



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL
AKCİĞER KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL
RAT MODELİNDE DEKSAMETAZONUN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Gökçen DOĞAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Okan SOLAK

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2012

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KÜNT GÖĞÜS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL AKCİĞER
KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE
DEKSAMETAZSONUN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Gökçen Doğan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Okan Solak

AFYONKARAHİSAR 2012

TEŞEKKÜR

Bu günlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam, kardeşime şükranlarımı sunmak ilk ve sonsuz görevimdir. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğindeki asistanlığım süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemi sağlayan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen hocalarım, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Okan Solak 'a anabilim dalımız öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Gürhan Öz 'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen hocalarıma, Doç. Dr. Mehmet Sırmalı ' ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamın hayvan deneyleri ve laboratuvar incelemelerinde yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Kubilay Öcalan 'a , Uzm. Dr. Talip Çelik 'e ,tüm eğitimim boyunca her türlü desteğini yardımını hissettiğim değerli mesayi arkadaşlarıma, Göğüs cerrahisi ekibine, tüm dostlarıma ve manevi desteği ile hep yanımda olan arkadaşım Murat Kağıtçı'ya sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Gökçen DOĞAN
AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı : Künt göğüs travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda deksametazonun etkinliğinin araştırılması

Tezi hazırlayan : Araş. Gör. Dr. Gökçen DOĞAN

Tez Savunma Tarihi :27.08.2012

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Okan SOLAK

İş bu çalışma jürimiz tarafından GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
DOÇ. DR. OKAN SOLAK

Üye
PROF. DR. MEHMET ÜNLÜ

Üye
DOÇ. DR. YÜKSEL ELA

DEKAN
PROF.DR AHMET SONGÜR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ONAY.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TORAKS TRAVMASI.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Künt toraks travmasının patofizyolojisi	4
2.1.3. Moleküler hasar	6
2.1.4.Toraks travmasının değerlendirilmesi.....	6
2.2 AKCİĞER KONTÜZYONU	7
2.2.1. Akciğer kontüzyonunda klinik.....	10
2.2.2. Akciğer kontüzyonunda radyoloji.....	11
2.2.3. Akciğer kontüzyonunda hücresel ve moleküler yanıt.....	13
2.2.4. Akciğer kontüzyonunda tedavi yaklaşımı.....	13
2.3 AKUT AKCİĞER HASARI KOMPLİKASYONLARI	14
2.3.1.Akut akciğer hasarı (ALI) /Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS).....	14
2.3.2 Epidemiyoloji.....	17
2.3.3. Risk faktörleri	18
2.3.4. Fizyopatoloji	20
2.3.5. Klinik	22
2.3.6. Tanı	24

2.3.7. Radyolojik bulgular	26
2.3.8. Tedavi	27
2.4 Oksidatif stres ve antioksidan savunma	32
2.4.1. Oksidatif Stresin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler	32
2.4.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	32
2.4.3. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	35
2.4.4. Malondialdehit (MDA)	36
3. DEKSAMETAZON	37
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
4.1. Anestezi ve Travma Modeli.....	39
4.2. Çalışmada Bakılan Parametreler.....	43
4.4. Biyokimyasal ve Histopatolojik sonuçların İstatistiksel incelenmesi.....	44
4.5. Akciğer Doku Örneklerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi.....	44
4.6. Yaş / Kuru Akciğer Ağırlıklarının Ölçülmesi.....	46
5. BULGULAR.....	48
5.1. Ph, PaO ₂ ve PaCO ₂ değerleri gruplar arası karşılaştırılması.....	48
5.2. Malondialdehit (MDA) Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	53
5.3.Süperoksit Dismutaz (SOD) Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	54
5.4. Yaş / Kuru Akciğer Ağırlığı Oranının Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	56
5.5. Akciğer Patoloji Skorunun Gruplar Arası Karşılaştırılması	57
5.6.Akciğer Lökosit İnfiltrasyon Skorunun Gruplar Arası Karşılaştırılması	59
6.TARTIŞMA	62
7.SONUÇ	72
8.ÖZET	75
9.SUMMARY	79
10. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR DİZİNİ

AİTK	Araç İçi Trafik Kazası
AK	Akciğer Kontüzyonu
ALI	Akut Akciğer Hasarı
ARDS	Akut Respratuvar Distres Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
H&E	Hemotoksilen-Eozin
K	Kontrol
KT	Kontüzyon
LIS	Akciğer Hasarı Skorlaması
MOF	Multi Organ Yetmezliği
MÖ	Milattan Önce
NO	Nitrik Oksit
PMNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PMN	Polimorfonukleer
D	Deksametazon
ROT	Reaktif Oksijen Türlerini
Sh	Sham
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
V/P	Ventilasyon / Perfüzyon
Y/K	Yaş / Kuru Akciğer Oranı
HT	Hipertansiyon
SOD	Süperoksit Dismutaz
MDA	Malondialdehit

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. İlk ve İkincil Bakıda Değerlendirilmesi

Tablo II. ALI ve ARDS için Tanı Kriterleri

Tablo III. ARDS'nin Risk Faktörleri

Tablo IV. Akciğer Hasarı Skorlaması (Lung Injury Score) (LIS)

Tablo V. Antioksidan Savunma Sistemlerinin Sınıflandırılması

Tablo VI. Ratların Gruplar İçinde Dağılımı

Tablo VII. Travma Sonrası Ratların Gruplar İçinde Dağılımı

Tablo VIII. Histopatolojik Skorlama

Tablo IX. Lökosit İnfiltrasyonu Skoru

Tablo X. Gruplar Arasında Kan Gazı : Ph, PO₂, PCO₂ Değerleri

Tablo XI. Gruplar Arasında MDA Değerleri

Tablo XII. Gruplar Arasında SOD Değerleri

Tablo XIII. Gruplar Arasında Yaş / Kuru Akciğer Ağırlıkları Oranı

Tablo XIV. Gruplar Arasında Akciğer Patoloji Skorlaması

Tablo XV. Gruplar Arasında Akciğer Lökosit İnfiltrasyon Skorları

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Künt toraks travması için kullanılan düzenek

Resim 2. Travma kuvvetini toraksa ileten piston ve ağırlığın batın, kafa ve kalp travması oluşturmamasını engelleyen sehpa düzeneği

Resim 3. a. Künt toraks travması sonrası bilateral yaygın akciğer kontüzyon alanları

b. Travma uygulanmamış sham grubunda sağlıklı akciğer dokusu

Resim 4. Künt toraks travması sonrası 1. gün sonunda ölen ratta eksplorasyonda solda masif hemotoraks

Resim 5. Sh ve K Grubu Akciğer Dokusunun mikroskopik görüntüsü

a. Sh Grubu Normal Akciğer Parankimi

b. K Grubu Normal Akciğer Parankimi

Resim 6. Kontüzyon Grubu Akciğer Dokusunun 0. (a) ve 1. (b) günlerde mikroskopik görüntüsü

Resim 7. Kontüzyon Grubu Akciğer Dokusunun 2. (c) ve 3. (d) günlerde mikroskopik görüntüsü

Resim 8. Dekametazon Grubu Akciğer Dokusunun tedavi sonrası histopatolojik görüntüsü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Künt Toraks Travmasında Patofizyolojisi

Şekil 2. Alveolokapiller Membran Hasarı ve Solunum Yetmezliği

Şekil 3. ALI / ARDS'deki (Sağ) Akut Fazdaki Alveol Hasarı

Şekil 4. ARDS'de patofizyoloji

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Kontüzyon ve deksametazon gruplarında 1. 2. ve 3. günde Ph ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 3. Kontüzyon ve deksametazon gruplarında PCO₂ ortalama değerlerinin 1. 2. ve 3. gün karşılaştırılması

Grafik 4. Kontüzyon ve deksametazon gruplarında ölçülen MDA ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 5. Kontüzyon ve deksametazon gruplarında 1. 2. ve 3. günde ölçülen SOD ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 6. Kontüzyon ve deksametazon gruplarında 1. 2. ve 3. günde ölçülen yaş /kuru akciğer ağırlık oranlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 7. Kontüzyon ve deksametazon gruplarında 1. 2. ve 3. günde belirlenen patoloji skorlarının karşılaştırılması

Grafik 8. Kontüzyon deksametazon gruplarının lökosit infiltrasyon skorunun ortalama değerlerinin 1.2. ve 3.gün karşılaştırması

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Önemli sağlık problemlerinden olan travmalar özellikle genç nüfusun ilk sıralarda yer alan ölüm nedenlerinden biridir. Toraks travmalarının, basit izole kot fraktürlerinden hayati tehdit oluşturan yaralanmalara kadar geniş bir spekturumu mevcuttur. Oluşan hasarın yaygınlığı, kalp ve akciğer fizyolojisinin bozulması ile doğrudan orantılıdır (1).

Yaralanma nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların 1/3'unu ağır göğüs yaralanmalarının oluşturduğu ve ölümlerin de %20-25' inin toraks yaralanmasına bağlı olduğu bilinmektedir (2,3). Majör toraks yaralanmaları giderek artan trafik kazaları, iş kazaları delici kesici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmaları nedeni ile oluşmaktadır (4,5). Trafik kazaları nedeni ile oluşan toraks travmaları künt toraks travmalarının %70 kadarını oluşturmaktadır. Bu travmalar hayati organlara olan etkileri nedeni ile hızla tedavi edilmelidir.

Akciğer kontüzyonu majör göğüs travmalarının %30-75 inde ortaya çıkan morbid ve mortal seyredebilen bir tablodur. Akciğer kontüzyonunun en sık nedeni künt göğüs yaralanmasıdır. Yaralanmaya, göğüs duvarı direnç gösterir ve absorbe ettiği kinetik enerjiyi akciğere iletir. İzole ağır bir kontüzyonda mortalite oranı %11 iken ilave yaralanmalar varlığında bu oran %22'ye çıkmaktadır. AK patogenezinde ise başlıca lökosit infiltrasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi, serbest oksijen radikalleri yer almaktadır.

Gelişen AK; akut akciğer hasarı / akut lung injury (ALI) ve akut solunum sıkıntısı sendromu / akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve pnömoni gelişimini kolaylaştırmaktadır (6).

Çalışmamızda künt toraks travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan deneysel rat modelinde deksametazon' un AK üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. TORAKS TRAVMASI

Travma vücudun mekanik, kimyasal, termal ve elektriksel enerjiye maruz kalması sonucu yaralanma olarak tanımlanmaktadır. 40 yaş altı grubunda ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Travmalar basit olarak künt ve penetran olarak sınıflandırılır.

Künt toraks travmasında multisistem travması sıktır. % 16 oranında izole göğüste görülürken, eşlik eden yaralanmalar % 75 oranında görülür. Travmanın derecesine bağlı olarak eşlik eden organ hasarının tedavisi göğüs travmasında öncelik arzedebilir, ancak akciğer ve kardiyak fonksiyonların stabilize edilmesi tüm travmalardan önce gelmektedir (6).

2.2 GÖĞÜS TRAVMASININ TARİHÇESİ

Göğüs yaralanmaları ile ilgili ilk yazılı bilgiler olarak Mısır'da M.Ö 1600 yıllarında Edwin Smith papiruslarında yer alır. Burada, antik Mısırlılara ait 3 sternum ve kot kırığından bahsedilmiştir (7,8). Homer'in ilyada'sında MO 950' lere ait göğüs yaralanmalarından detaylı bir şekilde söz edilmiştir. Gerek eski Mısırlılar gerek Hipokrat ve Galen'in göğüs yaralanmaları konusunda tedavi önerileri bulunmaktadır (9,10). Hipokrates M.Ö 5. yüzyılda kot kırıklarına bağlı ortaya çıkan hemoptizileri tanımlamış, akciğer dokusundaki bir yaralanmanın da belirtisi olabileceğini ifade etmiştir. Göğüsün kapalı olarak drene edilmesi ilk 19.yy da uygulanmıştır.

Sualtı drenaj yöntemi ilk kez Playfair tarafından 1875 yılında uygulanmıştır. Torasentez birinci dünya savaşı yıllarında hemotoraks tedavisi için yaygın olarak kullanılmıştır, ikinci dünya savaşı yıllarında gecikmiş hemotoraks olgularında dekortikasyon yapılmaya başlanmıştır (11). Eski Yunan'dan beri göğüsün

travmatik yaralanmaları ölümle eşdeğer tutulmuş ve günümüzde dahi tedavisi tartışma konusu olmaya devam etmiştir (9).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Toraks yaralanmalarında mortalite Birinci Dünya Savaşı'nda %62 iken günümüzde bu oran %4-7 'ye düşmüştür. Motorlu taşıt kazalarında kemer takmayan sürücülerin %45-50'inde toraks yaralanması olmaktadır (6). Yaşamın ilk 4 dekatında 1.ölüm nedeni göğüs yaralanmalarıdır. Yaralanma, Amerika Birleşik Devletlerinde 40 yaş üzeri, kanser ve kalp rahatsızlıkları sonrası 3.sırada yer alan ölüm nedenidir, 40 yaş altı ölümlerde ise ilk sıradadır.

Penetran yaralanmaya maruz kalan insanların %40'ında toraks yaralanması vardır (9,11,12). Bu ülkedeki 100.000 travmatik ölümün %35'inin nedeni göğüs travmasıdır. Toraks travmalarının %70'ini künt, %30'unu penetran yaralanmalar oluşturmaktadır. Toraks travmaları, izole basit kot fraktüründen yaşamı tehdit eden majör vasküler yaralanmaya kadar geniş bir spektrum içerir. Künt toraks travması sonrası en sık görülen göğüs duvarı patolojisi kot fraktürü iken, intratorasik patoloji ise AK'dur (13, 6,14). Künt travmaların çoğu trafik kazaları sonucu gelişmektedir. Künt toraks travmalarının çoğunda travmanın şiddeti ile orantılı olarak diğer sistemlere ait organlarda da hasar ortaya çıkabilir (15).

Ciddi göğüs travmaları genellikle multipl travmalarla birlikte (13). İzole künt göğüs travmalı hastaların mortalitesi politravmalı hastalara göre düşük olmasına rağmen % 4–15 arasında önemli bir orana sahiptir (16).Bu oran ek bir organ sistemi yaralanmışsa %12-15, multipl organ yaralanması varsa %30-35'e kadar yükselmektedir (9).

Künt toraks travmasında sıklık sırasına göre ek organ yaralanmaları; Extremité kırıkları (%54), kafa travması (%44), batin yaralanmaları (%21), pelvis kırıkları (%12) , spinal yaralanmalar (%6)'dır (17).

Çocukluk çağı yaralanmalarının çoğu künt travmalar sonucu oluşur, toraks yaralanması geçirmiş çocuklarda, göğüs duvarının esnek ve elastik olması nedeniyle kaburga kırığı sık görülmez ancak yaralanmanın enerjisi toraks içi organlara iletilir ve toraks içinde organ yaralanması erişkine göre daha sıktır.

Çocuklarda toraks travmaları kafa travmalarından sonra ölüme en çok yol açan travma sebebidir. Diğer travmalarla birlikte toraks travmasının da olması, ölüm oranını 3-4 kat artırmaktadır. Solunum yollarındaki yaralanmalar çocuklarda erişkinlere göre % 6 oranında daha az görülür (18,19).

Ülkemizde meydana gelen toraks travmasına bağlı ölümlerin hastane dışı ilk müdahale ve transportun hızlı ve uygun şartlarda sağlanması ile %30 oranında azalabileceği düşünülmektedir. (20).

2.1.2. KÜNT TORAKS TRAVMASININ PATOFİZYOLOJİSİ

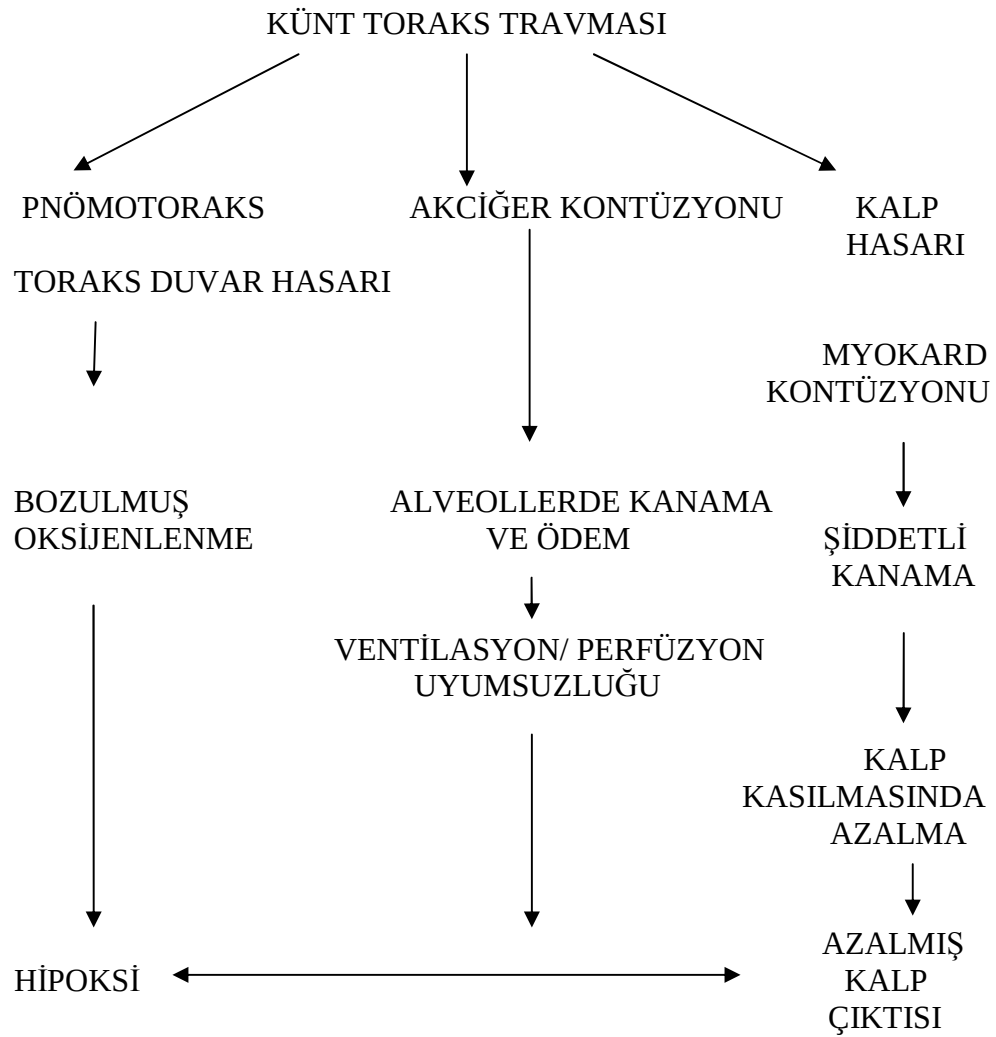
Fizyolojik sistemlerden en sık solunum ve dolaşım sistemleri etkilenir. Ölümler çoğunlukla oksijen alımı ve / veya taşınımındaki yetersizlik sonucu olur. Bu nedenle mortaliteyi önlemenin iki temel yolu solunumun desteklenmesi ve kanamanın durdurulmasıdır.(21)

Toraks travmalı hastaların başlangıçta arteriyel kan gazı tetkikinde metabolik asidoz olması, ALI'nın yüksek oranda gelişebileceğini düşündürür (22). ARDS'nin başlangıcında genellikle takipne ve hipokapni görülür, hiperkapni solunum durmasının habercisidir (23).

Künt toraks travmasında ani durmaya bağlı oluşan yırtıcı kuvvetler; aort, trakea, büyük damarlar ve bronşlarda yaralanmaya sebep olabilir. Doğrudan baskıya bağlı oluşan ezici kuvvetler; kosta kırıkları, yelken göğüs, sternum kırıkları, torasik vertebra kırıkları oluşturabilir. Ayrıca daha derin olarak; AK, myokard kontüzyonu, ALI, özefagus yaralanması, diyafram rüptürü gibi yaralanmaları da içerir. Diğer bir yaralanma şekli ise kırık kemik parçalarının yer

değiştirmesi sonucu dokuların zarar görmesidir. Yer değiştiren kırık kemik uçları plevra, akciğer ve batin içi organlara zarar verebilir. (18,19)

Hücre ölümü oksidatif stresin artması, nitrik oksitin yükselmesi ve iskemi sonucunda meydana gelmektedir. İskemiye bağlı hücre hasarından sonra serbest oksijen radikalleri (SOR)oluşur. Bunlar reperfüzyon esnasında hücreler için daha yüksek oranda toksik olmaktadır. SOR hücre zarı bütünlüğünü bozulur, hücre permeabilitesi artar, membran hasarı sonucu hücre ölümü meydana gelir (24).



Şekil 1. Künt Toraks Travmasında Patofizyolojisinin Özetİ (25)

2.1.3. MOLEKÜLER HASAR

Travmaya karşı verilen moleküler ve hücresel düzeydeki cevap, çoklu organ yetmezliğine (MOF) neden olur. Akciğerlerde bu yanıt büyüyerek ARDS gelişimine neden olabilir. Sistemik yaralanmaya yanıt olarak, alveolar açıklığı sağlayan ve permeabiliteyi azaltan tip II alveolar hücrelerin salgıladığı sürfaktan da ani ve belirgin azalır. Travma sonrası doku ile damarlardaki nötrofiller ve endotel hücreleri arasındaki ilişkileri, sitokinler, adezyon molekülleri ve serbest radikaller yönetir. Travma sırasında dokularda oluşan hipovolemi, arteriyel tromboz veya direkt arter hasarı yüzünden nekroz gelişebilir (24,26).

Travma ile ortaya çıkan iskemiye reperfüzyon izler. Reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşması nedeniyle yaralanma daha da ağırlaşır. Reperfüzyonun başlaması ile kas hücrelerinde hasar meydana gelir. Nötrofillerin de aktif hale gelmesi ile endotele yapışarak hasarın artmasına katkıda bulunurlar. Bu sayede sistemik ve pulmoner kapiller geçirgenlik artar ve ödem gelişir (26).

Pulmoner ve periferik vasküler direncin artması ile kalp debisi artar. Endotel hücreleri üzerinde stres oluşur ve hasarlanma ortaya çıkar. Hipovolemik şok durumunda ise mikrovasküler düzeyde trombositler ve lökositler pulmoner arter oklüzyonu yaparlar. Alveol ile kapiller arası gaz değişimi bozulur, bunun sonucunda ise arter hipoksisi oluşur (26,27).

2.1.4. TORAKS TRAVMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Anamnez alınması ve yapılacak fizik muayene travma tipinin ve hasarın değerlendirilmesinde en önemli basamaklardır.

Fizik muayene sırasında hızlı ve dikkatli olunmalıdır. Dolaşım, havayolu açıklığı ve solunum hızla değerlendirilmelidir (Tablo I). Daha sonra tüm sistemler bir bütün halinde değerlendirilmeli ve tanısal radyolojik tetkikler istenmelidir (28).

Tablo I. İlk ve İkincil Bakı Değerlendirilmesi

İlk bakıda yaşamı tehdit edici toraks yaralanmaları	İkincil bakıda saptanabilen ölümcül toraks yaralanmaları
Havayolu obstrüksiyonu	Pulmoner kontüzyon
Tansiyon pnömotoraks	Miyokard kontüzyonu
Açık pnömotoraks	Aort yaralanması
Masif hemotoraks	Diyafragma rüptürü
Flail chest (yelken göğüs)	Trakeobronşiyal yaralanma
Kalp tamponadı	Özofagus yaralanması

2.2. AKCİĞER KONTÜZYONU

Toraks travmaları künt, penetran ve blast olarak üçe ayrılırlar. Künt ve blast yaralanmalarda, göğüs içi organları dış ortamla ilişki halinde olmayıp yaralanma direkt ve indirekt etkilerle meydana gelmektedir. Direkt etki ile oluşan hasarın şiddeti, mevcut kuvvetin yönü ve büyüklüğü, uygulama sahasının genişliği ve etki süresi ile ilişkilidir. İndirekt etki ise toraks içinde oluşan hasardan sorumlu olanıdır ve meydana gelen hasar kuvvetin, kompresyon-dekompresyonu, torsiyon ve makaslama, akselerasyon-deselerasyon mekanizmaları ile ilişkilidir (9). AK 'nın en sık nedeni künt yaralanmalardır. Göğüs duvarı yaralanmaya direnç gösterir ve absorbe ettiği kinetik enerjiyi akciğere iletir.

Alveollerde ortaya çıkan aşırı gerilme ve yırtılma, alveollerin bronşiolardan ayrılması, intraalveoler kanama, interstisyel ödem ve sonuçta meydana gelen alveolokapiller hasar akciğer kontüzyonu olarak tanımlanır.

