

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL TRAVMATİK
KARDİYAK HASARDA QUERCETİN'İN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUHAMMED ENES TAYSI

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ MUSTAFA ENES DEMIREL

BOLU, NİSAN - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Muhammed Enes TAYSI tarafından hazırlanan “**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL TRAVMATİK KARDİYAK HASARDA QUERCETİN’İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

15/04/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Enes DEMİREL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Kaan ÇELİK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Beliz ÖZTOK TEKTEN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 03.04.2024 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %7 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulundan 2022/13 sayısı ile etik izin alınmıştır.

MUHAMMED ENES TAYSI

ÖZET

**RATLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL TRAVMATİK KARDİYAK
HASARDA QUERCETİN'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**
TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMED ENES TAYSI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ MUSTAFA ENES DEMİREL)
BOLU, NİSAN - 2024
XIV + 120

Amaç: Bu çalışmada travmatik kardiyak hasara maruz bırakılan sıçanlara quercetin verilmesi suretiyle kardiyak etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 52 adet yetişkin (4 aylık) dişi sıçan (250 – 300 g vücut ağırlığı; Wistar Albino türü sıçan, Bolu, TR) kullanıldı. Sıçanlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve çalışma süresince uygun koşullarda bakımları yapıldı. Denekler 17-21 °C sıcaklık ve %50-55 nemli odalarda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta barındırıldı. Herhangi bir yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın beslenmeleri sağlandı. Standart pelet sıçan yemi verildi ve normal musluk suyu ile beslenmeleri sağlandı. Kontrol grubunda 7, diğer gruplarda 9 adet olmak üzere toplamda 52 adet sıçan kullanılması planlandı. Quercetin gruplarında 0.5, 12 ve 24. saatlerde 10 mg, 20 mg ve 40 mg dozlarında üç ayrı gruba enjekte edildi. Gruplar 72. saatte intrakardiyak 5 ml kan alınması suretiyle kurban edildi. Travma modelinde ketamin+ksilazin (90/10 mg/kg) anestezisi uygulandı.

Bulgular: Çalışma sonucunda glutatyon peroksidaz (GPx), malondialdehit (MDA), interlökin-1(IL-1), interlökin-33(IL-33) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. İkili karşılaştırma analizlerine göre, hasar uygulanan grup ile quercetin verilen gruplar kıyaslandığında GPx ve MDA için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. IL-1 ve IL-33 için ise klinik açıdan anlamlı değersel farklılık saptandı. Histopatolojik olarak hasar grubu ile quercetin uygulanan gruplar arasında artan dozlarda kardiyak koruyucu etki gösteren, istatistiksel açıdan anlamlı sonuç tespit edildi. SOD ve sST2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Oksidatif stres markerı olan MDA ile histopatoloji sonuçları bereber değerlendirildiğinde, quercetin artan dozlarda kardiyak koruyucu etki gösterdiği tespit edildi. Mevcut bütün verilerimiz beraber değerlendirildiğinde, quercetin kardiyak koruyucu etki gösterdiği tespit edildi. Her ne kadar daha geniş çaplı ve ileri araştırmalara ihtiyaç olsa da travmatik kardiyak hasarın tedavi sürecinde önemli bir ajan olarak yerini alabileceği ortaya çıkmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Travmatik kardiyak hasar, quercetin, antioksidan, malondialdehit, sıçan

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF QUERCETIN IN EXPERIMENTAL TRAUMATIC CARDIAC DAMAGE IN RATS

MEDICAL SPECIALITY THESIS

DR. MUHAMMED ENES TAYSI

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSIST. PROF. DR. MUSTAFA ENES DEMİREL)

BOLU, APRIL 2024

XIV + 120

Objective: The aim of this study was to investigate the cardiac effects of quercetin in rats subjected to traumatic cardiac injury.

Materials and Methods: Fifty-two adult (4-month-old) female rats (250 - 300 g body weight; Wistar Albino strain, Bolu, Turkey) were used in the study. The rats were obtained from Bolu Abant İzzet Baysal University Experimental Animals Application and Research Center and maintained under appropriate conditions during the study. The rats were housed in rooms with a temperature of 17-21 °C and 50-55% humidity in 12 hours of light and 12 hours of darkness. They were fed without any feed and water restriction. Standard pellet rat food was given and they were fed with normal tap water. It was planned to use a total of 52 rats, 7 in the control group and 9 in the other groups. Quercetin was injected into three groups at doses of 10 mg, 20 mg and 40 mg at 0.5, 12 and 24 hours. The groups were sacrificed at 72 hours by intracardiac 5 ml blood sampling. Ketamine+xylazine (90/10 mg/kg) anesthesia was applied in the trauma model.

