerinde olması gerekmektedir ve grupların hiçbirinde bu değerler çıkmamıştır. Patolojik değerlendirmelerde pozitif ventilasyonun yaptığı bazı alveollerde genişleme ve yer yer parçalanmalar saptanmıştır. Buna bağlı parçalanma olan interstisyel ve alveoler sahalarda minimal hemoraji saptanmıştır, normal sahalarda sıvı ile konjesyon izlenmemiştir. Bu bulgularda PÖ gelişmediğini göstermektedir. Akciğerlerin kompensatuar mekanizmaları kapasitelerin arttırarak PÖ oluşumunu engellemişlerdir. Çalışmamızda kristaloid sıvıların normal ve aşırı verilmesinin PPÖ gelişiminde etkili olmadığı izlenmektedir. Kolloid sıvıların aşırı yüklenmesi için yine aynı sonuçlar geçerlidir.

Sonuç olarak bu çalışmada pnömonektomi sonrası normal veya yüksek volümde, kristaloid veya kolloid sıvıları verilsin α-ANH değerleri verilmesiyle de

değişmemektedir. Pulmoner arter üzerinde etkili olan nöral faktörler ve basınç artışına uyum mekanizmaları, lenf akımı kapasitesinin artışı etkili olduğu düşünülebilir. Yine pnömonektomi sonrası kristaloid veya kolloid sıvıları normal veya aşırı yüklemenin PÖ oluşumunda tek başına yeterli olmadığı izlenmektedir. Böylece PPÖ etiyolojisinde en önemli faktör aşırı sıvı yüklenmesi değil, permeabilite artışına neden olan faktörler olduğu savunulabilir. Bunun yanında bu sıvıları aşırı yüklemenin etiyolojideki diğer faktörlerle birleştiğinde PPÖ oluşumuna katkısı için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Pnömonektominin Alfa- Atrial natriüretik hormon (α-ANH) salınımına etkisi, 20 New Zealand tipi tavşanda deneysel olarak araştırıldı. Denekler beşerli 4 gruba ayrıldı. Birinci gruba 3 ml/kg/sa'tan kristaloid (%0,9 NaCl), 2. gruba 10 ml/kg/sa'tan aynı kristaloid solüsyonu, 3. gruba 3 ml/kg/sa'tan kolloid (%6 Hes 450/0,7) ve 4. gruba 10 ml/kg/sa aynı kolloid sıvısından infüzyon planlandı. Preop α-ANH değerini saptamak için kan alındı ve sıvı infüzyonuna başlandı. Denekler trakeostomi ile entübe edilip pnömonektomi uygulandı. İnfüzyon sonunda postop postop 3. saat α-ANH değerleri için tekrar kan alındı. Kalan akciğerleri alınarak denekler sakrifiye edildi. Pnömonektomi ve kalan akciğer materyallerinde ıslak/kuru oranı (I/KO) tespit edildi. Birinci grubda pnömonektomi öncesi (preop) α-ANH seviyesi ortalama 24,1±9,77 *f*mol/ml, pnömonektomi sonrası (postop) 19,85±5,67 *f*mol/ml saptandı. Birinci grubun I/KO değerlendirmesi pnömonektomi materyallerinde ortalama 5,04±0,11 idi, kalan grubunda ise 4,93±0,34 saptandı. İkinci grubda α-ANH seviyeleri, preop ortalama 15,74± 3,90 *f*mol/ml, postop 16,12±3,45 *f*mol/ml saptandı. İkinci grup akciğerlerin I/KO değerlendirmesinde pnömonektomi materyallerinde I/KO 5,04±0,18, kalan akciğer materyallerinde I/KO 4,95±0,2 saptandı. Üçüncü grubda preop α-ANH seviyesi ortalama 19,28±7,42 *f*mol/ml, postop 12,61±0,92 *f*mol/ml ölçüldü. Üçüncü grubun akciğerlerinin I/KO değerlendirmesinde pnömonektomi materyallerinde I/KO 5,0±0,08, kalan akciğer materyallerinde I/KO 4,99±0,28 saptandı. Dördüncü grubda preop α-ANH seviyeleri ortalama 15,27±2,32 *f*mol/ml, postop 13,99±2,72 *f*mol/ml saptandı. Dördüncü grubun akciğerlerinin I/KO değerlendirmesinde pnömonektomi materyallerinde I/KO 4,95±0,05, kalan akciğer materyallerinde I/KO 5,23±0,66 saptandı. Dört grubda preop ve postop α-ANH değerleri arasında anlamlı fark rastlanmadı (1. grup