Akciğer kontüzyonu genellikle göğüs duvarı yaralanmaları, kafa ve uzun kemik kırıkları ile birlikte görülürler ve gözden kaçabilirler (6,7). Toraks travması sonrası kosta fraktürlerinden sonra en sık görülen yaralanma şekli akciğer kontüzyonudur ve major göğüs travmaları sonrası %30-77 oranında görülür.

Kontüzyonun miktarına bağılı olarak hipoksi ve ventilasyon yetersizliğı genellikle ilk 24-48 saatte ortaya çıkar. Başlangıçta çekilen akciğer grafileri normal olsa da, ilerleyen saatlerde çekilen grafilerde konsolidasyon ve infiltrasyon alanları gelişebilir (28).

Kontüzyonun mekanizması hakkında üç görüş vardır;

1- Çarpan enerji dalgasının pozitif basıncı nedeniyle alveollerin gerilmesi ve yırtılması,

2- Enerji dalgasının yoğunluğı farklı olan alveol ve bronşları farklı hızlarda hareket ettirmesi sonucu alveol ve bronşların ayrılması,

3- Enerji dalgasının alveol duvarındaki sıvı-gaz temas yuzeyine çarparak ortak yüzeyi yırtması (26).

Wagner'in sınıflamasına göre akciğer kontüzyonu ile birlikte dört tip yaralanma vardır.

Tip 1: Elastik göğüs duvarının kompresyonu nedeniyle alttaki havayla dolu akciğerde rüptür.

Tip 2: Göğüs duvarının alt kısmının kompresyonu sonucu alt lobun vertebraya doğıru ani yer değıştirmesiyle yırtılması.

Tip 3: Kosta kırıklarının yakınında bulunan küçük periferik yırtıklar. Bunlara kırık uçlarının batması neden olur.

Tip 4: Ani göğüs duvar kompresyonu nedeniyle akciğerin yer değıştirmesi sırasında ploro-pulmoner bir yapışıklığın neden olduğı yırtılma (7, 26).

Tip 1 yaralanmalar, en sık görülen tiptir ve genellikle erken yaşta gözlenir. Göğüs duvarının sıkışması sonucu hava ile dolu akciğerlerin yırtılması ile oluşur. Tip 2 yaralanmalar, nadir grlr, genellikle genç hastalarda, göğüs duvarının alt bölgesinin sıkışması sonucu alt lobun omurga boyunca ani yer değıştirmesi sonucunda komşu akciğerde oluşur. Tip 3 yaralanmalar, kot kırıklarına yakın meydana gelen, küçük yırtılmalar şeklinde ortaya çıkan, ikinci sıklıkla rastlanan ve genellikle yaşlılarda görülen yaralanmalardır. Tip 4 yaralanmalar ise göğüs duvarının ani sıkışması ile oluşur. Akciğerlerin ani yer değıştirmesine bağılı olarak

önceden var olan plevral yapışıklıklara yakın yırtılmalardır. Genellikle peroperatif ve postmortem görülürler (7,26).

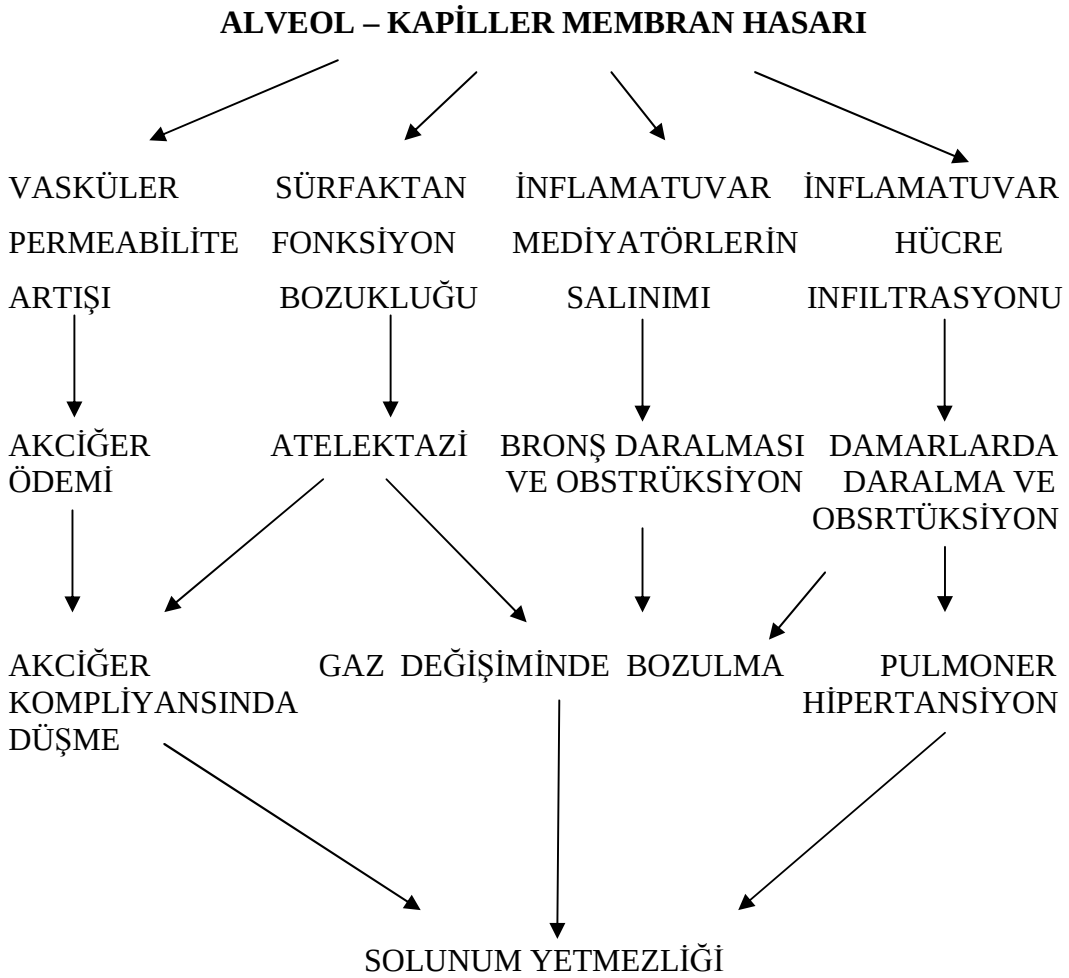
AK daki patolojik bulgular travmanın ağırlığına ve alveolokapiller hasarın dercesine bağlıdır. Travmanın ilk anında merkezi kanama odağını takiben birkaç saat sonra kanamanın etrafında ödem oluşmaya başlar. Hafif yaralanmalarda intraalveoler hemoraji ve interstisyel odem görülür. Ağır yaralanmalarda alveoler yırtıklar oluşur, ödem ve kanama daha yaygındır. İlk günün sonunda alveollerin normal yapısı bozulur yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Bu nedenle kontüzyona maruz kalmış akciğer parankiminin oksijenasyonu normal bölgelere göre daha bozulmuş durumdadır. Azalmış surfaktan, artmış mukus, artmış kapiller geçirgenlik ve bronş içinin kan ve ödem sıvısı ile dolması komşu akciğer alanlarında konsolidasyon ve atelektazi gelişimine neden olur (29,30). Kontüzyonlu akciğer kısmında dokunun ve hava yollarının ağırlığı, arter direnci artmıştır. Buna karşılık kompliance, surfaktan miktarı ve kan akımı azalmıştır.

Akciğer compliance'sinin azalması ile birlikte pulmoner vasküler direncin artışı ve alveolararteryel oksijen farkı pulmoner hasarın kapsamı konusunda değerli göstergelerdir (29).

Yaralanma sırasında dokularda oluşan hipovolemi, arteriyel tromboz veya direkt arter hasarı yüzünden nekroz gelişebilir. Nekrozdaki kan akımının restorasyonu bu süreci tersine çevirebilir. Ancak reperfüzyon sırasında oksijen radikallerinin oluşması nedeni ile genellikle hasar ağırlaşır. Reperfüzyonun hemen ardından hücresel hasar görülmeye başlar. İskemiye bağlı hücresel hasar sonrası oluşan SOR, reperfüzyon sırasında hücreler için daha yüksek oranda toksik olmaktadır. (8, 9, 17). Buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve membran hasarı gelişir (20).

Günler içinde pulmoner kontüzyonda artma olabileceği gibi stabil kalabilir veya geriler (29). Major göğüs travması geçiren tüm hastalarda alveolokapiller gaz değişimi ve arter hipoksisi meydana gelir. Pulmoner kapiller basınç, vasküler

basıncı aşarsa intrapulmoner şant gelişir (27). Buna bağlı olarak gaz değişim mekanizmasında bozukluğun artması sonucu hipoksemi daha belirgin leşir. Hasarlanan alanda solunum yaklaşık %44 oranında azalır. Hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon gelişir ve vazokostriksiyon derecesi hasarlı akciğer alanı ile doğru orantılıdır. Yaralanmadan 24–48 saat sonra olaylara atelektazi ve inflamasyonda katılmasıyla hipoksemi daha belirgin hale gelir (31).



Şekil 2. Alveolokapiller membran hasarı ve solunum yetmezliği

2.2.1. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA KLİNİK

Toraks yaralanmaları solunum ve dolaşım gibi vital organ veya sistemlerin travması olması nedeni ile resüsitasyon gerektirecek bir durum olarak karşımıza çıkabilir. Kontüzyonlu hastalarda solunum sıkıntısı, solunum sayısında artış, aspirasyon, hemoptizi, siyanoz ve hipotansiyon sık görülür. İlk yapılması gereken

solunum yeterliliğinin tespiti. Ayrıntılı değerlendirme için genellikle zaman yoktur. Fizik muayene açıklayıcı olmayabilir buna rağmen şiddetli kontüzyon durumlarında raller ve solunum seslerinde azalma görülebilir. Solunum seslerinin olmaması pnomotoraks ya da hemotoraksı gösterebilir.

Solunum kontrolü ile eş zamanlı olarak hemodinami değerlendirilmelidir. Arteriyel tansiyon, nabız sayısı ve cilt rengi yol gösterici olabilir. Hayatı tehdit edici durumlar akılda bulundurulmalı ve her toraks travmalı hastada aranmalıdır (7).

Pulmoner kontüzyonlu hastalar hızlı bir şekilde kritik hale gelebilirler. Bu hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Akut akciğer hasarı künt toraks travmalarının %30-75' inde görülen yaygın klinik bir tablodur (22). Bu hastalarda akut respratuvar distres sendromu (ARDS) görülebilmektedir. Künt toraks travması sonrası ARDS gelişen hastalarda akut akciğer hasarı mevcuttur, ancak akut akciğer hasarı gelişen hastalarda ARDS görülmeyebilir. Pepe PE ve ark. çalışmasında akut akciğer hasarı mevcut hastaların %38'inde ARDS geliştiği bildirilmiştir (23). İzole toraks yaralanmalarının %17'sinde ARDS görülür bu gruptaki ölüm oranı %11'dir, diğer sistem yaralanmalarının eklenmesi ile ARDS oranı %78'e, ölüm oranı %25'e yükselir (7). Akciğer kontüzyonu pulmoner emboli ve pnomoni için predispozan etken olabilmektedir (6).

2.2.2. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA RADYOLOJİ

Toraks patolojisi düşünülen hastalarda ilk görüntüleme yöntemi X-ray grafidir. Bununla birlikte acil travma hastalarında genellikle yatarak alınan X-ray grafileri patolojilerin gösterilmesinde duyarlı olsalarda özgüllükleri oldukça düşüktür

X-ray grafi, eş zamanlı çekilen toraks BT ile karşılaştırıldığında olguların %60'ında akciğer kontüzyonunu göstermeyebilir. Toraks BT ile görünen akciğer kontüzyonu alanı X-ray grafide görülebilen alanın sıklıkla iki ile üç katı büyüklüğündedir (31,32). Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) toraks travması

geçiren hastalarda, mediastinal organ yaralanması, akciğer parankimi, hava yolları, vasküler yaralanmalar, göğüs duvarı ve diyafragma yaralanmalarını değerlendirmede oldukça faydalıdır.

Toraks BT toraks yaralanmalarını saptamakta yüksek sensitif olup akciğerkontüzyonu, pnömotoraks ve hemotoraksın saptanmasında X-ray grafiye üstündür (37,38).

Akciğer kontüzyonu mevcut hastada, X-ray görüntülemeye radyolojik bulguların görünmesi 24 saate kadar gecikebilir. Başlangıçta çekilen akciğer grafileri normal olsa da, ilerleyen saatlerde çekilen grafilerde konsolidasyon ve infiltrasyon alanları gelişebilir. Tam rezolüsyon kontüzyonun büyüklüğüne göre birkaç gün ile birkaç hafta arasında oluşur. Lezyonda rezolüsyon gecikmesi hematom, yırtılma ve enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığını düşündürür. Lezyonlar ya yaygın ve iki taraflı ya da yerel nodüler olurlar (26, 29).

Grafilerde tek ya da multipl tarzda, yamalı bir görünümü olan alveolar infiltrasyonlar görülebilir. Bunlar birleşerek homojen infiltrasyonları oluşturabilir. Bu homojen infiltrasyonlar bir lobu ya da bütün bir akciğeri tutabilirler. Ayrıca interlober septaya ve peribronşiyal boşluklara kanama nedeniyle perihiler infiltrasyonlar da görülebilir. Yama biçimindeki lezyonlar flu ve kenarları siliktir. Lezyonun çevresindeki kanın zamanla absorbe olması ile görüntü daha keskin kenarlı olur (26). Eğer travmadan sonraki 48 saat içinde akciğer kontüzyonu radyolojik olarak ilerliyorsa aspirasyon, bakteriyel pnömoni, akut respratuvar distres sendromu olasılıkları akla gelmelidir (17). Yaralanmadan sonraki 6 saatte genellikle intrapulmoner kanama en üst düzeye ulaşır.

Sonuç olarak travma hastalarında ilk seçilecek radyolojik inceleme X-ray grafidir ancak travma hastalarında genellikle yatarak alınan X-ray grafileri patolojilerin gösterilmesinde duyarlı olsalarda özgüllükleri oldukça düşüktür. Travma hastalarındaki akciğer patolojisini göstermekte toraks BT nin %30-60 oranında daha üstün olduğu gösterilmiştir (24,30).

2.2.3. AKCİĞER KONTÜZYONUNDADA HÜCRESEL VE MOLEKÜLER YANIT

Potansiyel inflamatuvar mediatörler olan makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler (PMNL) künt göğüs travmasını takiben aktive olurlar. Böylece progresif yıkım kaskadı devreye girer. Aktive olan PMNL ve makrofajlardan salınan sitokinler, reaktif oksijen metabolitleri ve proteolitik enzimler, alveolo-kapiller membran permeabilitesinde artışa ve mikrovasküler kaçağa neden olur. Ayrıca alveolar ödem sıvısı, proteolitik ve lipolitik enzimler ile reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasına yol açar (43).

PMNL infiltrasyon miktarı ile oluşan hemoraji miktarı korelasyon göstermektedir. Histamin, plazma proteazları, bradikinin, prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör, SOR ve serotonin gibi inflamasyon medyatörleri yaralanmış lezyon bölgesinde birikirler. İnflamatuvar hücreler için kemotaktik olan bu maddeler doku yaralanmasının hızla ilerlemesine neden olurlar(44). Toraks travmalı hastalar bu SOR'in oluşturacağı hasar riskine karşı koruyucu enzimatik mekanizmaları devreye sokar.

2.2.4. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Akciğer kontüzyonu geçiren hastalar monitörize edilmelidir, çünkü bu hastalar hızla kritik hale gelebilir. PaO₂ 60 mmHg'nın üzerinde olacak şekilde O₂ verilmelidir.

Travma sonucu ağrı ve buna karşı metabolik yanıtlar hastanın solunum fonksiyonlarını daha da bozabilir, bu nedenle analjezi sağlanmalıdır. Analjezi, interkostal, intravenöz veya epidural olarak uygulanabilir. Solunum fizyoterapisi atelektazi gelişiminin önlenmesi solunum yollarının açıklığının sağlanması açısından oldukça önemli bir basamaktır. Mekanik ventilasyon gereksinimi doğabilir. Bu durumda barotravma riskini en aza indirmek için 5-7 ml/ kg / dak gibi küçük tidal volümler uygulanmalıdır. Hızlı volüm replasmanı tartışmalı olup,

sodyum içerikli sıvıların hızlı verilmesi ile kanama odakları etrafındaki ödemli alanların büyüdüğü gözlemlenmiştir. Bu gözleme inanan gruplar, hızlı sıvı replasmanının akciğer kontüzyonunu daha da kötüleştirdiğini iddia etmektedir. Aksine sıvı replasman miktarı ve hızı ile akciğer kontüzyonunun kötüleşmesi arasında bir ilişki olmadığına inananlar da vardır (17,18). Bu konu tam çözüme kavuşmamasına rağmen, kontüzyona uğrayan akciğerin, beyin dokusu gibi tuzlu solüsyonlarla aşırı yüklenmeye duyarlı olduğu bilinmektedir.

Kapiller permabilitenin azaltılması için onkotik basıncın desteklenmesini sağlamak için kolloid sıvılar, kristaloid sıvıların yanında verilmeli ayrıca hemoglobinin 10 mg/dl' nin üzerinde tutulması için tam kan verilmesi, büyük volüm replasmanlarında pulmoner arter basıncının takibi için kateterizasyonunun ve idrar çıkışının sağlanması gerekir. Hasta enfeksiyon açısından yakın takipte tutulup uygun örneklemelerle uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Akciğer kontüzyonu tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı yıllardır tartışmalıdır. Etki mekanizması tam olarak henüz kesinlik kazanmasada yapılan deneysel çalışmalarda kortikosteroidlerin konağın inflamatuvar mediyatörlerini inhibe ettiği böylece morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği yönünde bilgiler mevcuttur (43). Ama genel görüş teorik avantajının, makrofaj fonksiyonlarını bozucu etkisi yanında çok az olması nedeni ile sınırlı endikasyonda kullanılmaktadır (7).

2.3. AKUT AKCİĞER HASARI KOMPLİKASYONLARI

2.3.1. AKUT AKCİĞER HASARI (ACUTE LUNG INJURY -ALI)/ AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU

ALI ve ARDS, predispozan nedenlerin varlığında akut olarak başlayan inatçı hipoksemiye ve akciğer grafisinde non kardiyojenik pulmoner ödeme bağlı bilateral diffüz infiltratlara neden olan ve akciğerlerin kompliansını önemli

ölçüde azaltan difüz alveolar hasarla karakterize bir akut akciğer hasarı (acut lung injury: ALI) olarakta tanımlanabilir.

Akut akciğer hasarı ya doğrudan akciğer hasarına bağlı olarak ya da dolaylı olarak vücudun başka bir bölgesindeki inflamasyon veya hasara bağlı olarak akciğerlerde diffüz alveolar hasar gelişmesi ile karakterize bir inflamatuvar pulmoner yanıttır. ALI 'nin en ağır formu olan ARDS genellikle akciğerlerin agresif fibrozisine eşlik eden yaygın inflamatuvar değişiklikleri ile karakterize bir sendromdur (69).

ARDS, ilk 1967 yılında Ashbaugh ve Petyy tarafından tanımlandı (46). Ashbaugh, ARDS'i, bebeklerde görülen hiyalin zar hastalığındakine benzer şekilde gelişen ağır solunum yetmezliği sendromu olarak tanımladı. 1987 yılından sonra, ağır solunum yetmezliği sendromu yerine, yetişkin sıkıntılı solunum sendromu (Adult Respiratuar Distress Sendromu, ARDS) tanımlamasının daha uygun bir tanımlama olacağı kabul edildi (47).

En son olarak 1994 yılında Acute Respiratory Distress syndrome adını aldı. 1994 yılındaki Kuzey Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı'nda ARDS ve ALI için tanı kriterleri belirlenmiş ve ARDS; ALI'nin en ağır formu olarak kabul edilmiştir (Tablo II)(48). Künt toraks travması sonrası gelişen tüm ARDS'li hastalarda ALI mevcuttur, ancak ALI'li hastalarda ARDS gelişmeyebilir.

Yapılan bir çalışmada ALI nedeniyle takip edilen hastaların %38'inde ARDS geliştiği görülmüştür (49). Bu hastalarda ARDS açısından en tehlikeli zaman yaralanmadan sonraki ilk 24-72 saattir.

ARDS, ALI'nin en ileri safhasıdır. ALI'de; akciğerde, ekspiryum sonu hacminde azalma, interselüler ödem, hava yolu basınçlarında artış ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemi mevcuttur. ARDS'de ise bunlara ek olarak, sitokin, monosit-makrofaj, kompleman, koagülasyon-fibrinoliz sistemlerinin uyarılması ve nötrofil yığılması da mevcuttur.

Travma sonrası gelişen ARDS; sepsise bağı gelişen ARDS'den sonra ikinci sıklıkta görölüp, yapılan çeşitli çalışmalarda %12-39 arası değerler rapor edilmiştir (50). Erken ARDS (ARDS'nin ilk 48 saati), genellikle hemorajik şok ve kapiller damarlardan sızıntı 14 ile birlikte görölür. Geç ARDS (ilk 48 saatten sonraki dönem) ise genellikle pnömoni ve çoklu organ yetmezliği ile beraber görölür.

Tablo II. ALI ve ARDS için Tanı Kriterleri

	Zaman	Oksijenizasyon	Göğüs grafisi	Pulmoner arter wedge basıncı
ALI	Akut başlangıç	PaO ₂ / FiO ₂ < 300 mmHg (PEEP düzeyi ne olursa olsun)	Bilateral infiltrasyonlar	≤ 18 mmHg ölçülmesi veya sol atriyal hipertansiyon klinik bulguları olmaması
ARDS	Akut başlangıç	PaO ₂ /FiO ₂ <200 mmHg (PEEP düzey ne olursa olsun)	Bilateral infiltrasyonlar	≤ 18 mmHg ölçülmesi veya sol atriyal hipertansiyon klinik bulguları olmaması

ALI: Akut akciğer hasarı, ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı, PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijebasıncı, FiO₂: Fraksiyone inspire edilen oksijen,solunan havadaki oksijen oranı

2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

ARDS ile ilgili olarak farklı kliniklerce farklı çalışmalar yapılmıştır. Argus ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları araştırmada, ABD’de ARDS sıklığını %00 5,07 - 6,43 olarak tespit etmişlerdir (51). Künt toraks travmalı hastaların % 50-60’ında ALI görülmektedir(52).

Multitravmalı hastalarda sadece ALI’ye bağlı ölüm oranını tanımlamak zordur ancak literatürde genellikle %10-25 arası değerler rapor edilmiştir (53). Reynoldsve ark. 1998’de yayınlanan çalışmalarında 4 yıl boyunca 5.000.000 kişide %0,03 - %0,052 arasında ARDS vakası bildirmişlerdir (54).

2.3.3 RİSK FAKTÖRLERİ

ALI / ARDS ile ilişkili çok çeşitli klinik risk faktörleri bildirilmiş olup, yaptıkları akciğer hasarına göre direkt ve indirekt pulmoner etkilenmeler diye 2 gruba ayrılırlar (Tablo III) (56,57).

Gastrik aspirasyon veya toksik gaz inhalasyonu gibi direkt akciğer hasarı yapan sebepler doğrudan akciğer epitelinde hasara neden olurken, indirekt akciğer hasarı, akciğerde inflamatuvar mediyatörlerin akut olarak inflamatuvar cevabı aktive etmesi nedeniyle oluşur (58) .

ALI / ARDS' ye en fazla neden olan risk faktörü sepsistir (%41,2). Risk faktörlerinden; majör travma (%25,5) ve gastrik içerik aspirasyonu (%22) ARDS' ye en sık yol açan diğer nedenlerdir. Ayrıca ileri yaş, sigara kullanımı, kronik alkol kullanımı, kronik akciğer hastalıkları ARDS riskini artıran diğer sebeplerdir (59,60).