Results: As a result of the study, statistically significant differences were found in glutathione peroxidase (GPx), malondialdehyde (MDA), interleukin-1 (IL-1), interleukin-33 (IL-33) levels. According to pairwise comparison analyses, a statistically significant difference was found for GPx and MDA when the injury group was compared with the quercetin-treated groups. Clinically significant differences were found for IL-1 and IL-33. Histopathologically, a statistically significant result was detected between the injury group and quercetin-treated groups, showing a cardiac protective effect at increasing doses. There was no statistically significant difference in SOD and sST2 levels.

Conclusion: When MDA, a marker of oxidative stress, and histopathology results were evaluated together, it was determined that quercetin showed cardiac protective effect at increasing doses. When all our available data were evaluated together, it was determined that quercetin showed a protective effect in cardiac trauma. Although more extensive and advanced studies are needed, it appears that quercetin may take its place as an important agent in the treatment of traumatic cardiac injury.

KEYWORDS: Traumatic cardiac injury, quercetin, antioxidant, malondialdehyde, rat

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tarihçe	4
2.2 Etyoloji	7
2.3 Epidemiyoloji	8
2.4 Sınıflandırma	8
2.5 Patofizyoloji.....	11
2.5.1 Miyokardiyal Kontüzyon (İntramural Hematom)	13
2.5.2 Aritmiler	14
2.5.3 Commotio Cordis	15
2.5.4 Perikardiyal rüptürler.....	16
2.5.5 Kardiyak Rüptür	17
2.5.6 Kapak Yaralanmaları	18
2.5.7 Septal Yaralanmalar	20
2.5.8 Koroner Arter Yaralanmaları	21
2.6 Histopatoloji	23
2.7 Klinik Yaklaşım.....	24
2.7.1 Öykü	24
2.7.2 Fizik muayene	25
2.7.3 Tanı.....	26
2.7.3.1 Semptomlar	26
2.7.3.2 Bulgular.....	27
2.7.3.3 Tanısal Araştırma ve Değerlendirme	27
2.7.3.3.1 EKG ve Kardiyak Enzimler	30
2.7.3.3.2 Akciğer Grafisi	32
2.7.3.3.3 : Ekokardiyagrafi/Sonografi ile Odaklanmış Değerlendirme	

2.7.3.3.4	Bilgisayarlı tomografi	34
2.7.3.3.5	Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	34
2.7.4	Şiddetin Değerlendirilmesi	39
2.7.5	Yönetim/ Tedavi	39
2.7.5.1	Resüsitasyon/ Genel Bakı	39
2.7.5.2	Konservatif Tedavi/ Perikardiyosentez	40
2.7.5.3	Cerrahi Yönetim/ Torakotomi	41
2.7.6	Fikir Birliği ve Yönergeler	42
2.7.7	Gelecek Araştırmalar	42
2.7.8	Ayırıcı Tanı	42
2.7.9	Sağ Kalım ve Prognoz	42
2.7.10	Komplikasyonlar	43
2.8	Quercetin	44
2.9	Çalışmada Kullanılan Biyokimyasal Parametreler	46
2.9.1	Soluble Suppression of Tumorigenicity (sST2)	46
2.9.2	İnterlökin 1 ve İnterlökin 33	47
2.9.3	Malondialdehit (MDA)	49
2.9.4	Glutasyon Peroksidaz (GPx)	49
2.9.5	Süperoksit Dismutaz (SOD)	50
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1	Deney Hayvanları	53
3.2	Deney Grupları	54
3.3	Kardiyak Travma Modeli	54
3.4	Cerrahi Hazırlık ve Yöntem	57
3.5	Biyokimyasal Analiz	62
3.6	Histolojik Analiz	62
3.7	İstatistiksel Analiz	63
4.	BULGULAR	64
4.1	Biyokimyasal Parametreler	65
4.2	Histopatolojik Sonuçlar	79
5.	TARTIŞMA	94
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	106
7.	KAYNAKLAR	108