Z=0.674; p=0.5, 2. grup Z=0.405; p=0.686, 3. grup Z=1.753; p=0.08, 4. grup Z=0.944; p=0345). Tüm kristaloid ve kolloid uygulanan gruplarda pnömonektomi materyalleinde I/KO ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (1. grup Z=0.707; p=0.480, 2. grup Z=0.577; p=0.564, 3. grup Z=0.577; p=0.564, 4. grup Z=0.677; p=0.498). Bütün gruplarda pnömonektomi tarafı ve kalan akciğerlerin I/KO arasında anlamlı farka rastlanmadı (χ^2= 2,858; p=0.414). Kalan akciğerlerin histopatolojik olarak ışık mikroskopisi değerlendirmelerinde, bütün materyallerde hiperinflasyona bağlı alveoler septumlarda parçalanma saptanmış ve pulmoner ödem görülmemiştir. Bu bulgularla pnömonektomi, α-ANH seviyesini etkilememektedir. Postop verilen değişik dozdaki kristalod ve kolloid sıvı infüzyonları α-ANH seviyesini değiştirmemektedir.

Emphasis of Alpha- Atrial Natriuretic Hormone After Pneumonectomy; Experimental Study

The effect of pneumonectomy on Alpha-Atrial natriuretic hormone (α-ANH) release has been experimentally investigated on 20 New Zealand rabbits. The study includes 4 groups and each group consists of 5 subjects. The first group has been administered crystalloid solution (%0;9 NaCl) 3 ml/kg/h, the second group the same crystalloid solution with the dose of 10 ml/kg/h, the third group colloid solution (%6 Hes 450/0,7) 3 ml/kg/h, and the fourth group was 10 ml/kg/sa of same colloid solution. Preoperative blood samples were drawn in order to determine α-ANH values and liquid infusions were conceded afterwards. Subjects were intubated via tracheostomy and pneumonectomy was performed. Blood samples were drawn for the determination of postpneumonectomy third hour α-ANH values. Subjects were sacrificed with excision of the remaining lung. Wet/dry ratio (W/DR) of the pneumonectomy and remaining lung specimens were determined. Average preoperative α-ANH level was found to be 24,1±9,77 *f*mol/ml, and postpneumonectomy value was found to be 19,85±5,67 *f*mol/ml in the first group. In the first group, average W/DR evaluation of pneumonectomy specimens was 5,04±0,11 and of remaining lung group the value was found to be 4,93±0,34. In the second group, preoperative mean α-ANH level was 15,74±3,90*f*mol/ml and the postpneumonectomy value was determined to be 16,12±3,45*f*mol/ml. W/DR evaluation of the lung specimens of the second group was W/DR of 5,04±0,18 in the specimens of the pneumonectomy and the that of remaining lung specimens was found to be 4,95±0,2. Mean preoperative α-ANH level was 19,28±7,42*f*mol/ml in the third group and the postpneumonectomy level was measured as 12,61±0,92. Evaluation of W/DR of the lung specimens in the third

group, showed W/DR of 5,0±0,08 in pneumonectomy specimens, and value was determined as W/DR of 4,99±0,28 in the specimens of remaining lungs. In the fourth group, mean preoperative α-ANH level was 15,27±2,32 *f*mol/ml and postpneumonectomy value was found to be 13,99±2,72 *f*mol/ml. W/DR of pneumonectomy specimens was 4,95±0,05 and the W/DR for remaining lung specimens was determined to be 5,23±0,66 in the evaluation of W/DR of lungs of the fourth group. There was no significant difference amongst preoperative and postpneumonectomy α-ANH values in all four groups (1. group Z=0.674; p=0.5, 2. group Z=0.405; p=0.686, 3. group Z=1.753; p=0.08, 4. group Z=0.944; p=0345). There was no statistically significant difference amongst average values of W/DR of pneumonectomy specimens in all groups which were administered crystalloid or colloid solution (1. group Z=0.707; p=0.480, 2. group Z=0.577; p=0.564, 3. group Z=0.577; p=0.564, 4. group Z=0.677; p=0.498). In all groups, there was no significant difference amongst pneumonectomy side and remaining lung W/DR (χ^2= 2,858; p=0.414). Histopathologic light microscopic examination of all remaining lung specimens showed alveoler septal fragmentation due to hyperinflation and there was no apparent pulmonary edema. These findings show that, pneumonectomy has no effect on α-ANH levels. Postoperative infusion of variable dosages of crystalloid and colloid fluids does not have an affect on blood α-ANH levels.