Tablo III. ARDS'nin Risk Faktörleri

A-Direkt (Primer) Akciğer hasarı
1. İnhalasyon ve aspirasyon: Duman, toksik kimyasal maddeler, gastrik asit, oksijen toksisitesi 2. İlaçlar ve kimyasal maddeler: Paraquat, eroin, salisilatlar, bleomycin, amiodaron, etylen g 3. Diffüz pulmoner infeksiyonlar: Viral, riketsiyal, bakteriyel, fungal, tüberküloz-milier tüber 4. Pulmoner emboli: Yağ, amnion sıvı, hava 5. Diğer: Akciğer kontüzyonu, radyolojik kontrast madde, torasik radyasyon
B- İndirekt (Sekonder) Akciğer hasarı
Sepsis Majör multisistem travması Dissemine intravasküler koagülasyon Akut pankreatit Kardiyopulmoner bypass sonrası Nörojenik pulmoner ödem (kafa travması, subaraknoid kanama) Hemodializ Üremi Yanıklar Gebelik komplikasyonları; eklampsi, ölü fetus sendromu, amniyotik sıvı embolisi, tokolitik a Reperfüzyon hasarı Masif transfüzyon Yüksek irtifa Hipertermi Orak hücre krizi Hipovolemik şok

2.3.4 FİZYOPATOLOJİ

Akut solunum sıkıntısı sendromunun patogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Etyoloji ister pulmoner olsun, ister ekstrapulmoner olsun, akciğerde oluşan patofizyolojik değişiklikler farklılık göstermez. ALI / ARDS de patofizyolojide rol oynayan önemli faktörlerden biri agresif inflamatuvar reaksiyon ve bunu düzeltmeye yönelik onarım yanıtıdır. ALI / ARDS histopatolojik olarak diffüz alveolar hasar ile karakterizedir (61,62).

ALI oluşumundaki üç temel sebep ;

1-) Spalling etkisi: Travma nedenine bağlı olarak alveolokapiller membran hasarı oluşur ve buna bağlı gaz değişimi bozulur. Bu olumsuz etki, derin şok dalgalarının okyanus yüzeyine ulaşması şeklinde olur.

2-) İntertial (hareketsizlik) etkisi: Çarpan dalganın yavaş etkisi ile alveollerin hasar görmesidir.

3-) İmplosion (patlama) etkisi: Alveoldeki aşırı gerilme ve yırtılmalar sonucu meydana gelir.

Ancak histopatolojik tablo bu progresif olarak değişiklik göstermekte ve net olarak birbirinden tam ayrılamayacak üç fazdan geçmektedir bunlar, inflamatuvar veya eksudatif faz, proliferatif faz ve fibrotik faz. Histopatolojik değişiklikler akut hasarı başlatan nedene, pnomoninin eklenip eklenmemesine, ventilatör tedavisi uygulanıyorsa onun potansiyel etkilerine göre değişiklikler gösterebilmektedir.

Eksüdatif faz (Faz 1): 24-72. saatlerde görülür.

Alveolo-kapiller membrandaki bütünlüğün bozulmasına bağlı olan pulmoner vasküler basıncın normal oluşuna rağmen proteinden zengin sıvının, hücrelerin ,koagülasyon faktörlerinin, inflamatuvar mediatörlerin interstisyuma ve alveoler alana dolmasıyla karakterizedir.

Proliferatif faz (Faz 2): 5-10. günlerde oluşur. Tip 2 hücre hiperplazisi, eksüdanın organizasyonu ve fibrozis ile karakterizedir. Fibroblast göçü,

interstisiyel kollajen oluşumu, artmış ölü boşluk, azalmış komplians, artmış pulmoner vasküler rezistans görülür.

Fibrotik faz (Faz 3): 10-14. günlerde oluşur. Aşırı kollajen ve ekstraselüler matris materyali birikmesi ile karakterizedir .Akciğer destrüksiyonu, amfizematöz değişiklikler, fibrozis, pulmoner vasküler daralma, kronik akciğer hastalığı olarak çıkar (63).

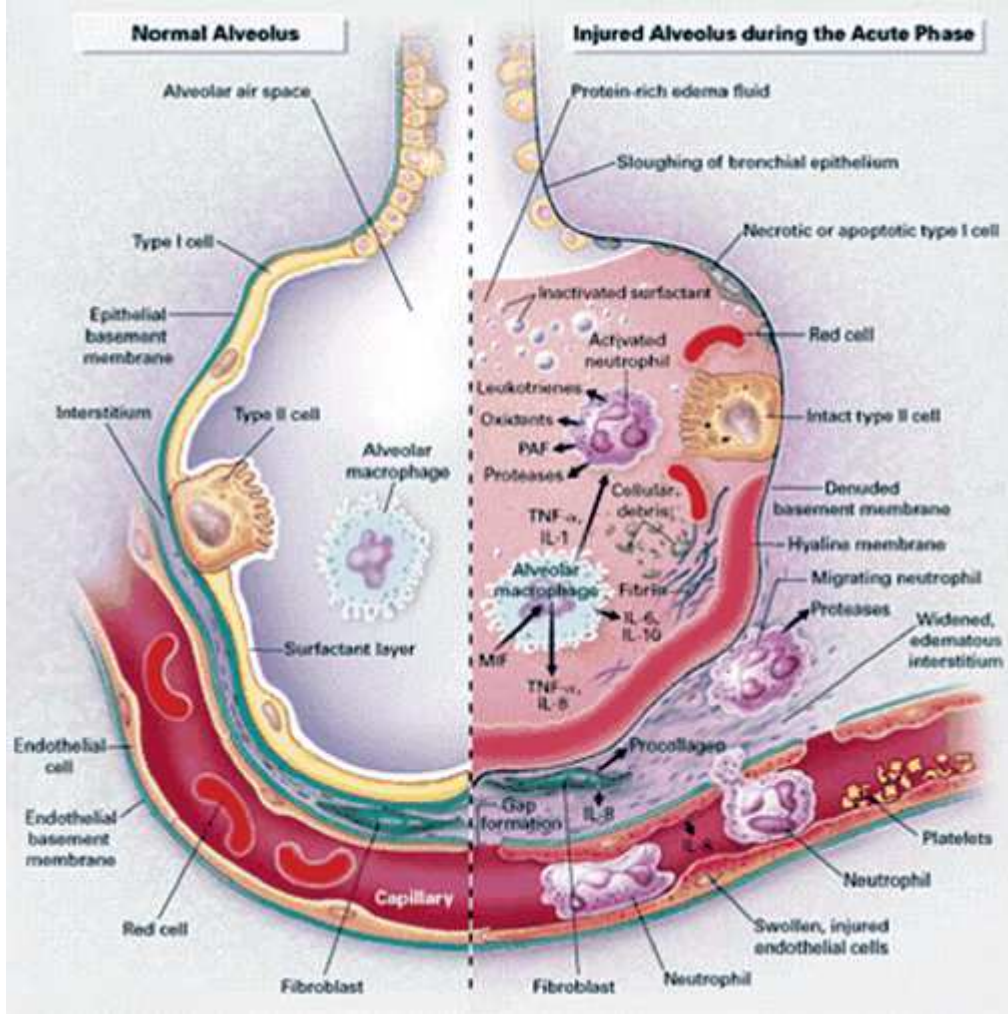
Inflamatuvar cevabın oluşumundaki ana faktör olan nötrofiller inflamasyonun başlaması ile birlikte artar. Kompleman sisteminin stimülasyonu ve makrofajlarca salınan mediatörler nötrofil aktivasyonunu stimule eder. (64).

Bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofiller ve nötrofil ürünlerinin belirgin birikimi erken dönemde tespit edilir (63, 64, 65). Inflamasyonda makrofajlar, monositler, trombositler de aktive olarak yer alırlar. Trombositlerden salınan mediatörler endotel hasarının artmasına neden olurlar (64).

TNF alfa ve IL-1 en erken salınan mediatörlerdir. TNF alfa monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından yapılır. Nötrofillerden proteazların ve oksijen radikallerinin salınımını artırır. Kapiller endotel üzerine direkt etkileri ile permabilitiyi artırır, hipotalamik etkisi ile vücut ısını artırır. IL-1 monosit, makrofaj ve epitel hücrelerinde yapılır. Proinflamatuvar yanıtı tetikler, nötrofil aktivasyonunu ve endotelle ilişkisini artırır (66). Proinflamatuvar süreçte doku hasarının oluşumunda serbest radikallerde önemli rol oynarlar. DNA, protein ve lipid peroksidasyonuna yol açarlar. ARDS’li hastalarda antioksidan düzeyleri azalmıştır (65,67).

Özetle patogenez alveolo-kapiller membrandaki bütünlüğün bozulması proteinden zengin sıvının, hücrelerin, koagülasyon faktörlerinin, inflamatuvar mediatörlerin interstisyuma ve alveoler alana dolması ekstravasküler akciğer sıvısının artmasıdır (61,62)

Şekil 3. ALI / ARDS’deki (Sağ) Akut Fazdaki Alveol Hasarı



Endo / epitelyal hasar, tip 1 alveolar hücre hasarı, kapiller konjesyon, interstisiyal / alveoler ödem, hemoraji, protein birikimi, sürfaktan kaybı, atelektazi, hiyalin membran oluşumu, inflamatuvar hücre göçü, artmış protein kaçağı

2.3.5. KLİNİK

Genellikle akut ve ağır hastalığa işaret eden bir klinik tablo söz konusudur. Altta yatan hastalığa ait bulgulara ilaveten tabloya ağır akciğer hasarı ve diğer organ yetmezliği eşlik eder. Hastalık genellikle 12-48 saatte gelişir, nadiren 5 günü bulabilir. Klinik tablo yetmezlikteki organ sayısına ve hastalığın şiddetine göre değişir. Derin hipoksemi, nefes darlığı, takipne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı ile seyreden ağır solunum sıkıntısı anksiyete ve ajitasyon klinik tabloya hakimdir.

Hemoptizi, vakaların %50'nden fazlasında görülür. Dispne ve hipoksi ise ancak geniş akciğer hasarında görülür. Bölgesel akciğer hasarında klinikte, hipoksemi, hiperkapni ve solunum işinin artması şeklinde karşımıza çıkar. Fizik muayenede hastalarda siyanoz, takipne, ral, ronküs, vizing ve bazı vakalarda hemoptizi saptanır.

Klinikte hipoksi ve ventilasyon bozukluğu 24-48 saat içinde belirgin hale gelir (68). Bunun yanında altta yatan pankreatit, sepsis gibi hastalıklara bağlı karın ağrısı, şok, oligüri, anüri, disemine intravasküler koagülasyon gibi bulgular saptanabilir. Laboratuvar bulguları karakteristik olmayıp altta yatan hastalığa bağlıdır ve ateş ve lökositoz sıklıkla vardır. Akciğer kompliyansının azalması ile, dispne ve hipoksemi belirginleşir. Hastada artmış şantlar ve düşük ventilasyon / perfüzyon oranlı alanlar nedeni ile gaz değişim anomalileri ortaya çıkar ve pulmoner vasküler tromboz, pulmoner ödem, subplevral enfarktüs ve pulmoner hipertansiyon oluşabilir. ARDS'de klinik diffüz alveoler hasar derecesine bağlıdır.

Proliferatif faza giren hastaların bazılarında iyileşme gözlenmez ve pulmoner fibrozis tam olarak ortadan kalkmaz, iyileşme döneminde ya da yoğun bakım ünitesinden çıkarıldıktan sonra kalıcı sorunlara yol açabilir. Bazı hastalarda ise bir yılda düzelme olabilir. Semptomlar ve radyolojik bulgulara düzelme genellikle ilk altı ayda gözlenir. Hem çocukluk hemde erişkin yaş grubunda hastaların %40'ından fazlasında tam iyileşme görülmektedir. En sık gözlenen semptom efor dispnesidir.

Öksürük, balgam ve hırıltılı solunum görülebilmektedir. ARDS'nin akut dönemdeki kalıcı alveolar kapiller yüzey kaybı nedeni ile akciğer difüzyon kapasitesi azalır.

Daha az sıklıkta olmakla beraber hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu hiperaktiviteside görülebilir. Egzersiz sırasında gelişen hipoksemi iyileşme döneminde görülebilir. İstirahat hipoksemisi seyrekdir. Azalmış akciğer hacimleri

iyileşme süreci ile beraber artar. Akciğer hacimlerinde saptanan hafif düşüklükler, minimal kalıcı restriktif anomalileri düşündürmelidir (71)

2.3.6. TANI

ALI tanımlamasında göz önüne alınan ölçüler şunlardır.

- 1-) Başlangıç: Ani
- 2-) Oksijenasyon: $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg
- 3-) X-ray grafi: Bilateral yaygın infiltrasyon
- 4-) Pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mmHg altında veya klinik olarak sol atrial hipertansiyon bulguları olmaması.

ARDS tanımlanmasında göz önüne alınan ölçütler şunlardır.

- 1-) Başlangıç: Ani
- 2-) Oksijenasyon: $PaO_2 / FiO_2 < 200$ mmHg
- 3-) X-ray grafi: Bilateral yaygın infiltrasyon
- 4-) Pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mmHg altında veya klinik olarak sol atrial hipertansiyon bulguları olmaması.

Akut solunum sıkıntısı sendromu tanımının yapılması, şiddetinin belirlenmesi, çalışmalarda karşılaştırmalar yapılabilmesi için bir çok ARDS skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri içinde en kabul gören ve yaygın kullanılan Murrey ve Matthy'nin 1988'de tarif ettikleri Lung Injury Score (LIS)'dir (Tablo IV) (70).

Tablo IV. Akut akciğer hasarı skorlaması

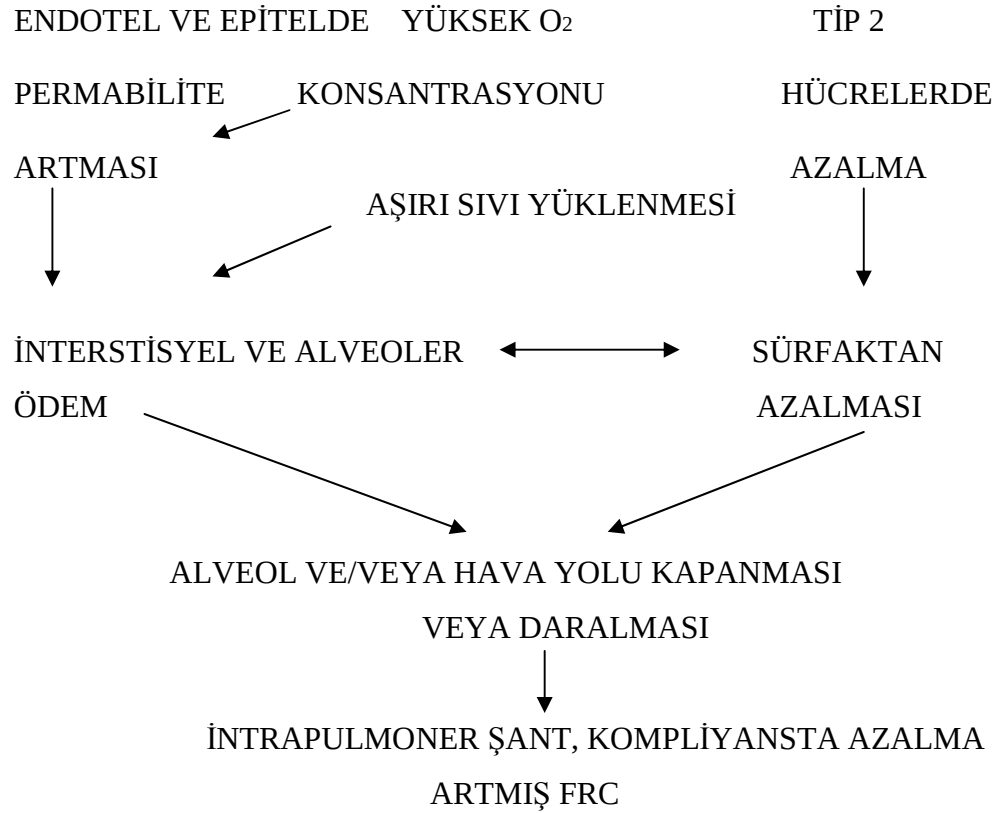
Parametreler	Skor
1. Akciğer grafisi	

İnfiltrasyon yok	0
1/4 infiltrasyon	1
2/4 infiltrasyon	2
3/4 infiltrasyon	3
4/4 infiltrasyon	4
2. Hipoksemi : PaO_2 / FiO_2	
> 300	0
225-299	1
175-224	2
100-174	3
< 100	4
3. PEEP (cmH ₂ O)	
< 5	0
6-8	1
9-11	2
12-14	3
> 15	4
4. Akciğer kompliyansı (ml/H ₂ O)	
> 80	0
60-79	1
40-59	2
20-39	3
< 19	4

Toplam Puan / 4:0 puan hasar yok, 0.1-2.5 puan ALI, > 2.5 puan ARDS

ALVEOLOKAPİLLER MEMRAN HASARI





Şekil 4. ARDS de patofizyoloji

2.3.7 RADYOLOJİK BULGULAR

Akciğer grafisinde yaygın bilateral infiltrasyon görülür (Kardiyomegali, vasküler yapılarda artış, konjestif kalp yetmezliğinin diğer bulguları olmaksızın). X-ray grafi ARDS'nin erken dönemlerinde normal olabilir. Hastalığın hızlı seyri nedeniyle ilk 12-24 saat içinde bilateral puslu simetrik homojen opasiteler hava bronkogramları ile beraber görülebilir. Bu görünüm, proteinöz ve hemorajik ödem sıvısının alveol girişini yansıtır. Heterojen rediküler opasitelerde ortaya çıkabilir. Pulmoner damarların keskin sınırlarını kaybettiği görülebilir.

Kardiojenik pulmoner ödemden farklı olarak, ARDS'de görülen pulmoner ödemde kardiyomegali veya plevral efüzyon genellikle görülmemektedir.

Bilgisayarlı tomografide, diffüz infiltrasyonun yanısıra akciğerlerde yaygın yama tarzında lobar veya bölgesel infiltrasyonlar gözlenmiştir. Parankim dokuda

büyük ve küçük kistlerin oluşturduğu İsviçre peyniri görünümü saptanabilir ve bu hastalarda ölüm oranı çok daha yüksek bulunmuştur. Erken dönemlerde opasiteler ve periferde dağılmış homojen konsolidasyonlar görülür. Akciğer ödeminde doku ağırlığı artar bunun sonucunda üst loblardan alt loblara doğru kompresyon meydana gelir. Genellikle üst loblarda iyi havalanmış akciğer alanları görülürken alt loblarda pasif kollapsa bağlı opak alanlar ve atelektaziler gözlenir. İntestisyel ödeme gösteren heterojen opasiteler ve bül yapıları da görülebilmektedir (71).

2.3.8 TEDAVİ

ALI'nin tedavisinde güncel yaklaşım destekleyici tedavi şeklindedir. Bunun dışında herhangi bir problemi olmayan vakalar genellikle 48-72 saat içinde iyileşmeye başlar ve yaklaşık 1 hafta içinde iyileşme tamamlanır (72). ALI'de ciddi hipoksemi görülebilir.

ALI tedavisinde sıvı tipi ve miktarı ile ilgili bir fikir birliği halen mevcut değildir. Ancak hastaya 0,5/kg/saat idrar çıkışı sağlayacak kadar sıvı verilmelidir. ALI'deki akciğer ödemi azaltmaya yönelik hastaya ne tür sıvı verileceğiyle ilgili iddialı bir tedavi şekli henüz tespit edilememiştir (73).

ALI nedeniyle takip edilen hastalarda pnömoni gelişmemesi için nazotrakeal aspirasyon, solunum fizyoterapisi, ağrı kontrolü ve endikasyonu varsa ventilasyon desteği önerilmektedir. Normal yollarla balgam çıkarabilen künt toraks travmalı hastalarda atelektazi en aza iner ve pnömoni gelişme riski azalır.

ALI nedeni ile takip edilen hastalarda verilen furosemid pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven dencini azaltır böylece pulmoner kapiller hidrostatik basınç düşer, pulmoner kapiller sıvı filtrasyonu azalır, intraselüler mesafedeki sıvı azalır. Tüm bunlara bağlı olarak akciğer görevini yapmaya başlar. Furosemidin tüm bu etkileri diüretik etkisinden bağımsız olarak gerçekleşir. Ayrıca diüretik etkiside tablonun iyileşmesine destek verir (74,75).

ARDS'de tedavi yaklaşımlarının büyük bir bölümü henüz deney aşamasındadır. Spesifik bir tedavi henüz mevcut değildir.

Spesifik tedavi, sendroma yol açan eksojen ajanların veya endojen medyatörlere yönelik farmakolojik tedaviden, nonspesifik tedavi ise ARDS ve eşlik eden MODS ve sepsiste kullanılan çeşitli nonfarmakolojik destekleyici tedavi modellerinden oluşur. Destekleyici tedavinin en önemlileri, ventilatuar ve hemodinamik desteğin sağlanması, doku oksijenasyonunun devam ettirilmesi, akciğer ödeminin azaltılması, enfeksiyonun önlenmesi, barotravma, volutravma, atelettazi, biyotravma ve oksijen toksisitesi gibi iyatrojenik akciğer hasarından kaçınılması, entübasyon ve vasküler kateterizasyon komplikasyonlarının önüne geçilmesi, sıvı-elektrolit dengesizliği, kardiyak aritmiler, pulmoner embolizm, gastrointestinal sistem komplikasyonların ve malnütrisyondun önlenmesini içerir (76)

Tedavinin köşe taşlarından biri oksijen tedavisi olup amaç hipokseminin önlenmesidir. Temel tedavi metodu mekanik ventilasyon olmasına rağmen pulmoner ve sistemik enfeksiyonlar oksijen toksisitesi ventilatör kökenli akciğer hasarı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

ARDS nin başlangıcında PaO₂ yi 55 mm Hg üzerine çıkarmak için nazal kateter veya maske ile oksijen uygulanabilir. Ancak ağır ARDS de hasta entübe edilerek MV ye başlanır.

PEEP FiO₂ nin toksik konsantrasyonun altına düşürülmesi kapalı akciğer ünitelerinin tekrara açılması ve bu nedenle de gaz mekanik ventilasyona başlamak için klasikleşmiş endikasyonlara bakıldığı zaman bunların zaten ALI/ARDS' yi kapsadığı görülecektir. Dolayısıyla ALI/ARDS tanısı konduğu zaman mekanik ventilasyon endikasyonu doğacaktır. Bu uygulamadaki amaç gaz değişiminin düzeltilmesi ve solunum sıkıntısının giderilmesidir.

Mekanik ventilasyonda amaç, (77, 78)

1. Vital organlara yeterli miktarda oksijen taşınması, solunum yükünü ortadan kaldırarak karbondioksit (CO₂) atılımının kolaylaştırılması,
2. Oksijen toksisitesinin engellenmesi amacıyla FiO₂'nin en kısa zamanda 0,6'nın altına düşürülmesi,
3. PEEP ve recruitment manevraları ile kollabe alveollerinin açılmasını sağlamak,
4. Hava yolu basınçlarını kontrol altına alınması,
5. Atelektazi oluşumunun engellenmesidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, non-invaziv tekniklerin nazokomiyal pnömoni riskinin, ventilatöre bağlı akciğer hasarının ve sonuç olarak mortalitenin azaltılmasında önemli katkılarının olabileceğini öne sürmüştür (77, 81, 82, 83). Monitörizasyonun amacı uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliğinin ve gelişebilecek olumsuzlukların zamanında fark edilmesini sağlamaktır. Mekanik ventilasyonlu hastalarda gaz değişiminin, ventilatör performansının, solunum mekaniğinin ve hemodinamik değişimlerin izlenmesi hayati önem taşır.

Hastalarda gaz değişiminin en doğru göstergesi arter kan gazlarıdır. Ancak bu metod invaziv olup aralıklı olarak yapılabilir. Bunun yerine pulse oksimetreler kullanılmaya başlanmıştır(77,79).

Tedavide hastanın prone pozisyonunda tutulması tercih edilir.

Bunun nedenleri;

1. Fonksiyonel solunum kapasitesini artırır.
2. Perfüzyon dağılımını homojenize eder.
3. Postural drenajı sağlar.
4. Diyaframın hareketli bölgesini değiştirir.
5. Lenfatik akımı homojenize eder ve kolaylaştırır (77,80).

Steroidlerin kullanımı tartışmalıdır. Erken ARDS'de adjuvan tedavi olarak steroid kullanımı, eozinofili gösterilmemiş durumlarda minimal bir yarar sağlamış veya hiçbir yarar sağlamamıştır.

Başlangıçtan 5–10 gün sonrasına kadar olan proliferatif fazı kapsayan geç dönemde 1–2 mg/kg metilprednizolonun 6 saatte bir 5–7 gün boyunca uygulanması intertisiyel fibro-proliferasyon tedavisinde sitokin aktivasyonunu inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltır. Böylece mortalite belirgin derecede azalır. Bu tedaviye başlamadan önce kan, idrar, balgam ve bronkoalveoler lavaj kültürlerinin negatif olduğu gösterilmeli ya da gizli bir enfeksiyon varlığı dışlanmalıdır (84, 85, 86, 87).