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Künt kardiyak yaralanma sonrası kardiyak herniasyonun görüntülenmesi	17
Şekil 2.2: Transözefageal EKO ile yapılmış 4 odacığı içeren geniş ventriküler septal defekti gösteren görüntü	21
Şekil 2.3: Emniyet Kemeri İşareti	26
Şekil 2.5: sST2 ve IL-33'ün sinyal yolağı	47
Şekil 2.6: O ₂ 'nin SOD tarafından dismutasyonu	51
Şekil 2.7: O ₂ 'den H ₂ O oluşması süresince arasındaki enzimatik süreci gösteren tablo	52
Şekil 3.1: Raghavendran K. ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olan travma modeli	56
Şekil 3.2: Kontrollü kardiyak travma uyguladığımız travma modeli	56
Şekil 3.3: TKH oluşturmak için sıçanın modele alınması ve sonrasında travma uygulanması A: Hasar verilmesi için sıçana pozisyon verilmesi, B: Ağırlığın sıçan üzerine düşürülmesi	57
Şekil 3.4: Kullanılan cerrahi masa ve cerrahi aletler	58
Şekil 3.5: A: Sıçanların tıraş edilmesi, B: Sıçanların sabitlenmesi	58
Şekil 3.6: A: Alanın %10 povidon-iyot ile sterilize edilmesi, B: Alanın cerrahi mavi örtü ile örtülmesi	59
Şekil 3.7: Ksifoid'in hemen distalinden başlayarak median hatta lineer olarak diseke edilerek alanın açılması	59
Şekil 3.8: Sağ ventrikül hedef alınarak 5 ml kanın intrakardiyak olarak alınması	60
Şekil 3.9: Kalp dokusunun alınması	60
Şekil 3.10: Alınan kalp dokusunun %10'luk formaldehit içinde fikse edilmek üzere saklanması	61
Şekil 3.11: Kardiyak yaralanma bulgusu olan bir sıçan örneği (kalp dokusu renk değişikliği)	61
Şekil 4.1: Sıçanların serumlarında ölçülen GPx düzeyleri (tam model)	67
Şekil 4.2: Sıçanların serumlarında ölçülen GPx düzeyleri (indirgenmiş model)	68
Şekil 4.3: Sıçanların serumlarında ölçülen SOD düzeyleri (tam model)	69
Şekil 4.4: Sıçanların serumlarında ölçülen SOD düzeyleri (indirgenmiş model)	70
Şekil 4.5: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-1 düzeyleri (tam model)	71
Şekil 4.6: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-1 düzeyleri (indirgenmiş model)	72
Şekil 4.7: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-33 düzeyleri (tam model)	73
Şekil 4.8: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-33 düzeyleri (indirgenmiş model)	74
Şekil 4.9: Sıçanların serumlarında ölçülen sST-2 düzeyleri (tam model)	75
Şekil 4.10: Sıçanların serumlarında ölçülen sST-2 düzeyleri (indirgenmiş model)	76
Şekil 4.11: Sıçanların serumlarında ölçülen MDA düzeyleri (tam model)	77
Şekil 4.12: Sıçanların serumlarında ölçülen MDA düzeyleri (indirgenmiş model)	78
Şekil 4.13: İntramiyokardiyal hemoraji grafiği (tam model)	81
Şekil 4.14: İntramiyokardiyal hemoraji grafiği (indirgenmiş model)	82
Şekil 4.15: Vasküler konjesyon grafiği (tam model)	83

Şekil 4.16: Vasküler konjesyon grafiği (indirgenmiş model).....	84
Şekil 4.17: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu grafiği (tam model).....	85
Şekil 4.18: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu grafiği (indirgenmiş model).....	86
Şekil 4.19: Miyokardiyal ödem grafiği (tam model)	87
Şekil 4.20: Miyokardiyal ödem grafiği (indirgenmiş model).....	88
Şekil 4.21: Nekroz grafiği (tam model).....	89
Şekil 4.22: Nekroz grafiği (indirgenmiş model).....	90
Şekil 4.23: Miyokardiyal dejenerasyon grafiği (tam model).....	91
Şekil 4.24: Miyokardiyal dejenerasyon grafiği (indirgenmiş model).....	92
Şekil 4.25: Kalp dokusu histopatolojik görüntüler	93



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: AAST Kalp Hasarı Skorlama Sistemi	9
Tablo 2.2: Doğu Travma Cerrahisi Derneği (EAST), miyokardiyal kontüzyonun değerlendirilmesi ve tedavisi için kılavuz.....	14
Tablo 2.3: Kapak Yaralanmalarına Genel Bakış.....	18
Tablo 2.4: Künt Kardiyak Yaralanmada Etkilenen Yere Göre Özellikler	19
Tablo 2.5: Künt Kardiyak Yaralanmalara Genel Bakış	22
Tablo 2.6: EAST Künt Kardiyak Yaralanma Olguları İçin Öneriler	29
Tablo 2.7: KKY da teşhis yöntemlerinin faydası.....	36
Tablo 4.1: Ölçülen biyokimyasal parametrelerin istatistiksel sonuçları (tam model)	65
Tablo 4.2: Ölçülen biyokimyasal parametrelerin istatistiksel sonuçları (indirgenmiş model).....	66
Tablo 4.3: Histopatolojik skorlamanın istatistiksel analiz sonuçları (tam model)	79
Tablo 4.4: Histopatolojik skorlamanın istatistiksel analiz sonuçları (indirgenmiş model).....	80