KAYNAKLAR

1. Shields TW: General Features and Complications of Pulmonary Resections. In: Shields TW (Ed.) General Thoracic Surgery: 4th edit. Vol.1, Baltimore: William & Wilkins 1994;Ch:28, 391-414
2. Bilge M. Fizyolojiye Giriş: Hücre Fizyolojisi ve Genel Fizyoloji. In:Guyton AG (Ed) Fizyoloji Cilt 1, Ankara: Güven Kitabevi Yayınları,.1977; Bölüm I,3-40
3. Zeldin RA, Normandin D,Landtwing D, Peters RM. Postpneumonectomy pulmonary edema. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87(3):359-365
4. Eisenkraft JB. Perioperative fluid management for thoracic surgery: The puzzle of postpneumonectomy pulmonary edema. Cardiovasc Thorac anesth 1996;1(2):86-89
5. Zarins CK, Rice CL, Peters RM, Virgilio RW. Lymph and pulmonary response to isobaric reduction in plasma oncotic pressure in baboons. Circ res 1978;43;925-930
6. Cope DK, Grimbert F, Downey JM, Taylor AU. Pulmanary capillary pressure: a review. Crit Care Med 1992;20:1043-1056
7. Turnage WS, Lunn JJ. Postpneumonectomy pulmonary edema. Chest 1993;103:1646-1650
8. Lee E, Little AG, Hsu WH, Skinner DB. Effect of pneumonectomy on extravascular lung water in dog. J Surg Res 1985;38(6):568-573
9. Waller DA, Gebitekin C, Saunders NR, Walker DR. Noncardiogenic pulmonary edema complicating lung resection. Ann Thorac Surg 1993;55:140-143

10. Needleman P, Greenwald JE. Atriopeptin : a cardiac hormone intimately involved in fluid , electrolyte, and blood-pressure homeostasis. N Eng J Med 1986;314:828-834

11. Burnett JC, Opgenorth TJ, Granger JP. The renal action of atrial natriuretic peptide during control of glomerular filtration. Kidney Int 1986;30:16-19

12. Atrial and brain natriuretic peptides: a dual natriuretic peptide system potentially involved in circulatory homeostasis. Editorial: Clin Sci 1992;83:519-527

13. Lundberg GD. Natriuretic peptides-relevance in cardiovascular disease. JAMA 1998;280:1983-1984

14. Omari BO, Nelson RJ, Robertson JM. Effect of right atrial appendectomy on the release of atrial natriuretic hormone. J Thorac Cariovasc Surg 1991;102:272-279

15. Amano J, Suzuki A, Sunamori M, Shichiri M, Marumo F.Attenuation of atrial natriuretic peptide response to sodium loading after cardiac operation . J Thorac Cardiovasc Surg.1995;110:1,75-80

16. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan C et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. Lancet 1994;343:440-444

17. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB, Ryman KS et al. Atrial natriuretic factor in normal subject and heart failure patients. J Clın Invest 1986;78:1362-1374

18. Schwab TR, Edwards BS, Heublein DM, Burnett JC. Role of atrial natriuretic peptide in volume-expansion. Natriuresis. Am J Physiol 1986;251:R310-313

19. Cheung BMY, Dickerson EC, Ashby MJ, Brown MJ, Brown J. Effects of physiological increments in human α-atrial natriuretic peptide and human brain natriuretic peptide in normal male subjects. Clin Sce.1994;86:723-730

20. Garcia R, Cantin M, Thibault G. Role of right and left atria in natriuresis and atrial natriuretic factor release during blood volume changes in the conscious rat. Circ Res 1987;61:99-106

21. Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T: Atrial natriuretic factor- a circulating hormone stimulated by volume loading. Nature 1985;314;264-266

22. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandle TG, Espiner EA. Renal, hemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healty volunteers. Lancet 1985;1:545-549