İnhaler nitrik oksit ve sürfaktan replasman tedavisi, akciğerlerin iyi ventile olan segmentlerine selektif olarak dağılıp şant fraksiyonunu ve pulmoner ödemi azaltarak lokal vazodilatasyon oluşumuyla oksijenizasyonun artmasını sağlar. İn hale nitrik oksitin ventilatör yoluyla verilmesini takiben pulmoner kan akımının iyi ventile olan segmentlere dağılımını sağlar. Böylece ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin neden olduğu hipokseminin düzeltilmesinin yanı sıra bazı olgularda pulmoner hipertansiyonu da azaltır. Ayrıca inhale nitrik oksit hemen hemoglobin tarafından bağlanarak inaktive edildiği için sistemik yan etki göstermez (87, 84, 88, 89, 90, 91, 92).

Sıvı tedavisi yapılırken intravasküler hacmi, yeterli kardiyak output ve arteriyel basıncı sağlayacak düzeyde tutmak amaçlanmalıdır. Tedavi sırasında pulmoner ödemin artmamasına dikkat edilmelidir.

Retrospektif çalışmalarda verilen sıvının düşük miktarda tutulmasının daha iyi doku oksijenizasyonu sağladığı ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (93). Fazla sıvı vermekten sakınmalı ve gerekirse diüretiklerde tedaviye eklenmelidir. Fazla sıvıyı atmak ve inflamatuvar maddeleri vücuttan uzaklaştırmak için hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon uygulanabilir (94).

Hızlı sıvı infüzyonu, hasarlı doku yanındaki sağlıklı akciğer dokusuna zarar verebilir (95). Furosemid, doğrudan pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek

pulmoner ven direncini azaltır ve akciğer fonksiyonunu daha iyi yapar. Bu etkiler furosemidin diüretik etkisinden bağımsızdır (96).

Hastaya sıvı yüklenmesini engelleyecek ancak doku dolaşım bozukluğu yapmayacak en düşük volüm verilmelidir. Böylece akciğer kapiller basıncı azaltılıp zedelenmiş olan alveolokapiller memrandan sıvı kaçıışı önlenebilecektir. Künt toraks travması sonrası görülen ARDS’de gelişen pnomoni uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. ARDS’nin başlangıcı inflamasyon olduğu için akciğerdeki inflamasyon ve fibrozise yönelik tedavi uygulanmalıdır (97).

ARDS tedavisinde sürfaktan, kortikosteroidler, anti-IL-8, pentoksifilin, alveolar ödem çözücüler (beta-2 agonistler), alveol epitel bariyer onarıcıları (keratosit growth faktör, hepatosit growth faktör), prostaglandin agonist ve inhibitörleri (ketokanazol, tromboksan inhibitörleri v.b), inhale pulmoner vazodilatörler (PGE-1 ve PGE-2 gibi), immünoterapi, hidralazin, siklooksijenaz inhibitörleri, nitroprussid, NO, antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, vitamin A, prosistein, N asetil sistein, ürik asid, glutatyon, antiproteazlar v.s) denenmektedir (98). Gerekğinde yeterli mekanik ventilatör desteği ve yoğun akciğer temizliği pnomoniye önlemek için kullanılmalıdır. Bunların dışında hastalarda, solunum fizyoterapisi, hava yolunun daima açık tutulması ve ağrı kontrolü sağlanmalıdır.

Enteral beslenmeye erken başlanmalıdır. Böylece hem bağırsaklardaki villus atrofi önlenir hemde bakteri ve toksik maddelerin geçişi azaltılır. ALI/ARDS’de bağışıklık sistemi baskılandığından hastalara bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir ki, bu antioksidanlar, glutamin, vitamin A, vitamin C, arginin, beta-karoten, nükleotitler, selenyum ve taurin gibi öğeleri içermektedir (99).

2.4 OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA

Sağlıklı bir organizmada serbest radikallerin oluşum ve ortamda birikim hızı ile bunların antioksidanlar tarafından ortamdan kaldırılma ya da etkisizleştirme hızı bir denge içerisinde. Bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır.

Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmez. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. Dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile organizmanın yapı elemanları olan protein, lipit, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimler bozulup doku hasarı oluşur (100,101).

2.4.1. OKSİDATİF STRESİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

Oksidatif stresin, hastalıkların patogenezinde rolü anlaşıldıkça bu alandaki çalışmalar da yoğunlaşmıştır. Oksidatif stres çalışmalarında serbest radikallerin artışı veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği araştırılmaktadır. Bunun için plazma, serum, eritrosit, doku örnekleri gibi çeşitli materyallerde analiz yapmaya uygun yöntemler geliştirilmiştir. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdürler. Bu yüzden direkt olarak ölçülmeleri zordur.

Serbest radikal üretim artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin, ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır (102).

2.4.2. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Oksidatif stresin oluşumunu ve meydana getirdiğı hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri"olarak bilinirler (Tablo V) (103).

Organizmayı oksidatif strese karşı koruyan antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasar, hücre içi ve hücre dışı savunma mekanizmaları ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunmadan albumin, bilirubin, transferin, ürik asit, serulaplazmin gibi

çeşitli moleküller sorumlu iken hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler temel antioksidan savunmayı yapmaktadırlar.

Süperoksit dismutaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon reduktaz, katalaz ve sitokrom oksidaz bu enzimlere örnek olarak verilebilir. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu antioksidan enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (104).

Tablo V. Antioksidan Savunma Sistemlerinin Sınıflandırılması (103)

Enzimatik Antioksidanlar	Non-Enzimatik Antioksidanlar
1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	1- Vitamin C,
2. Katalaz (CAT)	Vitamin A, Vitamin
3.Selenyum bağımlı Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)	E
4. Glutatyon -S- Transferaz (GST)	2-
5. Glutatyon Redüktaz (GR)	Flavinoidler
6. Sitokrom Oksidaz (COX)	3- Melatonin
7. Glikoz -6-Fosfat Dehidrojenaz	4- Albümin
8. UDP-Glukronil Transferaz	5- Koenzim
9. Fosfoglukonat Dehidrojenaz	Q10
10. Epoksit Hidrolaz	6- Ürik asit
11. NADPH-Kinon Hidrolaz	7-
12. Sulfonil Transferaz	Haptoglobulin
	8- Sistein
	9-
	Seruloplazmin
	10-
	Transferrin ve
	Laktoferrin
	11- Ferritin
	12-
	Oksipurinol

	13- Bilirubin
	14- Mannitol
	15- Lipoik asit
	16- Hemopeksin

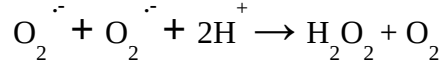
Antioksidan savunma sistemi başlıca 2 şekilde yürür:

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi;
 - Başlatıcı reaktif türevlerini uzaklaştırıcı etki,
 - Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki,
 - Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.
2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi;
 - Toplayıcı (scavenging) etki: Reaktif Oksijen Türlerini (ROT) etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme.
 - Bastırıcı (quencher) etki: ROT'leri ile etkileşip onlara bir proton ekleyip aktivite kaybına neden olma.
 - Onarıcı (repair) etki.
 - Zincir kırıcı (chain breaking) etki: ROT'lerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (104).

2.4.3. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD)

SOD aerobik hücrelerde oksidatif strese karşı temel savunma sistemi olarak bilinen bir metalloenzimdir. SOD'nin tüm çeşitleri süperoksitin dismutasyon reaksiyonunu katalizleyebilirler (112, 113, 114).

Süperoksit radikallerinin dismutasyonunu katalizleyen bu enzim ilk olarak inek eritrositlerinden saflaştırılmış ve daha sonraki çalışmalarda insan eritrositlerinde de tesbit edilmiştir.



Birçok deney sisteminde çalışılan bu enzimin ksantin-ksantin oksidaz deney sistemine eklendiğinde sitokrom c'nin indirgenmesini inhibe ettiği görülmüştür. Hemen hemen bütün canlılarda bulunan ve süperoksit gibi oldukça saldırgan bir radikalın etkisini ortadan kaldıran SOD'nin canlılarda önemli roller üstlendiği ve yaşamsal etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (115).

Bu yolla SOD oksijen toksisitesinden koruyucu sistemin en önemli ve ilk basamağında rol oynar. H₂O₂ toksik bir üründür. Oluşan H₂O₂, CAT ve GSH-Px tarafından oksijen ve suya parçalanmaktadır (105).

Bu enzimin insanda var olan iki farklı tipi olan Cu-Zn SOD ve Mn-SOD'dir. Bu enzim grubunun canlıda bulunduğu bölgeye göre değişiklik gösteren üç farklı izoformu tespit edilmistir. Eger enzim ekstrasellüler alanda bulunuyorsa ekstrasellüler SOD (ec-SOD), sitoplazmada bulunuyorsa sitoplazmik SOD (Cu, Zn-SOD) ve mitokondride bulunuyorsa mitokondrial SOD (Mn-SOD)'dur (111).

2.4.4. MALONDİALDEHİT (MDA)

Oksidatif stres ve serbest radikaller özellikle lipitlerde hasara neden olur. Yağ asitlerinin oksidasyonu reaktif bir radikal tarafından yağ asitlerinin metilen gruplarından bir hidrojen atomunun koparılması ile başlar. Karbon merkezli radikal oluşması ve daha sonra moleküler oksijenin bağlanması ile lipit hidroperoksitleri meydana gelir. Lipit hidroperoksitleri, lipit peroksidasyonunun erken aşamasını oluşturur. Lipit hidroperoksitlerinin yıkımı ile ise biyoaktif aldehytler oluşur. Bunlardan başlıcaları malondialdehit (MDA) ve hidroksialkenaller (örn. 4-OH-nonenal)'dir.

Malondialdehit (MDA) oksidatif hasarın sistemik dolaşımında düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstegesidir. Yaşlanma, koroner kalp hastalıkları ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta lipid peroksidasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, doku reaksiyon hızının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. MDA, reaktif oksijen ürünlerinin seviyesinin tespitinde kullanılan önemli bir göstergedir.

Plazma MDA konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanması sonucu oluşur. MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asidlere bağlanarak etkisini gösterir (141). MDA ya hücre düzeyinde metabolize edilir, ya da diffüze olarak diğer hücrelerde hasar yaratırlar. Aerobik bir ortamda gerek metabolizma reaksiyonları sırasında, gerekse dış etkenlere bağlı olarak meydana gelen oksijen kaynaklı radikaller, lipoproteinlerde ve hücre zarında bulunan lipitlerde (çoklu doymamış yağ asitleri, PUFA) oksidasyona neden olur.

MDA'nın aldehit gruplarıyla ile tiyobarbitürik asit arasındaki reaksiyon sonucu oluşan renkli ürün 545 nm'de absorbanı verir. Lipit hidroperoksitleri asidik ortamda Fe^{++} iyonunu, Fe^{+++} iyonuna oksitler. Fe^{+++} iyonunun xlenol orange ile reaksiyona girerek oluşturduğu renk de 560 nm dalga boyunda okunur.



III.DEKSAMETAZON

Deksametazon bir kortikosteroid turevidir. Şiddetli inflamatuvar patolojilerde kullanılan antienflamatuvar ve potent immunsupresif bir ajandır. Uzun dönem tedavilerde; farklı inflamatuvar durumların semptomlarını sık sık kontrol etmek gereklidir. Fibroblast ve makrofajların diferansiyasyonu ve proliferasyonu glukokortikoidler tarafından inhibe edilmektedir. Ayrıca birçok proinflamatuvar endotelial hücrelerin cevabını inhibe etmektedir. Steroidlerin uzun dönem tedavilerde terapatik yararlarına rağmen bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırmaktadır.

Deksametazon kortizondan daha kuvvetli bir türevidir..Deksametazon damar gecirgenliğini azaltır. Bu sayede oluşan pek çok ödemin özellikle beyin tümörlerinde meydana gelen ödemin tedavisinde kullanılır. Ayrıca deksametazonun kortikosteroid gibi antienflamatuvar ve immunosupresan özellikleri vardır. Kortikosteroidlerin pekçok yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu etkiler şunlardır (116, 117, 118, 119),

- Hücre membranının stabilizasyonu,
- Superoksit radikallerinin notralizasyonu,
- Lipit peroksidasyonunun sınırlandırılması,
- Hücre içi kalsiyum akışının azaltılması,
- Uyarıcı aminoasit salımının azaltılması,
- Doku ödeminin azaltılması,
- İnflamatuvar yanıtın azaltılması,
- Omurilik kan akımının artırılması.

Standart olarak damar içi ya da kas içi kullanılır. Bilinen yan etkileri, bir glukokortikosteroid olduğu için vucutta glikoz sentezini tetikler, kilo aldırması, intraokuler basıncı arttırması (glokoma neden olabilir), mideyi hassaslaştırması sonucu ülserleşme ihtimalini arttırması ve bağışıklık sistemini bastırmasıdır. Daha birçok yan etkisi olsa da gerek yaralanma tedavisinde gerek de onkolojik vakalarda ödemlerin tedavisinde kullanılması açısından önemli bir ajandır.

IV. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için Ankara Numune EAH Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındı (Protokol No: 2010/18). 61 adet Sprague Dawley cinsi, 300-400gr ağırlığında, sağlıklı erkek ratlar, Saki Yenilli Deney Hayvanları laboratuvarından temin edildi. Ratlar deney öncesi tel kafeslerde 12 saat gece, 12 saat gündüz sirkadiyen ritimde, ortam sıcaklığı 20-26°C olacak şekilde, 10 gün süre ile tutuldular ve gözlemlendiler. Deneyden 12 saat önce, su hariç beslenmeleri durduruldu.

Tüm ratların bakımı, Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneği tarafından biçimlendirilen Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından hazırlanıp Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan, Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzu'na uygun olarak yapıldı.

Sham ve kontrol gruplarında 6, kontüzyon ve deksametazon gruplarında 7'şer rat olmak üzere randomize olarak gruplar oluşturuldu (Tablo VI).

Gruplar;

Grup 1: Sham (Sh) (n=6): Künt toraks travması uygulanmayan, deksametazon verilmeyen sham grubu.

Grup 2: Kontrol (K) (n=6): Künt toraks travması uygulanmayan, deksametazon verilen kontrol grubu.

Grup 3: Kontüzyon (KT) (n=28): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan, deksametazon verilmeyen grup. 0, 1, 2, 3. gün olarak 4 grup oluşturuldu.

Grup 4: Deksametazon (D) (n=21): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan ve deksametazon verilen grup. 1, 2, 3. gün olarak 3 grup oluşturuldu.

Kontrol ve Deksametazon gruplarındaki ratlara 1, 2, 3. günde intraperitoneal (ip) 3mg/kg olacak şekilde tek doz deksametazon her bir deney hayvanı için steril tek kullanımlık enjektörlerle uygulandı.

Tablo VI. Ratların Gruplar İçinde Dağılımı

Gruplar:	Sham (n)	Kontrol (n)	Kontüzyon (n)	Deksametazon (n)	Toplam (n)
0. gün	6	0	7	0	13
1. gün	0	0	7	7	14
2. gün	0	0	7	7	14
3. gün	0	6	7	7	20
Toplam (n)	6	6	28	21	61

Tabloda gruplar arası ratların dağılımı verilmektedir

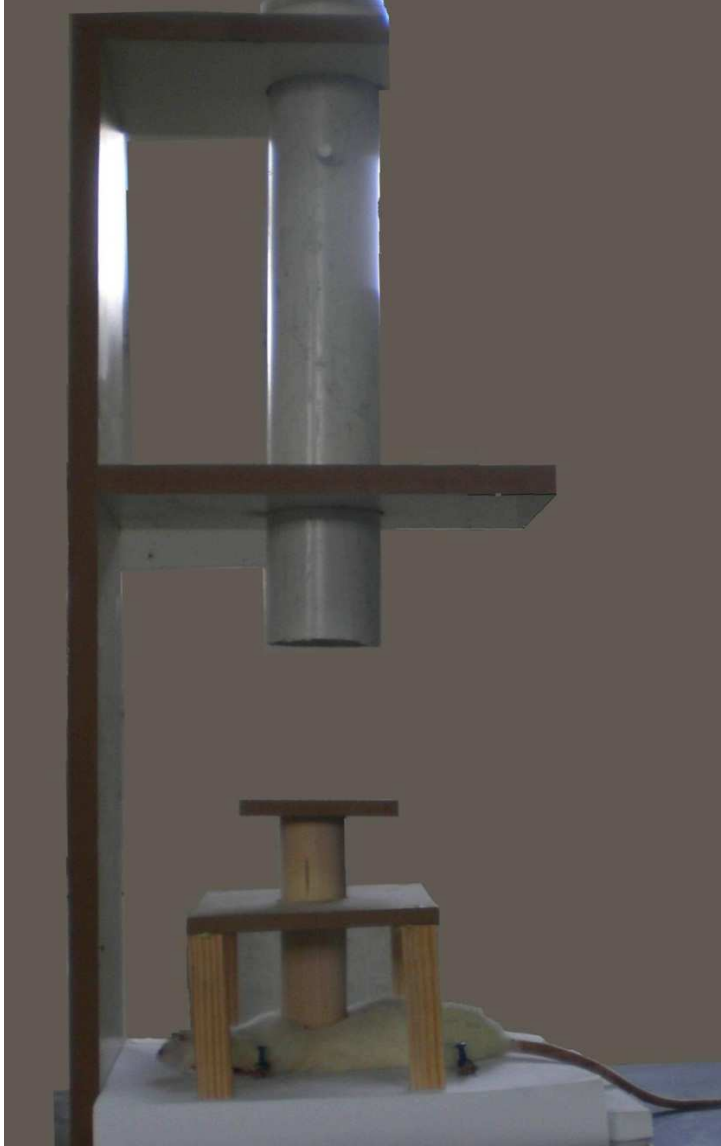
4.1. ANESTEZİ VE TRAVMA MODELİ

Cerrahi işlemden 12 saat önce ratlar aç bırakıldı. Kontrol grubuna künt toraks travması uygulanmadan 1,2 ve 3. gün deksametazon 3mg/kg intraperitoneal verildi. Deksametazon grubuna künt toraks travması uygulandıktan sonra 1, 2 ve 3. gün deksametazon 3mg/kg intraperitoneal verildi. 90 mg/kg intraperitoneal ketamin (Ketasol %10) ve 10 mg/kg intraperitoneal ksilazin (Xylazine Bio %2) ile anestezi sağlanan ratlar, ekstremitelerinden künt toraks travması uygulanacak düzeneğe sabitlendi (Resim 2).

Çarpma kuvvetini izole şekilde toraks duvarına ileten pistonda sternum ve kalbi koruyacak şekilde boşluk oluşturuldu (Resim 3). Sham ve kontrol grubu hariç ratlara 1.5 joule kuvvet ile künt toraks travması uygulandı. Çarpma enerjisi (E), $E = mgh$ formülü ile hesaplandı [m = kütle (kilogram), g = yerçekimi ivmesi (9.8 m/s^2), h = ağırlığın bırakıldığı yükseklik (metre)]. Sürtünme kuvveti gözardı edildi.

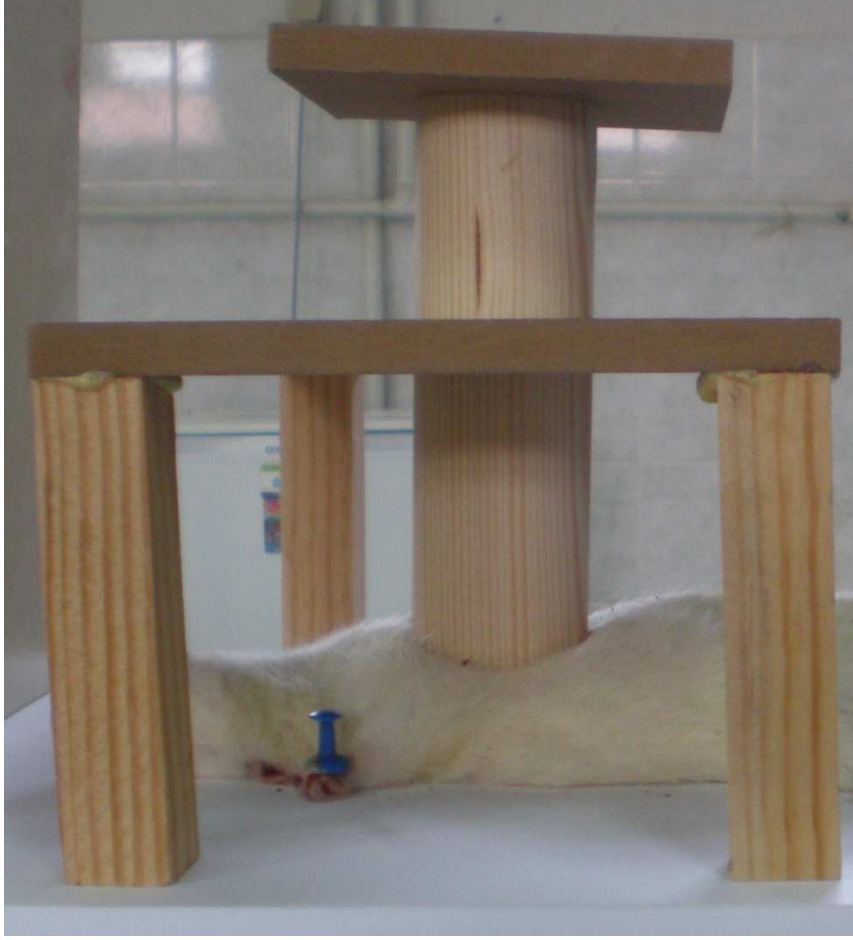
Travma sonrası kontüzyon grubu ve sham grubundan 6'şar rata, anestezi altında iken midsternotomi uygulandı ve desenden aortadan, pH, PO₂, PCO₂, MDA, SOD düzeylerinin tespiti için 5cc kan alındı. Sol akciğer histopatolojik inceleme amaçlı ayrıldı ve % 10' luk formaldehite konuldu. Sağ akciğer yaş/kuru akciğer ağırlığı oranı tespiti için ayrıldı.

Resim 1. Travma Modeli



Künt Toraks Travması İçin Kullanılan ve Ratın Düzenek Sabitlenmesi

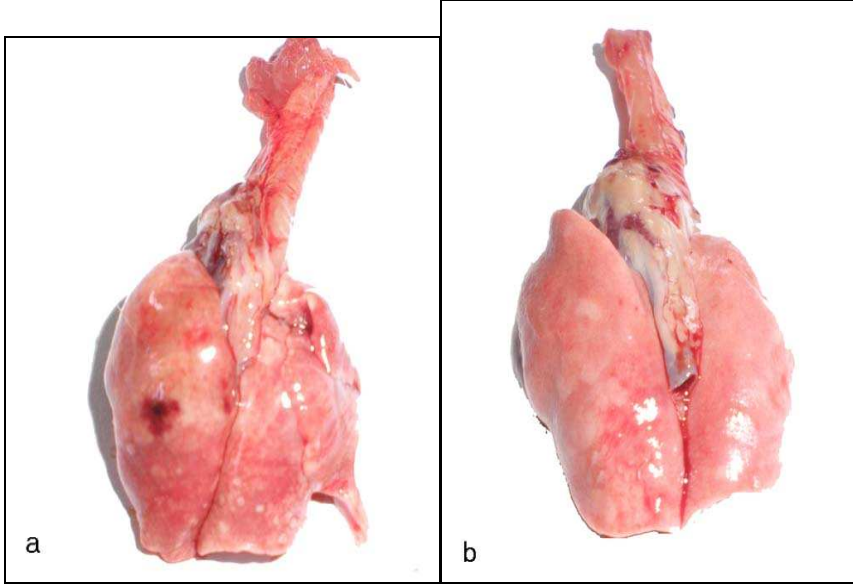
Resim 2. Modifiye Travma Sehpa Düzenegi



Travma kuvvetini toraksa ileten piston ile ağırlığın batın, kafa, kalp travmasını oluşturmasını engelleyen sehpa düzenegi

Travma sonrası kontüzyon grubundan 0. gün 1 rat, 1., 2.ve 3. günlerde de birer rat olmak üzere toplam 4 ratın öldüğü görüldü. Ayrıca deksametazon grubundan 1.gün ratın öldüğü görüldü. Toplamda travma sonrası 5 rat öldü. Bunun üzerine kontüzyon grubu; 0., 1., 2 ve 3. günlerde 6'şar rat, deksametazon grubu 1.,2. ve 3. günlerde 6'şar rat olacak şekilde gruplandı (Tablo VII). Travma sonrası ölen ratların explorasyonunda ölüm nedenlerinin yaygın kontüzyon, masif hemotoraks ve kardiak tamponata bağlı olduğu tespit edildi (Resim 4).