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

AAST	: Amerikan Travma Cerrahisi Cemiyeti
AF	: Atrial Fibrilasyon
AG	: Akciğer Grafisi
ATL	: Advance Trauma Life Support
CAB	: Dolaşım-Havayolu-Solunum
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokard Bandı
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
EAST	: Doğu Travma Cerrahisi Derneği
E-FAST	: Extended-Focused Assessment With Sonography For Trauma
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FoCUS	: Focused Cardiac Ultrasound
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
hs-cTnT	: Yüksek Düzeyde Duyarlı Kardiyak Troponin T
IL-1	: İnterlökin-1
IL-33	: İnterlökin-33
KGT	: Künt Göğüs Travması
KKY	: Künt Kardiyak Yaralanma
KPR	: Kardiyopulmoner Resüsitasyon
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik Oksit
NP	: Natriüretik Peptit
O₂⁻	: Süpreoksit anyonu serbest radikali
Q	: Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
sST2	: Soluble suppression of Tumorigenicity
TKH	: Travmatik Kardiyak Hasar

TKH+DMSO	: Travmatik Kardiyak Hasar + DMSO
TKH+Q10	: Travmatik Kardiyak Hasar + Quercetin 10 mg
TKH+Q20	: Travmatik Kardiyak Hasar + Quercetin 20 mg
TKH+Q40	: Travmatik Kardiyak Hasar + Quercetin 40 mg
VSD	: Ventriküler Septal Defekt



TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitim sürecim boyunca, tezimin kararlaştırılması aşamasından sonuçlanması sürecine kadar, benden bilgi, birikim ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Enes DEMİREL'e,

Hem eğitim ve öğretim hem de acil servis yönetimi, işleyişi konusunda destekçim olan ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Kaan ÇELİK ve Doç. Dr. Beliz ÖZTOK TEKTEN'e,

Uzmanlık sürecinde yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, bu süreç boyunca beraber çalıştığımız başta değerli doktor arkadaşlarım olmak üzere, acil servis çatısı altında, bir arada emek verdiğimiz tüm mesai arkadaşlarıma,

Ve tabi ki bugünlere gelmemi sağlayan, gece gündüz demeden yanımda olduklarını hep bildiğim, başarı ve kazanımlarımın asıl kahramanları olan canım anneme, babama ve kardeşlerime en derin teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla...

Dr. Muhammed Enes TAYSI

1. GİRİŞ

Travmatik kardiyak hasar (TKH), yaralanma mekanizmasına bağılı olarak ölümcül durum ile seyredebileceğı gibi, takibinde kendiliğinden gerileyen ve düzelme gösteren, daha selim seyirli aritmilerin eşlik edebildiğı, değışken klinik sonuçları olan bir travmatik hastalıklar bütünüdür. Travmatik sürece göre künt ve delici olarak sınıflandırılır. Bu travmatik tablonun neden olduğı klinik sürecin ciddiyeti, mortalitesi göz önüne alındığında, mevcut tanısai ve takip yaklaşımlarının klinik düzeyde net bir çerçeveye oturtulamamış olduğı da düşünülerek toplumsal açıdan ciddi bir sorun teşkil ettiğı bilinmektedir (1).

Travmatik mekanizması yönüyle ölümcül hasar alan hastaların birçoğı yaşamını hızlı bir şekilde kaybetmekte olup, hastaların % 90'ından fazlasının hastaneye varmadan yaşamını yitirdiğı ve hastaneye ulaştırılanların ise hayatta kalma oranlarının % 20-75 arasında olduğı rapor edilmiştir (2).

Önceden kardiyak kontüzyon olarak isimlendirilen künt kardiyak travma sonrası oluşun klinik durum, travmaya sekonder olarak gelişen miyokardiyal hasar spektrumunu tanımlamadaki belirsizlikler nedeniyle artık 'künť kardiyak yaralanma' (KKY) olarak isimlendirilmektedir (3).

KKY'ler genellikle motorlu taşıt kazalarından (%50), motorlu taşıtların çarptığı yayalardan(%35), motosiklet kazalarından (%9) ve önemli yüksekten düşmelerden (%6) kaynaklanan, daha çok yüksek enerjili travma mekanizması sonrası ortaya çıkmaktadır (4-6).