23. Hirata Y, Ishii M, Matsuoka H, Sugimoto T, Iizuka M, Uchida Y. et al. Plasma concentrations of α-human atrial natriuretic polypeptide and cyclic GMP in patients with heart disease. Am Heart J 1987;113:1463-1470

24. Levin ER, Gardner DG, SamsonWK. Natriuretic peptides. N engl J Med. 1998;339:321-328

25. Flynn TG,De Bold ML,De Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diüretic and natriuretic properties. Biochem Biophys Res Commun 1983;117:859-866

26. Ledsome JR, Wilson N, Courneya CA, rankin AJ. Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension Can J Physiol Pharmacol 1985;63:739-742

27. Matsubara H, Nishikawa M, Umeda Y, Taniguchi T, Iwasaka T, Kurimoto T et al. The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic poypeptides. Am Heart J 1987;113:1457-1463

28. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. Science 1987;238:675-678

29. Meyer M, Richter R, Forssmann WG: Urodilatin, a natriuretic peptide with clinical implications. Eur J Med Res 1998;21;3(1-2):103-110

30. Huang CL, Lewicki J, Johnson LK, Cogan MG. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. J Clin Invest 1985;75:769-773

31. Wallen T, Landhal S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. Heart 1997;77:264-267

32. Levens NR, Peach MJ, Carey RM. Role of intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function. Circ Res 1981;48:152-161

33. Ohkuda K, Nakahara K,Weidner W, Binder A, Staub NC. Lung fluid exchange after uneven pulmonary artery obstruction in sheep. Circ Res 1978;48:152-161

34. Mathru M, Blakeman B, Dries DJ, Kleinman B, Kumar P. Permeability pulmonary edema following lung resection. Chest 1990;98(5):1216-1218

35. Erdmann AJ, Vaughan TR, Brigham KL, Woolverton WC, Staub NC. Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized Sheep. Circ Res 1975;37:271-284

36. Meighem WV, Demedts M. Cardiopulmonary function after lobectomy or pneumonectomy for pulmonary neoplasm. Respir Med 1989;83:199-206.

37. Pairolero PC, Payne WS. Postoperative Care and Complications in the Thoracic Surgery Patient. Baue AA, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS. (Eds) Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 5th Edit. Vol.1, Connecticut: Prentice-Hall International Inc., 1991;ch.3,31-43

38. Todd TRJ. Ventilatory Support of Postoperative Surgical Patients. In: Shields TW. General Thoracic Surgery (Ed.) 4th edit. Vol.1, Baltimore: William & Wilkins 1994;Ch:25, 347-370

39. Shapira AM, Shahian DM. Postpneumonectomy pulmonary edema. Ann Thorac Surg 1993;56:190-195

40. Waller DA, Keavey P, Woodfine L, Dark JH. Pulmonary endothelial permeability changes after major lung resection. Ann Thorac Surg 1996;61:1435-1440

41. Ovassapian A. Conduct of Anesthesia. In:Shields TW. General Thoracic Surgery (Ed.) 4th edit. Vol.1, Baltimore: William & Wilkins 1994;Ch:21:307-327

42. Pang LM, Martinez FR, Stalcup SA, Mellins RB. Effect of hyperinflation and atelectasis on fluid accumulation in the puppy lung. J Appl Physiol 1978;45:284-288

43. Werff Y, Houwen H, Heijmans P, Duurkens V, Leusink H, Heesewijk H et al. Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of incedence and possible risk factors. Chest 1997;111(5):1278-1284

44. Parquin F. Postpneumonectomy pulmonary edema: analysis and risk factors. Eur J Cardiothorac Surg 1996;10(11):929-932

45. Castro LC, Lam RW, Ross MG, Ervin MG, Leake RD, Hobel CJ et al. Atrial natriuretic peptide in the sheep. J Dev Physiol 1988;10:235-246

46. Kayhan Z. Klinik Anesteziyoloji. Samsun:Logos Yayıncılık, 1997:63-88

47. Little AG, Langmuir VK, Singer AH, Skinner DB. Hemodynamic pulmonary edema in dog lungs after contralateral pneumonectomy and mediastinal lymphatic interruption. Lung 1984;162(3);139-145

48. Lewis JW, Bastanfar M, Gabriel F, Mascha E. Right heart function and prediction of respiratory morbidity in patients undergoing pneumonectomy with moderately severe cardiopulmonary dysfunction. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:169-175

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