Resim 3. Kunt Toraks Travması Sonrası Akciğer Dokusu



- a: Travma sonrası yaygın akciğer kontüzyon alanları,
b: Travma uygulanmamış sham grubunda sağlıklı akciğer dokusu

Resim 4. Masif hemotoraks



Kunt toraks travması sonrası 1. gün sonunda ölen ratta eksplorasyonda solda masif hemotoraks

Tablo VII. Travma Sonrası Ratların Gruplar İçinde Dağılımı

Gruplar:	Sham (n)	Kontrol (n)	Kontüzyon (n)	Deksametazon (n)	Toplam (n)
0. gün	6	0	6		12
1. gün	0	0	6	6	12
2. gün	0	0	6	6	12
3. gün	0	6	6	6	18
Toplam (n)	6	6	24	18	54

Tabloda travma uygulanması sonrası gruplar arası ratların dağılımı verilmektedir

1, 2 ve 3. gün kontrol ve deksametazon grubuna 3 mg/kg olacak şekilde deksametazon intraperitoneal uygulandı. Deksametazon grubunda 1,2. ve 3. gün 6'şar rata ve 3. gün kontrol grubunda 6 rata anestezi sağlanarak, travma sonrası kontüzyon ve sham grubuna yapılan işlemler uygulandı.

4.2. ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER

4.2.1. MDA

Tiyobarbiturik asit reaktif bileşenleri Buege ve arkadaşlarının yöntemi ile analiz edildi. Yöntemin özünde ortamda bulunan malondialdehit ve diğer tiyobarbiturik asitle reaksiyona giren bileşiklerin renkli bir kromojen oluşturması yatmaktadır.

Oluşan kromojenin 535 nm'de absorbanası okunarak tiyobarbiturik asit reaktif bileşenlerin konsantrasyonu tespit edilmektedir. MDA değeri dokularda pmol/ml/mg olarak çalışıldı

4.2.2. SOD

ELISA yöntemi ile Cayman Chemical Co. kiti kullanılarak çalışıldı. SOD aktivitesi U/g/mg olarak hesaplandı.

4.3. KAN GAZI ÇALIŞILMASI

Siemens–Advia Rapid Lab. 1200 cihazında desenden aortadan alınan kanda pH, PO₂, PCO₂ değerleri çalışıldı. PO₂, PCO₂ değerleri mmHg olarak hesaplandı.

4.4. BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARIN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Kaydedilen veriler numaralandırılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel incelemeler “SPSS 18.0 istatistiksel paket programı” yardımıyla yapıldı. Grupların median, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırma Tukey varyans analizi ile yapıldı. İki grubun birbiriyle karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorili verilerin gruplar arası karşılaştırması için Chi-Square Testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edildi.

4.5. AKCİĞER DOKU ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

% 10’ luk tamponlanmış formalinde fikse edildikten sonra doku takibi yapılan akciğer dokuları parafin bloklara gömüldü. Bu dokulardan 5 µm’lik kesitler alınarak Hematoksilen & Eozin (HE) ile boyandı. Her bir akciğer dokusu detaylı olarak incelendi (Resim 5-6-7-8). İntraalveoler ödem, konjesyon, hemoraji ve disruption ile lökosit infiltrasyonu aşağıdaki gibi skorlandı (Tablo VIII-IX).

Tablo VIII. Histopatolojik Skorlama

Skor	Bulgu	Skor yüzdesi
0	Patolojik Bulgu Yok	-
1	Hafif	<%10
2	Orta	%10-20
3	Şiddetli	%20-25

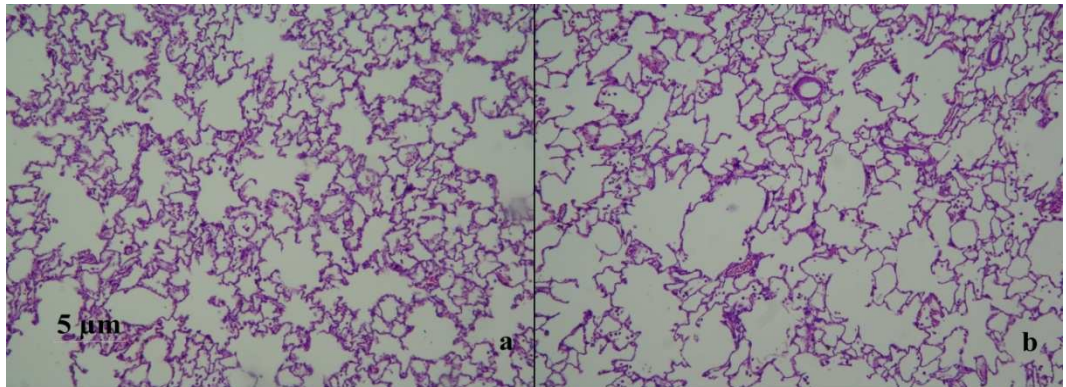
0: patolojik bulgu yok, 1: İntraalveoler Ödem, 2: Konjesyon, 3: Hemoraji ve Disruption.

Tablo IX. Lökosit İnfiltrasyonu Skoru

Skor	Bulgu
0	Ekstravasküler Lökosit Yok
1	<10
2	10-45
3	>45

İnfiltrasyon skoru değerlendirmesi 10 büyük büyütme alanında yapılmıştır

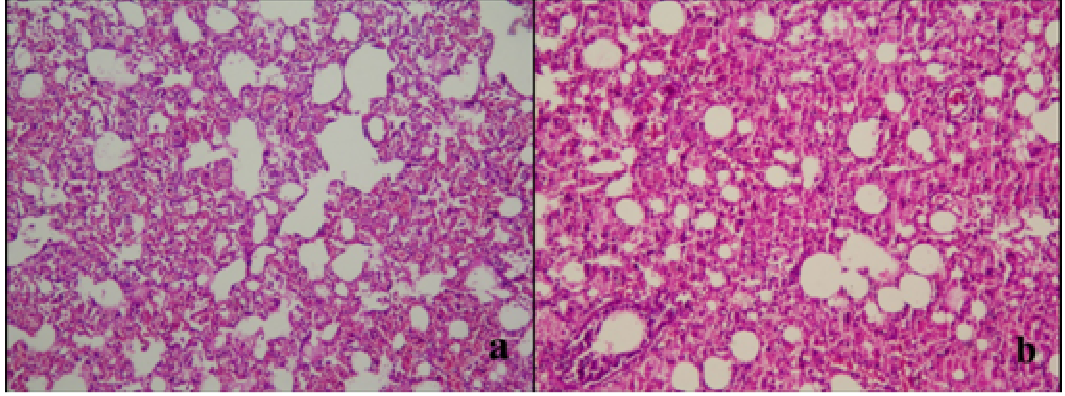
Resim 5. Sh ve K Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü



a: Sh Grubu Normal Akciğer Parankimi (H&E;X100;),

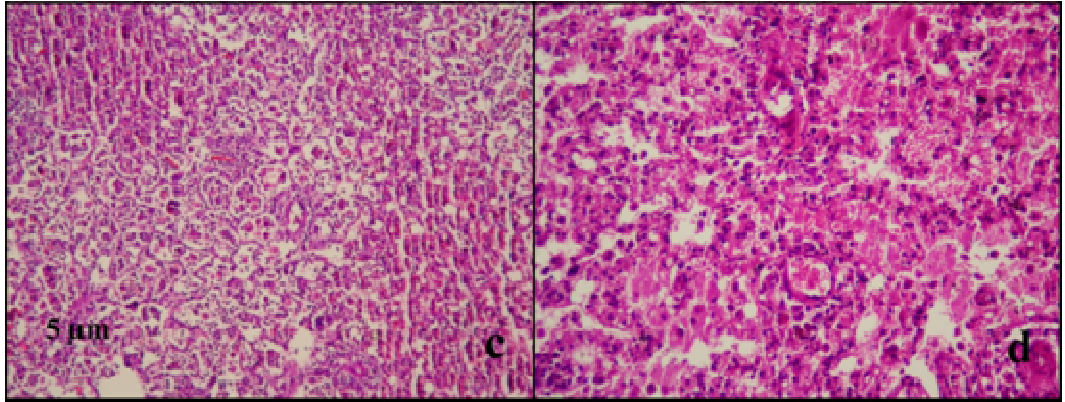
b: K Grubu Normal Akciğer Parankimi(H&E;X100)

Resim 6. KT Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü



KT grubu a: 0. gün, b: 1. gün şiddetli intraalveoler hemoraji, ödem, konjesyon ve disruption (yapısal düzensizlik ve bozulma) ile belirgin lökosit infiltrasyonu izlenmektedir(H&EX200).

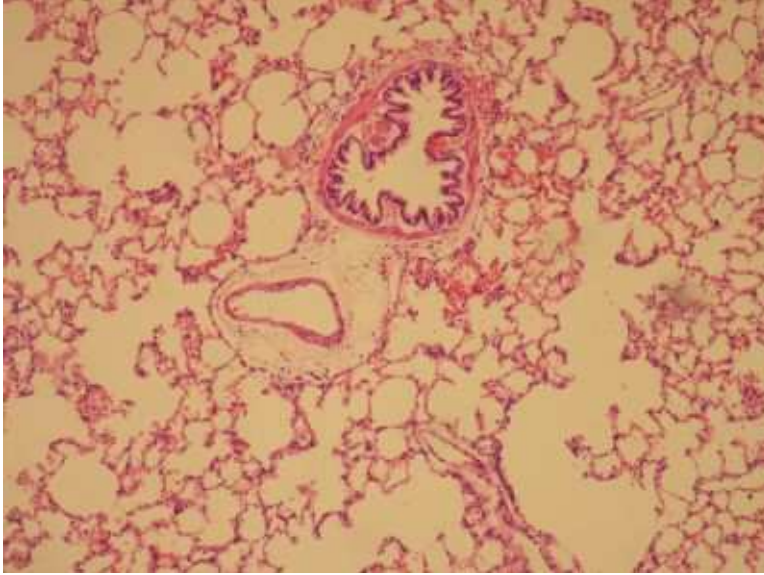
Resim 7. KT Grubu Akciğer Dokusunun 2. (c) ve 3. (d) günlerde Mikroskopik Görüntüsü



4.6. YAŞ / KURU AKCİĞER AĞIRLIKLARININ ÖLÇÜLMESİ

Sağ akciğer ana bronştan kesilip çıkartılarak hassas terazi ile tartıldı, yaş akciğer ağırlığı elde edildi ve ardından 24 saat + 80 °C Pastör fırınında kurutularak kuru akciğer ağırlıkları mg olarak elde edildi. Önceden hazırlanan formlara kayıt edildi. Yaş/kuru akciğer oranları hesaplandı. Yaş / kuru ağırlık oranı kullanılarak akciğer ödemi değerlendirildi.

Resim 8. Deksametazon tedavi grubundaki histopatolojik görünüm.



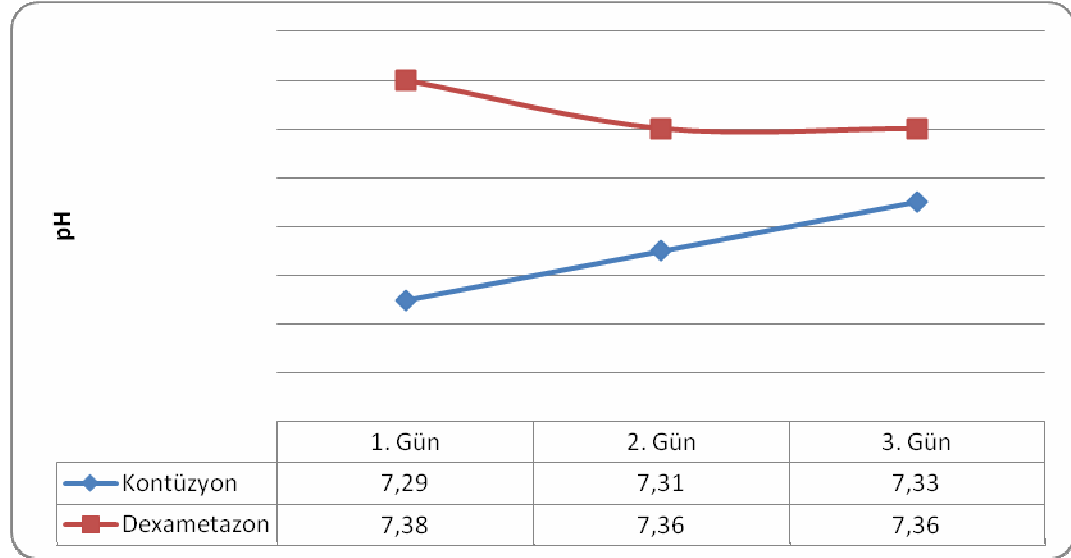
V. BULGULAR

5.1.Kan Gazı Ph, PO₂, PCO₂ Değerleri Gruplar Arası Karşılaştırılması

pH değerinde ;

- Sh grubunda, K grubu, 0,1,2. ve 3. gün KT grubu ve 3. gün D grubuna göre istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$),
- Sh grubunda, 1. ve 2. gün D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- K grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Sh, 1, 2, ve 3.gün KT, 3.gün D grubuna göre istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$), 2. ve 3.gün D grubuna göre istatistiksel fark vardı ($p<0,05$),
- KT grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek, 3.gün D grubuna göre düşük olduğu görüldüğü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, KT grubunda 1.,2.gün D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarakta anlamlı fark vardı ($p<0,05$),
- 1.ve 2.gün D grubunda, Sh, K ve 1.2.gün KT grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarakta anlamlı fark vardı ($p<0,05$) 3.gün D grubunda diğer gruplarla istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo X).

Grafik 1. Kontüzyon deksametazon gruplarının ortalama Ph değerlerinin karşılaştırması

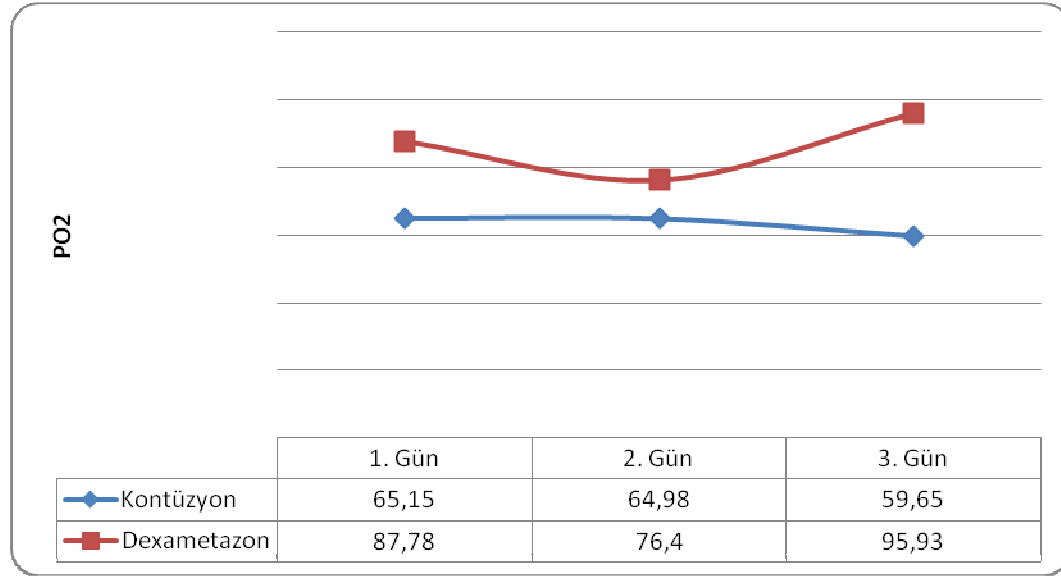


Künt toraks travmasında oluşan kontüzyonda ph değerinin düştüğü deksametazon verilmesi ile 1.2.3. günde artan oranlarda olmak üzere ph değerlerinde yükselme ve asidozda düzelme olduğu gözlemlendi.

PO₂ değeri (mmHg);

- Sh grubunda, 3. gün KT grubuna göre yüksek, 3. gün D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$),
- K grubunda, diğer gruplara göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$),
- 3. gün KT grubunda, Sh grubu, 1. ve 2. gün KT grubu ve 1.,2.,3. gün D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi. 1.ve 3.gün KT grubunda D grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$),
- 1.ve 3. gün D grubunda, Sh grubu ve, 1. ve 3. gün KT grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$) (Tablo X).1.2.3. günde D grubunda diğer gruplara göre yükselme gözlemlendi ancak 2. gündeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grafik 2. Kontüzyon deksametazon gruplarının ortalama PO2 değerlerinin karşılaştırması



Deksametazon grubunda 1.2.gün PO2 değerinde gözlemlenen yükselmenin kontüzyon grubuna göre yüksek olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. 3.gün deksametazon grubunda gözlenen yükselme istatistiksel olarak anlamsızken , çalışmada deksametazonun PO2 değeri üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

PCO₂ değeri (mmHg);

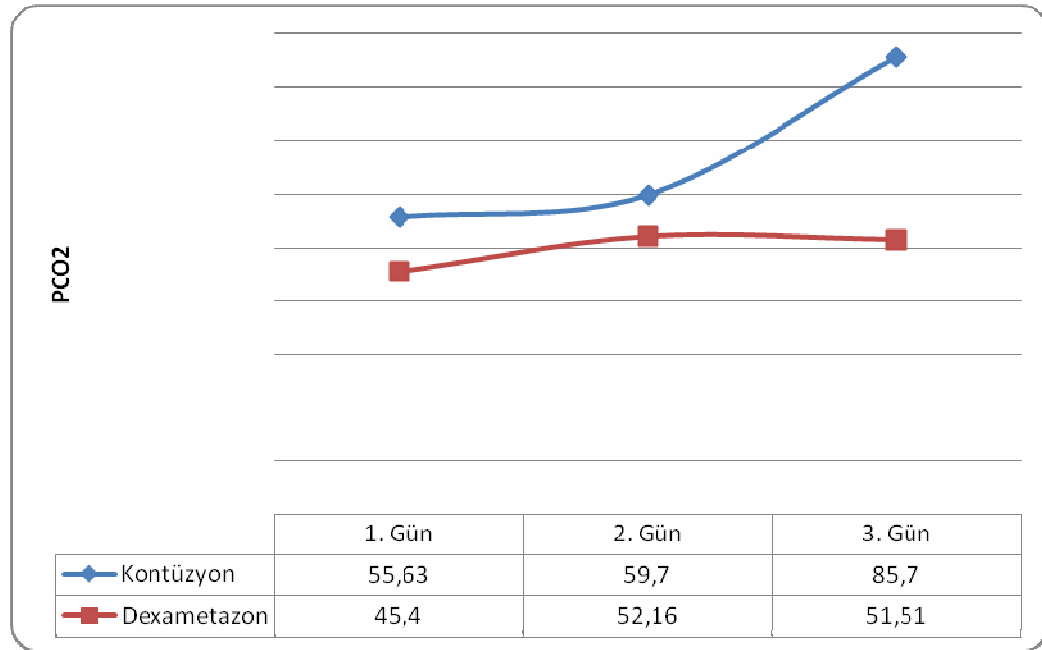
• Sh grubunda, 3. gün KT grubuna göre düşük, 1. 2. ve 3. gün D grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve 1.ve 2.gün D grubuna oranla gözlenen yükselme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$)

• K grubunda, 2. 3.gün KT grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi , 3. gün KT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarakta anlamlı fark vardı ($p<0,05$), K grubunda 1.gün D grubuna ve 3.gün KT grubuna göre istatistiksel olarakta anlamlı fark vardı ($p<0,05$),

- KT grubunda, 1. 2. ve 3.gün D grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi 1.gün D ve 3.gün diğer gruplarla gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$),

- 1. gün D grubunda diğer gruplarla istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. 3.gün D grubuna göre, 3.gün KT grubunda yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo X).

Grafik 3. Kontüzyon deksametazon gruplarının ortalama PCO₂ değerlerini karşılaştırması



Kontüzyon grubunda ölçülen PCO₂ değerinin.1.2.3. gün deksametazon grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken deksametazonun PCO₂ deki düşme üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir

Tablo X. Gruplar arası kan gazı değerlerinin ortalama değerleri verildi.

	Sham	Kontrol	Kontüzyon	Dexametazon	p
pH					>0,05
0. Gün	7,29±0,02	7,29±0,02	7,25±0,08	-	>0,05
1. Gün	7,29±0,02	7,29±0,02	7,29±0,01	7,38±0,05	<0,05
2. Gün	7,29±0,02	7,29±0,02	7,31±0,01	7,36±0,05	<0,05
3. Gün	7,29±0,02	7,29±0,02	7,33±0,01	7,36±0,05	<0,05
PO₂					>0,05
0. Gün	60,65±7,16	79,50±21,50	52,43±15,40	-	>0,05
1. Gün	60,65±7,16	79,50±21,50	65,15±7,88	87,78±9,22	<0,05
2. Gün	60,65±7,16	79,50±21,50	64,38±7,23	76,40±14,37	<0,05
3. Gün	60,65±7,16	79,50±21,50	59,65±11,00	95,93±11,41	>0,05
PCO₂					<0,05
0. Gün	56,00±5,73	55,26±8,78	66,78±20,32	-	>0,05
1. Gün	56,00±5,73	55,26±8,78	55,63±0,63	45,50±2,80	<0,05
2. Gün	56,00±5,73	55,26±8,78	59,70±10,10	52,16±7,07	>0,05
3. Gün	56,00±5,73	55,26±8,78	85,70±9,31	51,51±6,08	<0,05

5.2. Malondialdehit (MDA) Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

MDA değeri (pmol/ml/mg);

• Sh grubunda K KT ve D grubuna göre düşüktü. K grubu ile arasındaki bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. KT ve D grubu ile karşılaştırıldığında ise elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

• K grubundaki değer 1., 2. ve 3. gün KT grubu ve 1., 2. ve 3.gün D grubuna düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$), fakat anlamlı değildi,

• KT grubunda, mda değerinin Sh, K ve 1.2.3.gün D grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$),

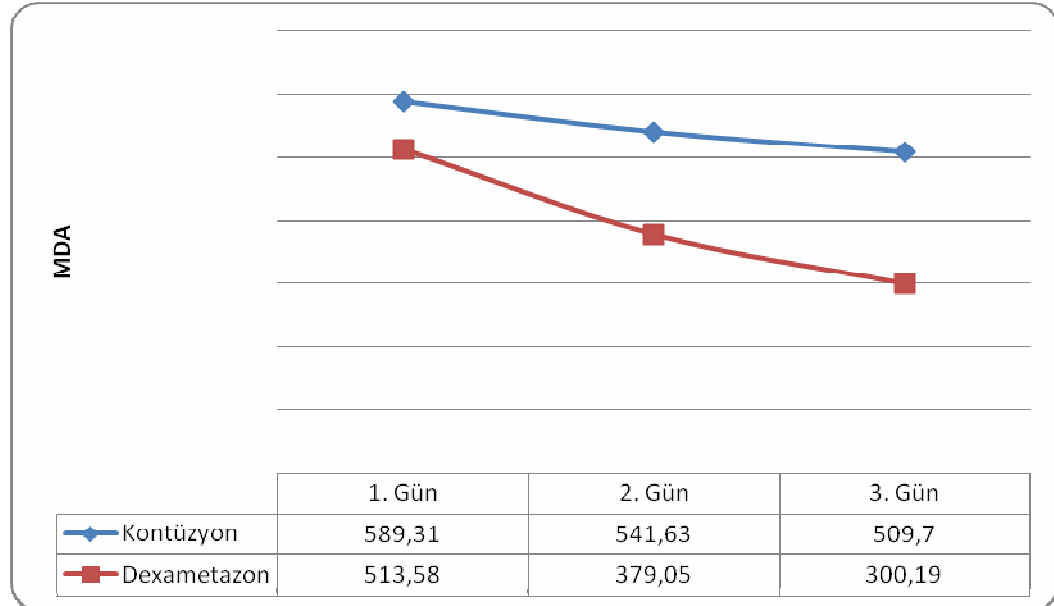
• D grubunda 1. 2. ve 3.gün KT grubuna göre düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p>0,05$). Sh ve K grubuna göre ise yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo XI).

Tablo XI. Gruplar Arasında MDA Değerleri

MDA	Sham	Kontrol	Kontüzyon	Dexametazon	p
0.Gün	197,14±9,82	200,50±14,96	600,97±18,30	-	<0,05
1.Gün	197,14±9,82	200,50±14,96	589,31±13,10	513,58±12,31	<0,05
2.Gün	197,14±9,82	200,50±14,96	541,63±16,22	379,05±9,05	<0,05
3.Gün	197,14±9,82	200,50±14,96	509,70±11,32	300,19±11,10	<0,05

Tabloda malondialdehit ölçümünün ortalama değerleri verildi. MDA: Malondialdehit

Grafik4. Kontüzyon, deksametazon grupları MDA ortalama değerlerinin karşılaştırması



Kontuzyon ve deksametazon grubunda 1.,2. ve 3.gün MDA'nın ortalama değerlerinin azaldığı gözlemlendi. Her iki grupta da grup içindeki MDA'nın 1.gün ile 2. ve 3.gün, 2.gün ile 3.gün ortalama değerleri arasındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi.

5.3 Süperoksit dismutaz (SOD) Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması:

SOD değeri (U/g/mg);

- Sham grubu K, KT ve D grubu ile karşılaştırıldığında SOD değerinin düşük olduğu gözlemlendi, K grubuna göre bu fark istatistiksel anlamsızken KT ve D gruna göre gözlenen düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

- 1.2 ve 3. gün KT grubu, 1. 2. ve 3.gün D grubu ile karşılaştırıldığında KT grubundaki değerlerin D grubuna göre azaldığı gözlemlendi ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı idi ($p<0,05$).

• K grubunda KT ve D grubuna göre düşük gözlenen değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

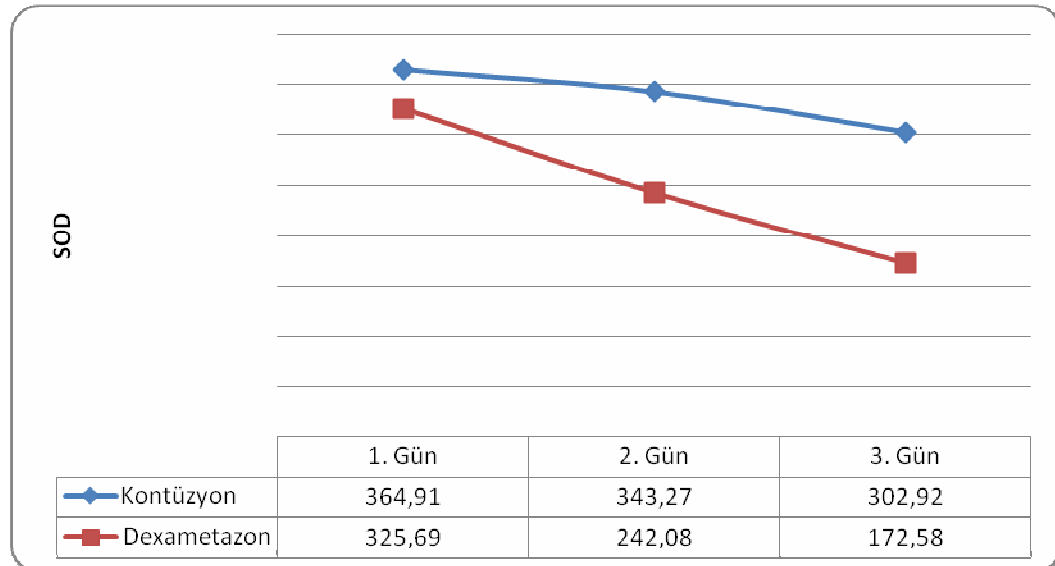
• 1.2 ve 3. gün D grubunda, 1.2. ve 3. Gün KT grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Gruplar Arasında SOD Değerleri

SOD	Sham	Kontrol	Kontüzyon	Dexametazon	p
0.Gün	143,63±11,92	151,11±7,91	369,81±10,20	-	<0,05
1.Gün	143,63±11,92	151,11±7,91	364,91±18,91	325,69±16,55	<0,05
2.Gün	143,63±11,92	151,11±7,91	343,27±12,14	242,08±12,44	<0,05
3.Gün	143,63±11,92	151,11±7,91	302,92±8,64	172,58±10,16	<0,05

Tabloda süperoksit dismutaz ölçümünün ortalama değerleri verildi. SOD: Süperoksit Dismutaz

Grafik5.Kontüzyon, deksametazon grupları ortalama SOD değerlerinin karşılaştırması



1.gün deksametazon grubu ile sham grubu arasında istatistiksel olarak fark vardı. Kontüzyon grubunun SOD değerinin ,1. 2. ve 3. gün deksametazon grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiki olarak fark vardı.

SOD değerinin kontüzyon ve deksametazon gruplarında sham ve kontrol gruplarına göre yüksek olmasının, travma sonrası artan oksidasyona bağlı olduğu düşünöldü. SOD değerinin deksametazon grubunda, kontüzyon grubuna göre düşük olmasının deksametazon' un inflamatuvar yanıtı baskılaması, sonrasında oksidasyonun ve serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olduğu düşünöldü.

5.4. Yaş / Kuru Akciğer Ağırlığı Oranı Gruplar Arası Karşılaştıırılması

Yaş / kuru akciğer ağırlık oranı;

- 1.,2 ve 3. gün KT grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve 1.ve 2.gün KT grubunda gün Sh grubu ile istatistisel olarak anlamlı fark yokken 3.gün KT grubu ile ve 1. 2. ve 3.gün KT grubuna göre K grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$),

- 1.,2 ve 3. gün D grubunda, Sh ve KT gruplarına göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$), fakat anlamlıydı,

- 1. 2.ve 3.gün KT grubunda, 1.,2 ve 3. gün D grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$), fakat anlamlı idi.

- 3.gün D grubunda, 3. gün KT grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tabl XIII).

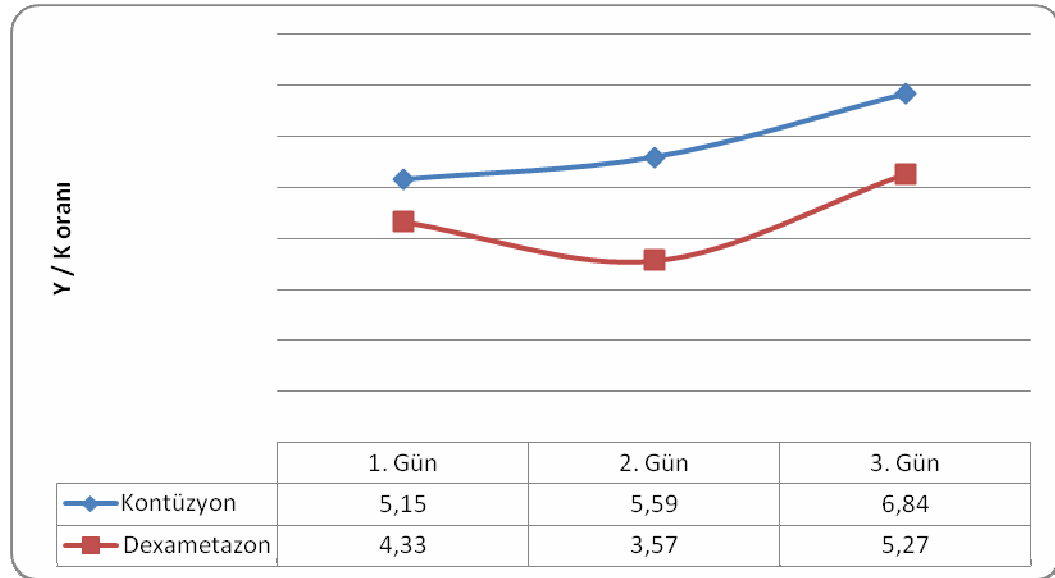
Tablo XIII. Gruplar Arasında Yaş / Kuru Akciğer Ağırlıkları Oranı

Y / K	Sham	Kontrol	Kontüzyon	Dexametazon	p
0.Gün	4,05±1,68	1,92±0,70	6.25±3,11	-	<0,05
1.Gün	4,05±1,68	1,92±0,70	5,15±0,91	4,33±1,40	>0,05
2.Gün	4,05±1,68	1,92±0,70	5,59±2,05	3,57±0,35	>0,05

3.Gün	4,05±1,68	1,92±0,70	6,84±1,26	5,27±1,85	<0,05
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------------

Tabloda yaş / kuru akciğer ağırlığı oranının ortalama değerleri verildi. Y / K :Yaş / Kuru Akciğer Oranı

Grafik 6. Kontüzyon dexametazon gruplarının Y/K akciğer ağırlığı ortalama değerlerinin karşılaştırması



Yaş / kuru akciğer ağırlık oranının dexametazon grubunda, kontüzyon grubuna göre düşük olması dexametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı nötrofil infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünüldü.Yani dexametazonun akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

5.5. Akciğer Patoloji Skoru Gruplar Arası Karşılaştırılması

Patoloji Skoru;

- Sh grubunda 1. 2. 3. gün D ve KT grubuna göre fark anlamlı iken K grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamsızdı
- 1.,2. 3.gün KT grubu ve 1.,2. Ve 3.gün D grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p<0,05$)
- 1.,2 gün KT grubunda, 1.ve 2. Gün D grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

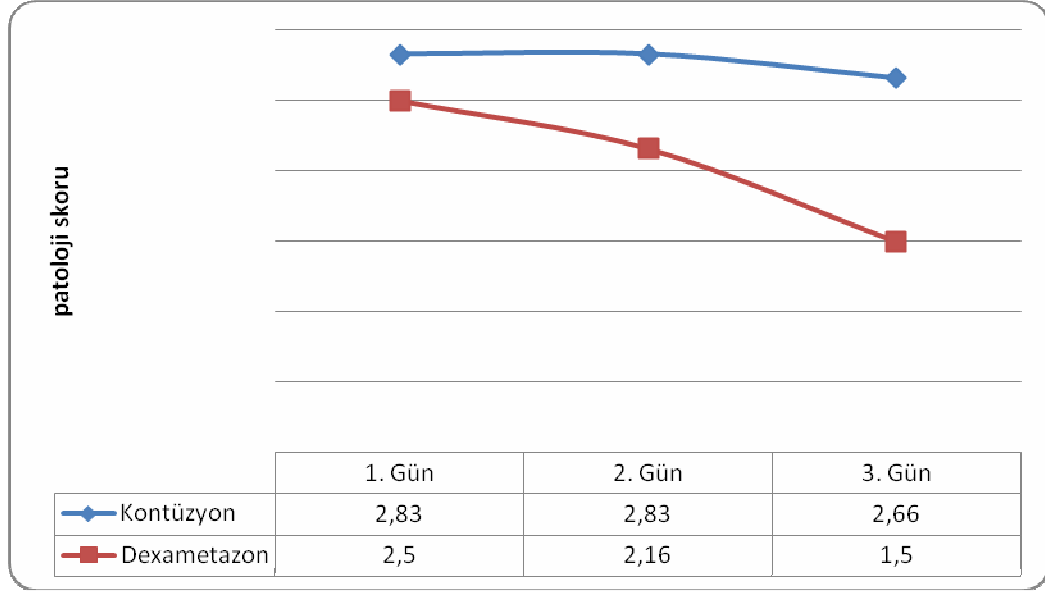
•3. gün D grubunda, 3.gün KT grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05) (Tablo XIV).

Tablo XIV Gruplar Arasında Akciğer Patoloji Skorlaması

Patoloji Skoru	Normal %	Hafif %	Orta %	Şiddetli %
Sham (n=6)	%100	- -	-	-
Kontrol (n=6)	5 %83,3	1 %16,7	-	-
Kontüzyon (n=6)	-	-	1 %16,7	-
1.Gün	-	-	1 %16,7	-
2.Gün	-	-	1 %16,7	-
3.Gün	-	-	2 %33,3	-
Dexametazon (n=6)				
1.Gün	-	-	3 %50	-
2.Gün	-	1 %16,7	3 %50,0	-
3.Gün	-	3 %33,3	3 %66,7	-

Tabloda akciğer patoloji skorunun yüzde değerleri verildi.

Grafik 7. Kontüzyon deksametazon gruplarının patoloji skorunun ortalama değerlerinin karşılaştırması



Patoloji skornun kontüzyon ve deksametazon grubunda, sham ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. 1.2. ve 3. gün kontüzyon grubu 3.gün deksametazon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5.6. Akciğer Lökosit İnfiltrasyon Skoru Gruplar Arası Karşılaştırması

Lökosit infiltrasyon skoru;

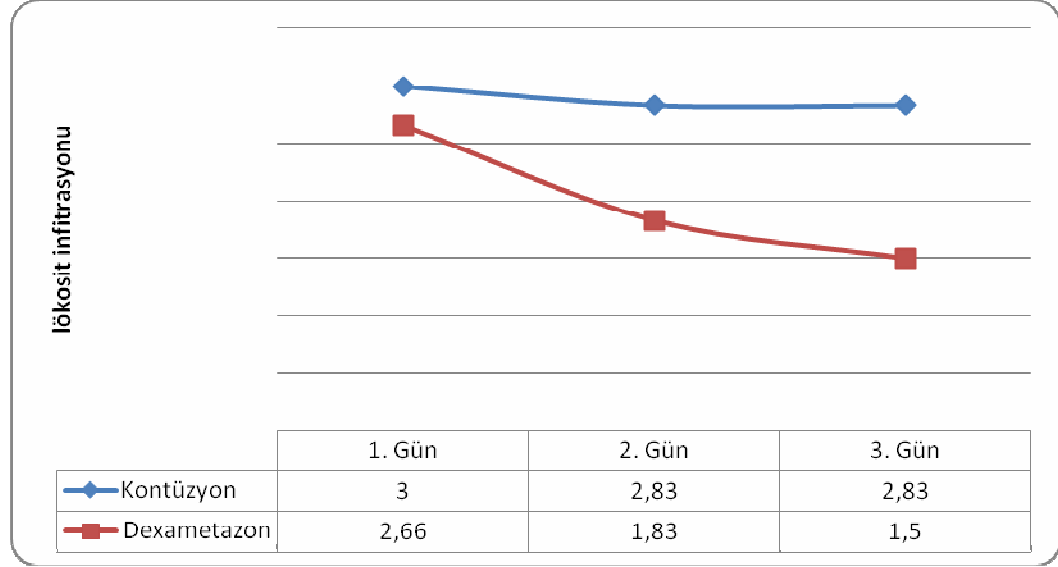
- Sh grubunda; 1.,2. ve 3. gün KT grubu ve 1. 2.gün ve 3.gün D grubuna göre düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$),
- 1.gün D grubunda 1.gün KT grubuna göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$) fakat anlamlıydı,
- 2. Ve 3.gün KT grubunda, 2.ve 3.gün D grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo XV)

Tablo XV Gruplar Arasında Akciğer Lökosit infiltrasyonu Skorlaması

Lökosit İnfiltrasyonu	Yok %	<10 %	10-45 %	>45 %	p
Sham (n=6)	%100	-	-	-	<0,05
Kontrol (n=6)	%83.3	%16.7	-	-	>0,05
Kontüzyon (n=6)	-	-	-	6 %100	<0,05
1.Gün	-	-	-	6 %100	>0,05
2.Gün	-	-	1 %16,7	5 %83,3	<0,05
3.Gün	-	-	1 %16,7	5 %83,3	<0,05
Dexametazon (n=6)	-	-	2 %33,3	4 %66,7	>0,05
1.Gün	-	-	3 %50	1 %16,7	<0,05
2.Gün	-	%33,3	3 %50	1 %16,7	<0,05
3. Gün	-	3 %50,0	3 %50	-	-

Tabloda akciğer lökosit infiltrasyon skorunun yüzde değerleri verildi.

Grafik 8. Kontüzyon deksametazon gruplarının lökosit infiltrasyon skorunun ortalama değerlerinin karşılaştırması



Lökosit infiltrasyon skorlamasının,3.gün deksametazon grubunda 1.2. ve 3.gün kontüzyon grubuna göre düşük olmasının deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve sonrasında hücresel yanıtı baskılaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

VI. TARTIŞMA

Künt toraks yaralanması tüm dünyada yaralanmaya bağlı morbitide ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Özellikle ülkemizde ve gelişmekte olan diğer ülkelerde, görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Künt toraks travmalarının en sık nedeni (%60-80) motorlu araç kazalarıdır. Motorlu araç kazaları, toraks travmasına bağlı ölümlerin %15.5' inden sorumludur. Toraks travmaları, intratorasik organlarda basit sınırlardan kontüzyonlara kadar, yaşamı tehdit eden organ yaralanmalarına neden olurlar (120, 121 ,122).

Kotlar, klavikula, skapula, sternum, akciğer, plevra, trakeabronşiyal ağaç, özefagus, kalp ve büyük damarlar gibi birden fazla organ yaralanması görülebilir (125).

ABD'de her yıl yaralanmaya bağlı 150000 ölüm olayı meydana gelmektedir. Ülkemizde ise Devlet İstatistik Enstitüsü 1999 yılı verilerine göre 438338 trafik kazasından 4596 kişi ölmüş ve 109899 kişi yaralanmıştır. Travmaya bağlı ölümlerin % 25'inden toraks yaralanması sorumludur (123,124).

Travma sonrası oluşan, alveollerde aşırı gerilme ve yırtılma, alveollerin bronşiollerden ayrılması, intraalveolar kanama, interstisyel ödem ve sonuçta meydana gelen alveolokapiller hasar akciğer kontüzyonu olarak tanımlanır. Major toraks travmalarının %30-75'inde ortaya çıkan akciğer kontüzyonu mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bir yaralanmadır (126).

Kontüzyon sonrası akciğer parankiminde birçok değişiklik meydana gelir. Bunlar; ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasına, hipoventilasyona ve hipoksiyle sonuçlanan komplians azalmasına neden olan hemoraji, ödem ve konsolidasyondur (127, 128).

Bu hastaların tedavisinde esas olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına bağılı olmakla birlikte solunumsal destektir. Akciğer kontüzyonuna ait radyolojik görünüm uygun tedavi ile birkaç gün (48-72 saat) içinde rezorbe olmaya başlar, 1-2 haftada tamamen ortadan kaybolur (127,128) 7-8 gün içinde gerileme göstermeyen akciğer kontüzyonu dikkatle incelenmeli ve eşlik eden diğler lezyonlar düşünölmelidir (enfeksiyon, laserasyon, ARDS, atelektazi...)(127). Akciğer kontüzyonu ciddiye alınması gereken bir yaralanmadır

İzole yaralanmaların %17'inde ARDS gelişir. Bu grupta ölüm oranı yaklaşık %11 kadardır. Diğler sistem yaralanmaları da eklenirse ARDS oranı %78'e ve ölüm oranı %25'e kadar yükselmektedir(129).

Akciğer kontüzyonu sonrasında prognozu belirleyen en önemli etkenlerden biri inflamatuvar yanıttır. Endotelial / epitelial hasar oluşumundaki ana faktör nötrofillerdir (130).

Bu hastalarda ARDS ve ALİ gelişip gelişmemesini belirleyen temel faktör proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlar arasındaki dengedir (131). Akciğer kontüzyonuna bağılı gelişen ARDS ve ALI tedavisinde, genel olarak sıvı kısıtlaması, steroidler, antibiyotikler, diüretikler, oksijen ve mukolitikler uygulanmaktadır. Akciğer travmasına bağılı indirekt prognostik faktörler; malondialdehid, TNF alfa, glutatyon düzeylerine bakılmasıdır (140, 141, 159, 160).

Bu nonspesifik faktörlerin takibiyle tedavi efektiviteside değlerlendirilebilir. Çalışmamızda antiinflamatuvar ajan olarak ayrı rat gruplarında, deksametazon kullanıldı. Hasarın indirekt göstergeleri olarak kanda malondialdehit, süperoksit dismutaz düzeylerine bakıldı. Akciğer dokusu histopatolojik olarak değlerlendirildi. Yaş / kuru akciğer ağırlığı oranı doku ödeminin bir göstergesi olarak hesaplandı.

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipid peroksidlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen malondialdehid oksidatif hasarın sistemik dolaşımında düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstegesidir (140,141).

Çalışmamızda, kontüzyon oluşturulan ratlarda malondialdehit seviyesini ölçerek, hasarın şiddeti ve tedavinin etkinliği belirlendi. Kontrol grubunda sham grubuna göre malondialdehit anlamlı derecede yüksek bulundu. Deksametazon grubunda ise kontrol grubuna göre düşük bulunması malondialdehitin iyi bir prognostik belirleyici olduğunu gösterdi.

ALI/ARDS; oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, düşük akciğer kompliansı, akciğer mikrovasküler permeabilitesinde artma, diffüz alveolar hasar ve alveolar ödem ile karakterize akut başlangıçlı bir sendromdur(132).

Alveolo-kapiller membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak proteinden zengin sıvı, nötrofil infiltrasyonu, koagülasyon faktörleri, inflamatuvar mediatörler interstisyuma ve alveoler alana dolar (133).

Oluşan inflamatuvar yanıt abartılıdır ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. ALI/ARDS, multiple organ disfonksiyonu sendromunun pulmoner manifestasyonu olarak kabul edilir (134).

Akciğer kontüzyonunda patofizyolojik ve hücresel düzeyde gelişen değişiklikleri araştıran çalışmalar yapabilmek için anlamlı ve tekrarlanabilir hayvan deneylerine ihtiyaç vardır. Akciğer kontüzyonu için çeşitli modeller geliştirilmiştir (135). Bu modellerde domuz, köpek, rat gibi birçok farklı deney hayvanları kullanılmıştır. Literatürdeki deneysel modellerin temel amacı; belli gruplara belli miktarda travma şiddetini standart olarak uygulayabilmek temeline dayanmaktadır (136,137,138).

Wang N ve arkadaşları 38 denekle yaptıkları çalışmada pnömotik temele dayalı bir yaralanma modeli kullanmışlardır. (136). Irvın ve arkadaşları ise yaptıkları deneysel çalışmada künt toraks travmasının bir benzeri çalışması olan patlama yaralanmasını incelemişler ve bu amaçla bir düzenek oluşturmuşlar.(139)

Bu çalışmada künt toraks travması oluşturmak için hazırladığımız model literatür bilgileri ve akademimiz araştırma olanakları ışığında planlanıp geliştirdiğimiz özgün bir modeldir (Resim1). Bu yaralanma modelinin travma şiddetinin değişkenliğinin ve standardizasyonun kolayca sağlanması, tekrar edilebilirlik özelliği, uygulamada kolaylık, taşınabilirlik ve son olarak maliyetinin çok uygun olması sayılabilir. Bu model standart travma uygulanabilirliği açısından uygun bir yöntemdir.

Bu çalışmada künt toraks travması sonucu oluşan akut akciğer hasarına erken dönemde uygulanan deksametazonun etkinliğinin hem biyokimyasal parametreler eşliğinde hemde elde edilen histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldı ve incelendi. Ayrıca inflamasyon patolojik olarak değerlendirildi.

ARDS tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı yıllardır pek çok çalışmaya ve tartışmaya konu olmuştur. Etki mekanizması tam olarak henüz kesinlik kazanmasa da yapılan deneysel çalışmalarla kortikosteroidlerin konağın inflamatuvar medyatörlerini inhibe ettiği böylece morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği yönünde bilgiler mevcuttur (142).

Perihan Ergin Özcan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada toraks travması sonrası bilateral yaygın akciğer kontüzyonu olan hastada, kontüzyona bağlı ARDS sonrası erken dönem steroid tedavisi uygulanmış ve kortikosteroid tedavisinin 14 saatinden sonra hastanın kan gazı değerlerinde düzelme ve steroid tedavisi ile birlikte radyolojik takiplerinde kontüzyonun azaldığı gözlemlenmiştir (142).

Deneyisel akciğer hasarında, uzun süreli steroid uygulaması akciğer kollajenini ve ödem oluşumunu azaltmada etkili olmuştur. Steroid kesilmesi sonrası bu pozitif etki hızla azalmıştır (143). Deneyisel bir modelde akut akciğer hasarının ilk 6 gününde kortikosteroid tedavisinin sınırlandırılması ve tedavinin yarıda bırakılması ile kollajen birikiminin arttığı gösterilmiştir (144).

Bu gözlemler, erken dönem ARDS' de steroidlerin kısa süreli kullanımı ve geç dönem fibroproliferatif fazda uzun süreli kullanımındaki yararlı sonuçlar arasındaki farklılığı açıklamaktadır.

Buna ek olarak, ARDS' de sonucu değiştirmede patolojik sürecin süreside önemlidir.

Meduri ve ark., geç dönem ARDS' li 12 hastadan metilprednizolon tedavisi öncesi açık akciğer biyopsileri almış, tedaviye cevap veren grupta, miks hüresel fibrozis, korunmuş alveoler yapı ve arteriyel subintimal fibroproliferasiyona sahip akciğer histolojisini gösterilmiştir. Tedaviye cevapsız grupta, yoğun hüceden fakir fibrozis, bozulmuş alveoler yapı ve arteriyel subintimal proliferasyon görülmüş (145). Steroidler fibroproliferatif ARDS tedavisinde teröpatik bir pencere açsada, tedavi son evre fibrozis geliştiği zaman efektif olmayacaktır. Bu yüzden erken dönem steroid kullanımı daha mantıklı gözükmektedir.

Türüt ve ark.'nın yaptığı deneyisel çalışmada akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda deksametazon, N-asetilsistein ve aprotinin kullanarak, hem PaO₂ hemde PaCO₂ değerlerinde hafif bir düzelme olduğunu saptadılar. Steroidlerin direkt antieflamatuvar ve indirekt antioksidan bir ajan olduğu, akciğer kontüzyonunda etkin olduğu gösterilmiştir (146). Başka bir çalışmada, Domenighetti G ve ark. ARDS gelişen hastalarda antioksidan ajan verilmesinin PO₂'yi düzelttiğini göstermiştir (147)

Bernard ve arkadaşları çalışmalarında yüksek doz metilprednizolon alan hastalarda pulmoner şant, PaO₂ / PaCO₂, akciğer grafisi şiddet skoru, total torasik

kompliyans, ortalama arteryel basınç ve ortalama pulmoner arter basıncı ve mortalite sonuçlarını plasebo alan ARDS'li hastaları karşılaştırmışlar.

Metilprednizolon alan grup ile almayan hastalar arasında fizyolojik ölçümlerin benzer olduğunu saptamışlardır (148)

Nakagawa ve ark.'nın yaptıkları deneysel çalışmada, metilprednizolon alan deneklerde daha stabil ve yüksek arteryel kan basıncı saptamışlardır. Fakat kan gazı analizlerinde metilprednizolon grubu ile endotoksemi grubu ve kontrol grubu arasında PaO₂, PaCO₂ ve alveoler arteryel oksijen basıncı açısından farklılığın olmadığını saptamışlardır (149). Fakat Ischiropoulos H. ve ark.'nın çalışmasında künt toraks travmasına bağlı yaralanma sonrası PO₂'de düşme olmuş ve bu çalışma süresince devam etmiştir (150).

Çalışmamızda, pH değeri; Sh ve K grubunda, 1.,2. ve 3. gün KT grubuna göre anlamlı fark yoktu. Ph değeri; Sh grubunda, 1.2. ve 3. gün D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. Ph değerinin 3.gün KT grubunda, D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Dekametazonun kan gazında pH üzerinde asidozun düzelmesinde olumlu etkisi olduğunu gözlemledik.

PO₂ değeri; Sh grubunda, 3.gün KT grubuna göre yüksek, 3.gün D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. PO₂ değeri; 3.gün KT grubunun 3.gün D grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı.

PO₂ değeri 1.2.3.gün D grubunda, Sh grubu ve 1.2. ve 3. gün KT grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Dekametazonun, PO₂ üzerine olumlu etkisi olduğunu gördük.

PCO₂ değeri; Sh grubunda 2.3.gün KT grubuna göre düşük, 1.2. ve 3.gün D grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark

sadece 2.gün KT grubu ile vardı. PCO₂ değerinde 3.gün KT grubu ile 3.gün D grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

D grubunda, KT grubu karşılaştırıldığında özellikle 1.günden sonra pH ve PO₂ değerlerinin düzelmesi, 1. günden sonra da PCO₂ değerinin düzelmesi akciğer kontüzyununda travmaya bağlı olarak oluşan alveolar kapiller hasar ve sonrasındaki ventilasyon / perfüzyon bozukluğuna bağlanıp, koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, kontüzyon oluşturulan ratlarda, MDA seviyesini ölçerek, hasarın şiddetini ve tedavinin etkinliğini belirledik. KT ve D grubunda 1.,2. ve 3.gün MDA'nın ortalama değerlerinin azaldığı gözlemlendi. Her iki grupta da grup içindeki MDA'nın 1.gün ile 2. ve 3.gün, 2.gün ile 3.gün ortalama değerleri arasındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). KT ve D grubunda 1., 2. ve 3.gün MDA'nın ortalama değerlerinin azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Bu sonuçla MDA değerinin D grubunda, KT grubuna göre düşük olması deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı nötrofil infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğunu düşündük.

Normalde az miktarda serbestleşen oksijen radikallerini, fizyolojik antioksidan savunma, ciddi bir hasar oluşmadan nötralize edebilmektedir. Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde, hücre hasarı ile seyreden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkar. Antioksidanlar zararlı serbest oksijen radikallerini nötralize ederek, organizmanın onlardan etkilenmemesini veya kendini yenilemesini sağlayan moleküllerdir (151).

Çalışmamızda SOD değeri; KT ve D grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamsız fark vardı. Grup içi karşılaştırma yapıldığında KT grubunda SOD ortalama değerlerinin 1., 2. ve 3.günlerde azaldığı gözlemlendi.

Ancak bu azalmanın 1.gün ile 2.gün karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) gözlenirken, 1. gün ile 3.gün, 2.gün ile 3.gün karşılaştırıldığında anlamlı olduğu ($p<0.05$) gözlemlendi. Grup içi karşılaştırma yapıldığında D grubunda SOD ortalama değerlerinin 1.,2. ve 3.günlerde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). KT ve D grupları SOD ortalama değerleri karşılaştırıldığında D grubundaki azalmanın KT grubuna göre daha anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

SOD değeri; 1.gün D grubu ile Sh grubu arasında istatistiksel olarak fark vardı. KT grubunun SOD değeri, 1. 2. ve 3. gün D grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiki olarak fark vardı. SOD değerinin KT ve D gruplarında Sh ve K gruplarına göre yüksek olmasının, travma sonrası artan oksidasyona bağlı olduğu düşünüldü. SOD değerinin D grubunda, KT grubuna göre düşük olmasının deksametazon' un inflamatuvar yanıtı baskılaması, sonrasında oksidasyonun ve serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Türüt ve ark.'nın yaptığı çalışma ile travma sonrası erken dönemde alveollerde parçalanma ile birlikte alveol içi kanama konjesyon ve alveolar ödem baskın olduğu, travma sonrası 24. saatte alveolar boşlukta lökositik infiltrasyon ve ateletazinin aşikar olduğunu tespit etmişlerdir(146).

Raghavendran ve ark.'nın yaptığı çalışmada; akciğer kontüzyonu uygulanan ratların ilk 24 saatte histopatolojik olarak değerlendirilmesinde nötrofil hakimiyeti ve alveolar yüzey değişiklikleri, 48 saatte devam eden lenfosit hakimiyeti ve intraalveolar ödem tesbit edilmiştir. Bu çalışmada travmadan 24 saat sonra parankimal ve perivasküler nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonunun başladığı ancak 48 saatsonra anlamlı olarak arttığı saptandı. İnflamasyonun artması ile 48 saatin sonunda bronşiyal abseleşmeler ve bronşiyal hasar geliştiği gözlemlendi (152)

Çalışmamızda patoloji skoru; KT ve D grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. 1.2. ve 3. gün KT grubu 3.gün D grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

KT ve D gruplarında patoloji skorlarının, Sh ve K gruplarına göre yüksek olması, travmaya bağlı oluşan kontüzyon ve alveolokapiller hasara bağlı alveol içi kanama, konjesyon ve alveolar ödeme bağlı olduğu düşünüldü.

Patoloji skorlamasının 3.gün D grubunda, KT grubuna göre düşük olmasının deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve sonrasında sitokin salınımının azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda lökosit infiltrasyon skoru; KT grubu ve D grubunda Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı.

1.gün KT grubunda, 2.ve 3.gün D grubuna göre anlamlı olarak fark vardı. Lökosit infiltrasyon skorlamasının KT grubunda ve 1. ve 2.gün D grubunda Sh ve K gruplarına göre yüksek olmasının, travma sonrası oluşan bronkoalveoler hasar, artmış kapiller permeabilite ve inflamasyona bağlı olduğu düşünüldü.

Lökosit infiltrasyon skorlamasının,3.gün D grubunda 1.2. ve 3.gün KT grubuna göre düşük olmasının deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve sonrasında hücresel yanıtı baskılaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda yaş / kuru akciğer ağırlık oranı KT grubu, Sh ve K gruplarına göre yüksek olduğu gözlemlendi ve K grubu ile istatistiksel olarak fark vardı. D grubunda, Sh ve K gruplarına göre istatistiksel olarak fark yoktu.1. 2.ve 3.gün KT grubunda, 1,2. ve 3.gün D grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı olarak fark yoktu ($>0,05$).

Yaş / kuru akciğer ağırlık oranının KT grubunda Sh ve K gruplarına göre yüksek olmasının, travmaya bağlı oluşan inflamatuvar yanıt ve sonucunda PMN

nötrofillerin infiltrasyonuna ve ödeme bağılı olduğu düşünöldü. Yaş / kuru akciğer ağırlık oranının D grubunda, KT grubuna göre düşük olması deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağılı nötrofil infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünöldü.

Bu sonuç deksametazonun akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız hazırladığımız düzenek ile ratlarda izole akciğer kontüzyonu oluşturulabileceğini göstererek bundan sonra akciğer kontüzyonu üzerine yapılacak çalışmalara örnek deneysel model oluşturmuştur. İkinci olarak künt travmayla izole akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda deksametazon kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon şiddetini azalttığını, inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini ve koruyucu etkileri olabileceğini göstermiştir. Kortikostreoidlerin direkt antiinflamatuvar ve indirekt antioksidan bir ajan olduğu gosterilmiştir (153).

Bu etkinin proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu ve ekstrasvasküler alana lokosit migrasyonuna neden olan hücre adezyon moleküllerini baskılayarak yaptığı düşünölmektedir (154).

Makrofaj ve fibroblastların fonksiyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunu da inhibe ederler. Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostoglandin ve lökotrienlerin üretimini de baskılar (155).

Türüt ve arkadaşları akciğer kontüzyonu oluşturdukları ratlarda yaptıkları çalışmada dokuda nitrik oksit ve malonildialdehid düzeylerinde steroid kullanımı ile azalma saptadılar (153).

Çalışmamızda künt travmayla izole akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda deksametazon kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon şiddetini azalttığını ve inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini gözlemledik.

VI. SONUÇ

Künt toraks travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturduğumuz ratlarda deksametazonun etkileri:

1.Kan gazı analizi, pH değerleri, kontrol, sham grubunda 2.3. gün kontüzyon ve 1., 2., 3. gün deksametazon grubuna göre düşüktü, deksametazon 1., 2. gündeki değerler anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında pH değerinde sham, 1.2. ve 3.gün kontüzyon ve 3.gün deksametazon grubuna göre fark gözlenmedi ($p>0,05$). 2. ve 3.gün dexametazon grubunda pH değerinde belirgin yükselme ile asidozda düzelme olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontüzyon grubunda pH değerinin, sham ve kontrol grubuna göre yüksek, 3.gün deksametazon grubuna göre düşük olduğu görüldü ($p>0,05$), 1.,2.gün deksametazon grubunda, kontüzyon,sham ve kontrol grubuna göre yüksek izlenen pH değeri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$) 3.günde deksametazon grubunda pH değeri yüksek bulunmasına rağmen diğer gruplarla karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi ($p>0,05$)

2. PaO₂ değerleri, 0. gün kontüzyon grubunda hipoksikti. Sham grubunda 0. Ve 4. günde kontüzyon grubuna göre yüksekti ($p<0,05$). PO₂ değeri sham ve kontrol grubunda 1.2.3 gün deksametazon grubuna göre düşüktü kontrol grubunda bu oksijenizasyondaki azlık diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı değildi 3. gün kontüzyon grubunda PO₂ değeri 1. ve 2. gün kontüzyon ve 1.,2.,3. gün deksametazon grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).Deksametazon grubunda gözlenen yüksek PO₂ değerleri deksametazonun kontüzyon üzerinde hipoksiyi düzeltmede etkin olduğunu göstermiştir.

3. Kan gazı analizi, PaCO₂ değerinin sham ve 1. 2. 3. günlerde kontüzyon grubunda kontrol grubuna göre daha hiperkarbik ölçüldü. Sham grubunda, 3. gün kontüzyon grubuna göre düşük, 1. 2. ve 3. gün deksametazon grubuna göre ise yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Travma uygulanan ratlarda hiperkapni gelişti Kontrol grubunda PCO₂ değerinin, 2. 3.gün ($p<0,05$) kontüzyon grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi. PCO₂ değerinde kontrol grubunda, 1.gün deksametazon ve 3.gün kontüzyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) Kontüzyon grubunda izlenen hiperkarbi 1. 2. ve 3.gün deksametazon grubuna göre oldukça yüksek olup 1.gün deksametazon ve 3.gün diğer gruplarla gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).Deksametazon verilmesinin kandaki yüksek PCO₂ oranının azalmasında etkin olduğu gösterilmiştir

4. MDA analizinde, kontrol grubunda MDA değerinin 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). 1. 2. ve 3. gün kontüzyon grubu ve 1.2. ve 3.gün deksametazon grubunda MDA değeri kontrol ve sham grubuna göre yüksek olup en yüksek değerler kontüzyon grubunda iken deksametazon verilmesi sonrası değerlerde gerileme gözlemlendi ($p<0,05$). Deksametazon grubunda sham ve kontrol grubuna göre MDA değeri yüksekti ($p<0,05$). MDA sonuçlarıyla, tedavi için uygulanan deksametazonun akciğer kontüzyonunda etkin olduğunu gözlemledik.

5. SOD analizinde, sham grubunda diğer gruplara göre SOD değeri düşük bulundu. 1.,2.,3. günde kontüzyon grubunda SOD değeri, 1., 2., 3. günde deksametazon grubuna göre yüksek olup her iki grupta da günlük değerlerde giderek azalma izlendi ($p<0,05$).

Kontrol grubunda SOD değeri kontüzyon ve deksametazon grubuna göre düşük bulundu ($p<0,05$). SOD, değerinin deksametazon grubunda, kontüzyon grubuna göre düşük olması deksametazon' un inflamatuvar yanıtı baskılaması, sonrasında oksidasyon ve serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

6. Kontrol grubunda akciğer patoloji skorlaması analizinde sham ($p<0,05$). ve kontrol ($p>0,05$).grubunda diğer gruplara göre düşük değerlendirme yapıldı ac

parankimi normal yada ödemli idi ($p<0,05$). 1.,2. 3.gün kontüzyon grubunda ve 1., 2. ve 3.gün deksametazon grubunda grubunda, patoloji skoru sham ve kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0,05$). 1ve.2 gün ($p>0,05$) ve 3. gün ($p<0,05$) kontüzyon ve 1.2.3. gün deksamteazon grupları karşılaştırıldığında ve skor değeri kontüzyonda deksametazon grubuna göre yüksek olup günlük değerlendirmede skor değerinin deksametazon grubunda giderek düştüğü izlendi.

7. Lokosit infiltrasyonu değerlendirmesinde sham grubunda lokosit infiltrasyon yüzdesi ; 1.,2. ve 3. gün kontüzyon grubu ve 1. 2.gün ve 3.gün deksametazon grubuna göre düşüktü ($p<0,05$), kontüzyon grubunda travma sonrası lökosit infiltrasyon yüzdesi yüksekken günde bu yüzdede gerileme mevcuttu,ancak deksamteazo n verilen grupta 1.2.3.günlerde lokosit infiltrasyonunda giderek artan bir azalma izlendi.1.gün deksametazon grubunda 1.gün kontüzyon grubuna göre infiltrasyon yüzdesi düşüktü, istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$) fakat sonuç anlamlıydı, 2. ve 3.gün deksametazon grubunda da, 2.ve 3.gün kontüzyon grubuna göre düşüktü ve istatistiksel olarakta anlamlı fark vardı ($p<0,05$)

8. Yaş/kuru akciğer ağırlığı oranı analizinde, kontüzyon ,deksametazon, sham ve kontrol gruplarında 1, 2, 3. günlerde yaş/kuru akciğer ağırlığı oranı karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$),fakat anlamlı idi, 3.gün deksamteazon grubunda, 3.gün kontüzyon grubuna göre yaş /kuru ağırlık oranındaki azalma ise istatistiksel anlamlı idi. Yaş / kuru akciğer ağırlık oranının deksametazon grubunda, kontüzyon grubuna göre düşük olması deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı nötrofil infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünüldü.Yani deksametazonun akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

VII. ÖZET

KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL AKCİĞER KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE DEKSAMETAZON'UN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

GİRİŞ: Travmalı olguların %25'ini toraks travmaları oluşturur. Toraks travmalı hastaların büyük bir bölümünde kot fraktürü ve akciğer kontüzyonu gelişir. Major toraks travmalarının %30-75'inde ortaya çıkan akciğer kontüzyonu mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bir yaralanmadır. İzole ağır bir kontüzyonda %11 mortal seyreder . Pulmoner kontüzyon sonucunda ortaya çıkan pnomoni, akut solunum yetmezliği sendromu ve uzamış mekanik ventilasyon gibi klinik tabloların semptomatik tedavileri dışında belirlenmiş ve kullanılan bir tedavi yöntemi yoktur. Çalışmamızda ratlara travma modeli ile pulmoner kontüzyon oluşturuldu.

Oluşturulan pulmoner kontüzyonlu ratlarda deksametazonun lipid peroksidasyonu, serbest oksijen radikalleri üzerine biyokimyasal ve histopatolojik etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER Çalışmada 61 adet Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Sham ve kontrol grubu hariç diğer gruplara izole künt toraks travması uygulanarak akciğer kontüzyonu oluşturuldu. Travmanın şiddeti 1.5 joule olarak

belirlendi. Dekametazon grubuna künt toraks travması uygulandıktan sonra 1, 2 ve 3. gün intraperitoneal 3mg/kg Dekort verildi. Kontüzyon grubuna sadece künt toraks travması uygulandı. Grupların 0.1. 2 ve 3.günlerde kan gazları, dokuda malondialdehit, süperoksit dismutaz, akciğer dokusu histopatolojik değerlendirme sonuçları ve yaş / kuru akciğer ağırlıkları kaydedildi.

BULGULAR: Travma sonrası 5 (%8,1) ratta mortalite gelişti.

PO₂ değeri (mmHg);

Sham grubunda, 3. gündeki kontüzyon grubuna göre yüksek, 3. gün deksametazon grubuna göre ise düşük bulundu ($p<0,05$),

1.ve 3. günde deksametazon grubunda, sham grubu ve ,1. ve 3. gündeki kontüzyon grubuna göre yüksek pO₂ değerleri ölçülürken ($p<0,05$).2. gündeki deksamtezon grubunda da diğer gruplara göre yükselme gözlemlendi ($p>0,05$).

MDA değeri (pmol/ml/mg);

Kontüzyon grubu, sham, kontrol ve 1.2.3.günlerdeki deksametazon grupları ile karşılaştırıldığında MDA değerinin kontüzyon grubunda yüksek olduğu gözlemlendi. ($p<0,05$)

Deksametazon grubunda ise 1. 2. ve 3.günlerdeki kontüzyon gruplarına göre MDA değerinde anlamlı düşme izlendi ($p <0,05$), yine deksametazon grubunda kontrol ve sham grubuna göre MDA değeri yüksek ölçüldü. ($p<0,05$)

SOD değeri (U/g/mg);

Sham grubu, kontrol ($p>0,05$) kontüzyon ($p <0,05$) ve deksametazon ($p <0,05$) grupları ile karşılaştırıldığında SOD değerinin düşük olduğu gözlemlendi

2 ve 3. gün deksametazon grubunda, 1.2. ve 3. günlerdeki kontüzyon grubuna göre SOD değerinin belirgin düşük olduğu izlendi ($p<0,05$)

Patoloji Skoru;

1.,2. 3.gün kontüzyon ve 1.,2. ve 3.gün deksametazon gruplarında, sham ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) Kontüzyon ve deksametazon grupları karşılaştırıldığında patolojik skorunun deksametazon grubunda kontüzyon grubuna göre düşük olduğu izlendi ($p>0,05$) 3. gün deksametazon grubu, 3.gün kontüzyon grubuna göre izlenen yükselme anlamlı idi ($p<0,05$).

Lökosit infiltrasyon skoru;

Sh grubunda 1.,2. ve 3. gün kontüzyon grubu ve 1. 2.gün ve 3.gün deksametazon grubuna göre lokosit infiltrasyon yüzdesi düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$), 1.gün 2. ve 3.gün kontüzyon grubunda lökosit infiltrasyon yüzdesi 1.2.ve 3.gün deksametazon grubuna göre yüksek olup heriki grupta yüzde artan gün sayısı ile giderek azaldı deksametazon verilen grupta izlene azalma anlamlı idi ($p<0,05$),

SONUÇ:

Çalışmamız künt travmayla izole akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda deksametazon kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon şiddetini azalttığını, inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini ve koruyucu etkileri olabileceğini göstermiştir. Künt toraks travmasında oluşan kontüzyonda pH değerinin düştüğü deksametazon verilmesi ile 1.2.3. günde artan oranlarda olmak üzere pH değerlerinde yükselme ve asidozda düzelme olduğu gözlemlendi.

Deksametazon grubunda 1., 2. gün pO₂ değerinde gözlemlenen yükselmenin kontüzyon grubuna göre yüksek olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. 3.gün deksametazon grubunda gözlenen yükselme istatistiksel olarak anlamsızken, çalışmada deksametazonun pO₂ değeri üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Kontüzyon grubunda ölçülen pCO₂ değerinin. 1., 2., 3. gün deksametazon grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken deksametazonun pco₂ deki düşme üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Patoloji skornun kontüzyon ve deksametazon grubunda, sham ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. 1.2. ve 3. gün kontüzyon grubu 3.gün deksametazon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Deksametazonun travma sonrası oluşan ac parankim hasarında gerilemeye neden olduğu gözlemlendi.

Lökosit infiltrasyon skorlamasının,deksametazon grubunda kontüzyon grubuna göre düşük olmasının deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve sonrasında hücreyel yanıtı baskılaması ile ilişkili olduğu düşünöldü.

Yaş / kuru akciğer ağırlık oranının deksametazon grubunda, kontüzyon grubuna göre düşük olması deksametazonun inflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı nötrofil infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünöldü.Yani deksametazonun akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Kontüzyon ve deksametazon grubunda 1.,2. ve 3.gün MDA'nın ortalama değerlerinin azaldığı gözlemlendi.Her iki gruptada grup içindeki MDA'nın 1.gün ile 2. ve 3gün, 2.gün ile 3.gün ortalama değerleri arasındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi.

Kontüzyon grubunun SOD değerinin, 1., 2. ve 3. gün deksamteazon grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiki olarak fark vardı.

SOD değerinin kontüzyon ve deksametazon gruplarında sham ve kontrol gruplarına göre yüksek olmasının, travma sonrası artan oksidasyona bağlı olduğu düşünöldü. SOD değerinin deksametazon grubunda, kontüzyon grubuna göre düşük olmasının deksametazon'un inflamatuvar yanıtı baskılaması, sonrasında oksidasyonun ve serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olduğu düşünöldü.

VIII. SUMMARY

THE RESEARCH OF DEXAMETHASONE EFFECTIVENESS ON EXPERIMENTAL RATS HAVING BLUNT THORAX TRAUMA AND ISOLATED BILATERAL LUNG CONTUSION.

INTRODUCTION: The 25% of traumatic cases that apply to emergency have rib fractures and lung contusion. The lung contusion that emerges in 30-75% of the major thorax is the serious injury which has a high mortality and morbidity rate. The mortality rate given as 11% in an isolated intense contusion.

As there is still no widely accepted and standardised therapeutic approach to pulmonary contusion except the symptomatic treatment for the development of pneumonia, acute respiratory distress syndrome and prolonged mechanical ventilation. Thus the patients had longer hospital stay and higher hospital costs. Because of the high mortality and morbidity rates and no special treatment strategies presented, lots of clinical and experimental studies focused on pulmonary contusion.

In our study, pulmonary contusion is formed in rats with a trauma model. We investigate the effects of dexamethasone on lipid peroxidation and free radicals of oxygen with biochemical assay and histopathological assay.

MATERIALS and METHODS: 61 of Sprague Dawley male rats were used in this study. Other groups except the sham and control groups, isolated lung contusion was created by applying blunt chest trauma. Trauma severity was determined as 1,5 joules.

After the application of blunt chest trauma dexamethasone groups, 1,2. and 3. day dexamethasone given 3mg/kg intraperitoneal. Contusion groups, only applied to blunt chest trauma. Groups 0, 1. 2. and 3rd day blood gases, tissue malondialdehyd, superoxid-dismutase, results of histopathological examination of

lung tissue and wet / dry lung weights were recorded. The trauma in five rat (8,1%) mortality was observed

DIAGNOSES: For sham groups PaO₂ values were found higher compared to the contision group ($p < 0,05$), were lower compared to the dexametasone group ($p < 0,05$). 1 and 3. Day for deksametazon groups P_{O2} volues were found higer compared to the sham control and contision group ($p < 0,05$). 2.day for the dexametasone group volues were found higer comparede the other groups ($p > 0,05$) PaCO₂ value in sham group was higher than other groups ($p < 0,05$) and it wasn't different among controlled, IL-10 and budesonide groups ($p > 0,05$).

Sham, dexametasone 1.2.3.days, control groups malondialdehit values were lower compared to the contision group ($p < 0,05$). For dexametasone group MDA value was observed lower than contision ($p < 0,05$) group. For dexametasone group MDA value was observed higher than sham and control group.

The SOD value among control, dexametasone and control groups was higher than the sham group ($p < 0,05$). In 2.and 3.days dexametazone group SOD valoue were lower than 1.2. and 3. day contision group.

The average of lung damage in 1.2.3. days of contision group and 1.2.3. days of dexametasone groups were higher than sham and control group. for contision group, lung damage were higher than contision group. ($p < 0,05$).

Leukocyte infiltration score were diagnosed higher in the contision and dexametasone ggroup than other groups ($p < 0,05$).

RESULTS: It's observed that in the lung contusion of the subject rats, the use of dexamethasone reduced both intensity of lung contusion and the inflammatory reaction to minimum degree.

Giving dexamethasone decreased the pH value of blunt thoracic trauma with contusion 1.2.3. increasing proportion of daily improvement in acidosis and increase in pH values was observed.

In the dexamethasone group 1.2.day, the value of the PO₂ was observed to be higher than the contusion group.

We observed a rise in the value of PO₂ 1.2.day in the dexamethasone group, which was significantly higher than the contusion group and this result was found to be statistically significant. In the contusion group, the value of the measured PCO₂ compared 1.2.3. day dexamethasone group and no statistically significant difference was shown but we observed that dexamethasone group has a positive effect on fall in PCO₂.

Pathology score of the contusion and dexamethasone group was significantly higher than the control group and the sham and there was statistically significant difference. 1.2. and 3. day contusion group was statistically significant compared to the 3.day dexamethasone group. Dexamethasone was found to be caused by the decline of post-traumatic injury in the lung parenchyma.

Wet / dry lung weight ratio of the dexamethasone group, to be lower than those of contusion thus thought to be associated with a suppression of the inflammatory response and decrease in neutrophil infiltration with dexamethasone

Contusion and dexamethasone group 1, 2 and day 3 of the average values of MDA decreased. In both groups of MDA 1st day with group 2 and 3days, day 2 and day 3 were found to be statistically significant decrease in mean values.

Contusion group, SOD value of 1 2. and 3 day were found to be significantly higher than the dexamethasone group and the difference was statistically significant.

SOD value of the contusion and dexamethasone groups is significantly higher than the sham and control groups after trauma was thought to be due to increased oxidation. SOD value of the dexamethasone group, contusion is lower

than the dexamethasone group's thought to be due to, suppression of the inflammatory response, decrease of free oxygen radicals and oxidation.

Leukocyte infiltration, scoring, dexamethasone group are lower than those of contusion, was thought to be associated with after the suppression of the inflammatory response suppression of the cellular response with dexametasone.

IX. KAYNAKLAR

1. Brewer LA, Steiner LE. The managment of crushing injures of the chest. Surg Clin North Am. 1968; 48:1279-89.
2. Battistella FD, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura, and lungs. In: Shields TW. General Thoracic Surgery. Fifth ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2000, 815-63.
3. LoCicero I, Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. Surg Clin North Am. 1989; 69:15-19.
4. Yavuzer Ş, Akay H, Akalın H, Aslan R, Özyurda Ü, Isın E. Trakeobronşial yaralanmalar. Mavi Bülten. 1978; 10:211-25.
5. Tunçözgür B, Yıldız H, Üstünsoy H. Trakeobronşial yaralanmalar. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 1999; 7:459-61.
6. Soysal Ö. Künt göğüs travmaları. In: Yüksel M, Kalaycı G, editors. Göğüs cerrahisi. İstanbul:özlem grafik matbaacılık; 2001, 446-464.
7. Kaynak K, Mattax LK, Dilege S, Kalaycı G, Giles Y, Özçelik C, Sözüer E, Küçük C. Toraks travmaları. In: Erkin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M, editors. Travma. İstanbul: Medikal yayıncılık; 2005, 819-73.
8. Hoyt DB, Potenza BM, Cryer HG et al. Trauma. In: Greenfield LJ, Mullholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lilimoe KD eds. Surgery: scientific principles and practise. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott -Raven 1997, pp. 267-321.
9. Budunelli T: Toraks travmaları. İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası. 1981, 19-25
10. Burch JM, Franciosa RJ, Moore EE. Trauma. In: Schwartz SI (ed). Principles of surgery. 7th edn. Singapore: McGraw -Hill edn; 1999, pp. 155-222.
11. Golden PA. Thoracic trauma. Orthop Nurs. 2000; 19:37-48.
12. Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, Hartunian SL, Rodriguez A. Blunt thoracic trauma anlysis of 515 patients. Ann Surg. 1987; 206:200- 205.
13. Eren MN, Balcı AE. Toraks travmaları. In: Eren MN (eds). Göğüs Cerrahisi. 1. baskı. Ankara: Sim matbaacılık Ltd ti 2003:661-687

14. Cohn SM. Pulmonary contusion: Review of a clinical entity. J Trauma 1997;42:973-979
15. Bafloğlu A, Akdağ AO, Çelik B, Demircan S. Göğüs travmaları: 521 olgunun değerlendirilmesi. Ulus Travma Derg 2004;10:42-6
16. Blair E, Topuzlu C, Deane RS. Majör blunt chest trauma. In Current Problems surgery. Year Book Chicago 1969; 1-64
17. Galan G, Caffarena JM, Blasco E, Borro JM. Blunt chest trauma in 1696 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 1992; 6:284-87.
19. Nakayama DK, Ramenofsky ML, Rowe MI. Chest trauma in childhood. Ann Surg. 1989; 210:770-75.
20. Van Nata TL, Morris JA JR. Injury scoring and trauma outcomes. In Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE.
21. Tırnaksız B, Kaynak K, Çakan A. Travma ve Resüsitasyon kursu, Toraks Travmaları. 2006; 95-97
22. Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA et al. Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients. Crit Care Med 2000;28:125-31
23. Mullins RJ, Feliciano DV, Moore EE et al. Management of shock. Trauma. Stanford, Appleton & Lange 1996;159-180.
24. McCord JM. Oxygen-derived radicals. A link between reperfusion injury and inflammation. Federation Proc. 1987; 46:2402-6.
25. Hunt P, Owens A, Greaves I. Emergency thoracotomy in thoracic trauma –a review. Pages 1-19.
26. Mostay GJ, Alho AV, Schultz LS, Dietzman RH, Lillehei RC. Pulmonary capillary permeability in the posttraumatic pulmonary insufficiency syndrome. Comparison of isogravimetric capillary pressures. Ann Surg. 1971; 173:244-50.
27. Öztop C. Son on yılda kliniğimize başvuran toraks travmalı olguların değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi, 2005.
28. Judith E. Tintinalli. Emergency Medicine. Six edition. The Mc Graw-Hill Companies, Inc. USA 2004, pp. 1595-1613

29. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease. where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992; 119:598–20.
30. Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Applied Phys.* 1979; 47:718-28.
31. Roux P, Fisher RM. Chest trauma in children. An analysis of 100 cases of blunt chest trauma from motor vehicle accidents. *J Pediatr Surg.* 1992; 27:551-55.
32. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ: Clinical predictors of the ARDS. *Am J Surg.*1982; 144:24.
33. Pinilla JC. Akut respiratory failure in severe blunt chest trauma. *J Trauma* 1982; 22:221-6
- 34 Lang JD, McArdle PJ, O Reilly PJ, et al. Oxidant-antioxidant balance in acut lung injury. *Chest.* 2002; 122: 314-320.
35. Hansbrough JF, Wikström T, Braide M et al. Neutrophil activation and tissue neutrophil sequestration in a rat model of thermal injury. *J Surg Res* 1996;61:17-22
- 36 Judith E. Tintinalli. *Emergency Medicine.* Six edition. The Mc Graw-Hill Companies, Inc. USA 2004, pp. 1595-1613
37. Trupka A, Waydhas C, Hallfeldt KK, Nast-Kolb D, Pfeifer KJ, Schweiberer L. Value of thoracic computed tomography in the first assessment of severely injured patients with blunt chest trauma: results of a prospective study. *J Trauma.* 1997; 43:405-11.
38. Schild HH, Strunk H, Weber W, Stoerkel S, Doll G, Hein K, et al. Pulmonary contusion: CT vs plain radiograms. *J Comput Assist Tomogr.* 1989; 13:417-20.
39. Allen GS, Cox CS Jr. Pulmonary contusion in children: diagnosis and management. *South Med J.* 1998; 91:1099-106.
40. Blostein PA, Hodgman CG. Computed tomography of the chest in blunt thoracic trauma: results of a prospective study. *J Trauma* 1997; 43:13-8.
41. Golden's *Diagnostic Reontgenology.* Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1968; 37-42.

42. Zatzkın, H.R., The Roentgen Diagnosis of Trauma. Year Book Medical. Pub. ine. Chicago-1965; 448-591.
43. Strohmaier W, Trupka A, Pfeiler C. Bilateral lavage with diluted surfactan improves lung function after unilateral lung contusion in pigs. Crit Care Med; 33: 2286–93, 2005
44. Uzun O, Unal S. Güncel bilgiler ışığında Enfeksiyon hastalıkları. Bilimsel Tıp; Ankara 2002; 821-834.
45. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. Gastroenterology. 1999; 117:378-87.
46. John P. Richie J. The role of glutathione in aging and cancer. Experimental Gerontology. 1998. 27: 615-26.
47. Zengin Ulakoğlu E., Koray Gümüştas M., Belce A., Altuğ T., Kökoğlu E. Strese bağlı mide mukozası hasarında endojen glutatyon tükenişinin enerji metabolizması ile ilişkisi. Cerrahpaşa J Med. 1998, 29:127-31.
48. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.
49. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ: Clinical predictors of the ARDS. Am J Surg.1982; 144:124.
50. Garber BG, Hevert PC, Yelle JD, Hodder RV: A systematic overview of incidence and risk factors. Crit Care Med. 1996; 24:687-95.
51. Argus DC, Linde Z. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153:592.
52. Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC et al. Blunt diaphragma trauma. A five year experience. Am Surg. 1990;56:112-4.
53. Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. J Applied Phys. 1979;47:718-28.27. Moore EE, Mattox KL, Feliciano DV. Trauma. sec. ed. Appleton-Lange. Califor. 1991; 408-11.
54. Reynolds HN, Me Cunn M, Borg U. Critical Care. 1998;2:29-34.
55. Herve D, Herve M, Cheval C. Crit Care Med. 2000;28:304-8.

56. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971; 60: 233-239.
57. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 293-301.
58. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 293-301
59. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 293-301
60. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144: 124-130
61. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med.* 1990; 20:225-32.
62. McIntyre RC, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000; 28:3314-31.
63. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM.* 2000; 342:1334-49
64. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax.* 2002; 57:540-46.
65. Zhang H, Slutsky AS, Vincent JL. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive Care Med.* 2000; 26:474-76.
66. Günther A, Walmrath D, Grimminger F, Seeger W. Pathophysiology of acute lung injury. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2001; 22:247-58.

67. Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25:180-85.
68. Song JK, Beaty DC: Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR*. 1996; 167:1510.
69. Öktem İ. Göğüs Cerrahisi cilt 2 2003 ;427-438
- 70 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-723.
71. Ayşe Tana Aslan, Deniz Doğru, Uğur Özçelik. Akut respiratuvar distress sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2004; 47: 209-21.
72. Shackford SR. Blunt chest trauma. The intensivist's perspective. *J Intensive Care Med*. 1986;1:125-36.40- Velanovich V. Crystalloid vs colloid fluid resuscitation. A meta-analysis of mortality.*Surgery*. 1989; 105: 65-71.
73. Velanovich V. Crystalloid vs colloid fluid resuscitation. A meta-analysis of mortality.*Surgery*. 1989; 105:65-71.
74. Biddle TL, Yu PN. Effect of furosemide hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1979; 43:86-90.
75. Miller HB, Taylor GA, Mc Murtry RY, Mc Lellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore. Williams&Wilkins. 1990; 191-92.
76. Ökten İ, Güngör A. Akut Akciğer Hasarı ve Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu. 1. baskı 2003 Göğüs Cerrahisi Cilt 1;1247–1308.
77. Retzinger GS. D-dimer Determination to Exclude Pulmonary Embolism *Lab Lines* 2001;7.
78. Rico FR, Chenq JD, Gestring ML, Piotrowski ES. Mechanical Ventilation Strategies in Massive Chest Trauma. *Crit Care Clin*, 2007;23(2):299–315.
79. Aslan AT, Doğru D, Özçelik U. Akut Respiratuvar Distress Sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:209–221.

80. Pelosi P, Caironi P, Taccone P, Brazzi L. Pathophysiology of Positioning in The Healthy Lung and in ALI/ARDS. *Minevra Anesthesiol* 2001;67(4):238–247.
81. Tzouvelekis A, Pneumatikos I, Bouros D. Serum Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome an Ailing Prognosticator. *Respir* 2005;6(1):62.
82. Çakar N, Tulunay M, Uyar M. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu ve Güncel Yaklaşımlar. *Solunum Dergisi* 2001;4(2):160–161.
83. Hudson LD, Hough CL. Therapy For Late-phase Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med* 2006;27(4):671–677.
84. Haitsma JJ, Papadoks P, J Lachmann B. Surfactant Therapy For Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(1):18–22.
85. Jia J, Liu XM, Zhang JP, Zhongguo W, Zhong B, Ji Jiu Yi X. Effect of Methylprednisolone on Procollagen TypeIII of Rats With Acute Lung Injury 2006;18(8):459–461.
86. Yetkin U. Akut Solunum Sıkıntısı ve Tedavi Şekilleri. *Van tıp Dergisi* 2003;10(4):118–124.
87. Oliveira MJ, Meyer-pflug AR, Alba-loureiro TC. Modulation of Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Inflammation:Role of Insulin. *Shock* 2006;25;(3):260-6.
88. Neill KJA, Karen EAB, Jan OF, John TG, Deborah JC, Maureen OM. Effect of Nitric Oxide on Oxygenation and Mortality in Acute Lung Injury. *Journal List BMJ* 2007;14;334(7597):779.
89. Payen DM. Inhaled Nitric Oxide and Acute Lung Injury. *Clin Chest Med* 2000;21(3):519–529.
90. Üner A, Kırımı E, Cesur Y. Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfactan Replasman Tedavisi. *Van Tıp Dergisi* 2000; 7 (2):60–62.
91. Lewis JF, Veldhuizen RA. The Future Surfactant Therapy During ALI/ARDS. *Semin Respir Crit Med*. 2006;27(4): 377–388.

92. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001;120(4):1347–1367
93. Song JK, et al. Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR*. 1996; 167:1510.
94. Brower RG, Ware LB. Treatment of ARDS. *Chest* .2001; 120:1347-67.
95. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway Obstruction in asthmatic patients. *Chest*. 1991; 100:1319-22.
96. Miller HB, Taylor GA, Mc Murtry RY, Mc Lellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore. Williams&Wilkins. 1990; 191-92.
97. Frank Isık. Clinical Science Ketorolac may control more than pain. *Clinical Science*. 2003; 105:549-50.
98. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y. Treatment of ARDS. *Chest*. 2001; 120:1347-67.
99. Akkuş I, Gültekin F, Aköz M, Çağlayan O, Bahçeci S, Can UG, Ay M, Gürel A. Effect of moderate alcohol intake on lipid peroxidation in plasma, erythrocyte and leukocyte and on some antioxidant enzymes. *Clin Chim Acta*. 1997; 31:266,141-47.
100. Halliwell, B. : Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am JMed*. 91: 14-21, 1991
101. Serafini, M., Del Rio, D.: Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the tool?. *Redox Report* 9 (3), 145-152.2004.
102. Akkuş İ.: Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkeleri. MIMOZA Yayınları-Konya-38, sağlık dizisi (5),1995
103. Winston GW. Oxidants and Antioxidants in Aquatic Animals. *Comp BiochemX Physiol* 1991;100C:173-176
104. Halliwell, B.: Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 49 (10), 1341-1348. 1995
105. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev* 1994; 52: 253-65.

106. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002;296:2391-4
107. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem* 2000; 275:375. 24-32.
108. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest* 2000;105:1095-108.
109. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *JBiol.Chem* 2001;276:41279-87
110. Schoenberg MH, Poch B, Moch D, Marzinzig M, Marzinzig E, Mattfeldt T, Gruber H, Beger HG: Effect of acadesine treatment on postischemic damage to small intestine. *Am J Physiol* 269:H1752–H1759, 1995
111. Extracellular Superoxide Dismutase In Biology And Medicine Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. *Free Radical Biology & Medicine* 35: 236–256, 2003.
112. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. *J. Biol. chem.* 1969; 244: 6049-6055.
113. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.* 1995; 64: 97-112.
114. Buettner GR, Ng CF, Wang M, Rodgers VGJ, Schafer FQ. A new paradigm: manganese superoxide dismutase influences the production of H_2O_2 in cells and thereby their biological state. *Free Rad. Biol. Med.* 2006; 41: 1338–1350.
115. McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. *J. Biol. Chem.* 1970; 245: 1374-1377.

116. Elsayed NM, Gorbunov NV, Kagan VE. A purposed biochemical mechanism for blast overpressure induced hemoragic injury. *Toxicology*. 1997; 121: 81-90.
117. Lang JD, McArdle PJ, O Reilly PJ, et al. Oxidant-antioxidant balance in acut lung injury. *Chest*. 2002; 122: 314-320.
118. Finger S. Brain damage and neuroplasticity: mechanisim of recovery or development ? *Brain Res*. 1985;10:177-86.
119. Farmer SF. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 1997; 48: 1090-3.
120. Demirhan R, Onan B, Öz K, Halezeroğlu S. Comprehensive analysis of 4205 patients with chest trauma: a 10-year experience. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2009; 9: 450-453.
121. Yazkan R. Geç Dönem Travmatik Hemotoraks: Olgu Sunumu. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 6(1): 43-46.
122. Gavelli G, Canini R, Bertaccini P, Battista G, Bna C, Fattori R. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur Radiology* 2002; 12: 1273-1294.
123. Ozdemir N., Toraks Travmaları, Göğüs Cerrahisi, Derleyen: Akay H, Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara 2003, Bolum: 5, S:53-71
124. LoCicero J 3 rd; Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. *Surg Clin North Am* 1989;69: 15-9.
125. Battistella D.F, Benfield R.J. Blunt and Penetrating Injuries of the Chest Wall, Plevra and Lungs. *General Thoracic Surgery*, (Ed) Shields T.W. Philadelphia, Fifth edition. V (1). Section 12, pp815-831. 2000
126. Soysal Ö. Künt göğüs travmaları. In: Yüksel M, Kalaycı G, editors. *Göğüs cerrahisi*. İstanbul: özlem grafik matbaacılık; 2001, 446-64.
127. Gavelli G, Canini R, Bertaccini P, Battista G, Bna C, Fattori R. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur Radiology* 2002; 12: 1273-1294.
128. Altınok T. Akciğer Yaralanmaları. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010; 1(1): 55-59.

129. Soybir GR. Travma Epidemiyolojisi. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (eds). Travma, 2005. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. 26-31.
130. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. Thorax. 2002; 57:540-46.
131. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997; 112:235-243.
132. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. Lancet 1992; 339: 466-469
133. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1999; 27: 304-312
134. Özdemir Ö. Pulmoner Ödem ve ARDS. Numanoğlu N. (editör). Klinik Solunum sistemi ve hastalıkları. 2.baskı, Ankara Antıp A.Ş 2001: 477-485
135. Stockmann U, Roscher R. (Pulmonary contusion after blunt chest trauma: an experimental model (author's translation)). Thoraxchir Vask Chir 1977;25:211-3.
136. Wang ND, Stevens MH, Doty DB, Hammond EH. Blunt chest trauma: an experimental model for heart and lung contusion. J Trauma.; 54 (4): 744-8, 2003.
137. Knofori MW, Liener UC, Seitz DH, Perl M, Bruckner UB, Kinzl L, Gebbari F. Cardiopulmonary, Histological, and İnflammatory Alterations After Lung Contusion in A Novel Mouse Model of Blunt Chest Trauma, Shock.; 19 (6): 519-25, 2003.
138. Proctor, Kenneth G. PhD Blood Substitutes and Experimental Models of Trauma, J Trauma, Volume 54(5) Supplement pp S106-S109, 2003.
139. Irwin, Randy J. MD; Lerner, Megan R.; Bealer, John F. MD; Brackett, Daniel J.; Tuggle, David W. MD Cardiopulmonary Physiology of Primary Blast Injury, J Trauma, Volume 43(4) pp 650-655, 1997.

140. Öztürk M., Güzelhan Y., Sayar K., Tüzün U. Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda plazma malondialdehit ve glutatyon düzeylerinin araştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001; 11:155-59.
141. Yarıktaş M., Fehmi D., Doğru H., Aynalı G., Yönden Z., Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. SDÜ tıp fak dergisi. 2003; 10: 65-67.
142. Rocco PRM, Souza AB, Faffe DS, Passaro CP, Santos FB, Negri EM: Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168:677-84.
143. Hakkinen PJ, Schmoyer RL, Witschi HP. Potentiation of butylated - hydroxytoluene-induced acute lung damage by oxygen: effects of prednisolone and indomethacin. Am. Rev. Respir. Dis.1983; 128:648-51.
144. Rylander R, Beijer L. Inhalation of endotoxin stimulates alveolar macrophage production of platelet-activating factor. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135:83-86.
145. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. Chest. 1994; 105:1516-27.
146. Türüt H, Ciralik H, Kilinc M ve ark. Effect of early administration of dexamethasone, N-acetylcysteine and aprotinin on inflammatory and oxidant-antioxidant status after long contusion in rats. Injury 2009;40:521-527
147. Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during ARDS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Crit Care.1997;12:4,177-82
148. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-24
149. Nakagawa M, Masahiro O, Ando N et al. Effects of steroids on the lung accumulation of neutrophil and monocyte in rabbits with endotoxemia. Chest 1996;109:1339-45.

150. Ischiropoulos H, al-Mehdi AB, Fisher AB. Reactive species in ischemic rat lung injury contribution of peroxynitrite. *Am J Physiol.* 1995; 269:158-64.
151. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 112-119.
152. Raghavendran K, Bruce A. Davidson, Jadwiga D. Helinski, Cristi J. Marschke, Patricia Manderscheid, James A. Woytash, Robert H. Noter and Paul R.Knight. A Rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg* 2005; 101: 1482-9
153. Turut H, Ciralik H, Kılınc M, Ozbağ D, İrmek S.S: Effects of early administration of dexamethasone, N-acetylcysteine and aprotinin on inflammatory and oxidant-antioxidant status after lung contusion in rats. *Injury, Int. J. Care Injured* (2008) JINJ 3624, 9
154. Rocksen D, Liliehook B, Larsson R, et al. Differential antiinflammatory and anti-oxidative effects of dexamethasone and N-acetylcysteine in endotoxine-induced lung inflammation. *Clin Exp Immunol* 2000; 122:249-56.
155. Concetta Crisafulli, Emanuela Mazzon, Carmelo Muia, PaoloDi Bela, Emanuela Esposito, Rosaria Meli and Salvatore Cuzzocrea. Effects of combination of melatonin and dexamethasone on acute lung injury in a mice model of carrageenaninduced pleurisy. *J. Pineal Res.* 2006; 41: 228-237.
- 156 Nieves C Jr, Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: a uniqueperspective. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56:471-82.
157. Kubes P, McCafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med.* 2000; 109:150-58.
- 158.Ulutaş H. İnönü üniversitesi Tıp fakültesi uzmanlık tezi Akut akciğer travmalarında melatonin ve deksametazonun ratlar üzerindeki etkileri 2008;
159. John P. Richie J. The role of glutathione in aging and cancer. *Experimental Gerontology.* 1998. 27: 615-26.
160. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 2000; 117:1162 -172.