Kabul edilmiş bir altın standart tanı testinin olmaması ve semptomlarının daha basit travmalarda gözden kaçabilecek olması nedeniyle KKY tanısının konması zor olabilmektedir. Özellikle bu teşhisin konması multi-travmalı hastalarda daha da zorlaşabilmektedir. Bu durumlar göz önüne alındığında ve standardize edilmiş tanı kriterlerinin net bir şekilde belirlenmiş olmaması nedeniyle, künt göğüs travmasını (KGT) takiben bildirilmiş olan kardiyak yaralanma insidansı %8 - %76 arasında değışmekte olup bu süreçlerin bir yansıması olan insidansında ki geniş aralık dikkat çekmektedir (6). Yine yapılan çalışmalarda torakal bölgeye izole olmayan daha genel travmalarda bildirilen KKY insidansı %10 dan, torakal bölgeye daha izole olan yüksek enerjili travmalarda bu insidans % 70'lere kadar çıktığı raporlanmış olup, torakal bölgeye alınacak travma ile

beraber oranının arttığı görülmektedir (7-9). Bir başka Çin merkezli çalışmada bir travma merkezine başvuran hastaların geçmiş 15 yıla dönük tıbbi dokümanlarının incelenmesi sonrası, dokümante edilmiş KGT olan tüm hastaların arasında %18.3 oranında KKY'nin mevcut olduğu rapor edilmiştir (10).

KKY'si olan hastalarda travmanın mediastene geliş açısına, mekanizmasına bağlı olarak belirti ve semptomlarının çok çeşitlilik gösterebileceği literatürlerde ifade edilmektedir (11, 12). Bu semptomlara aritmi, akut kalp yetmezliği, yeni başlayan üfürüm, miyokardiyal kontüzyon, papiller kas rüptürü, kapak yaralanmaları, bozulmuş koroner arter akışı ve sekonder olarak miyokard iskemisinin eşlik ettiği bildirilmiştir (7).

KKY'si olan hastaların yaklaşık %60'ından fazlasında EKG anormalliği görüldüğü ve bunların T dalgası, ST veya QT segmentlerinde ki değişiklikler, atriyoventriküler veya ventriküler ileti yolu anormalliklerinin yansıması şeklinde olduğu raporlanmış olup, travmayı takiben en sık görülen EKG anormalliğinin ise sinüs taşikardisi olduğu rapor edilmiştir (4, 5, 13, 14).

Histolojik olarak hemorajik infiltrat, lokalize nekroz, ödem ve kontüze miyokard görülebilmektedir. Kalbin insan yaşamının devamlılığında ki önemi düşünüldüğünde, bu bulgular ancak ameliyat sırasında veya otopsi ile görülebilecektir (15).

Sağlık teknolojisindeki gelişmelere ikincil olarak radyolojik ve ultrasonografik gelişimlere paralel KKY'lere yönelik olarak tanısal yaklaşımlarda da gelişme ve kolaylaşmalar meydana gelmiştir (10, 11, 16-18). KKY'lerde semptom ve belirtilerin büyük ölçüde değişebileceği göz önüne alındığında yüksek bir klinik şüphenin gerekliliği ve hastanın daha dikkatli değerlendirilmesi gerçekliğinin önemi belirgin olup, bu yönüyle yaklaşım gerekliliği unutulmamalıdır (10). Yazılı olmayan bir kural gibi ön taraftan göğsüne darbe almış hastada kardiyak enziminin değerlendirilmesi gerekliliği olduğu gibi, yine bu yönüyle bakıldığında travma ekibini sistematik olarak yönlendirmek için kılavuzlar her ne kadar yayınlanmış olsa da, evrensel kabul görmüş bir kılavuz mevcut değildir (19, 20). Bu travmatik klinik tanının fark edilmemesi halinde önemli bir mortalite ve morbidite ile sonuçlanabileceği bilinmektedir (21-23).

Quercetin, polifenollerin flavonoid grubundan olan bir bitki flavonolüdür ve geleneksel Çin tıbbında kullanılan ana biyoaktif bileşendir (24). Elde edilen kanıtlar, quercetin anti-inflamatuar, anti-karsinom, anti-viral, anti-bakteriyel ve

hipoglisemik etkilerde dahil olmak üzere çoklu farmakolojik etkilerini göstermiştir (25). Antioksidan ve sayılan diğer etkilerinin yanı sıra anti-ülser ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir (26). Yarı ömrü yaklaşık 3.5 saat olup, travmatik hasarlarda quercetin ile ilgili çalışmalar mevcuttur (27). Yapılan çalışmalarda quercetin kan basıncını düşürdüğü ve kalbi iskemi reperfüzyon hasarından koruduğuna yönelik bulgular mevcut olup, bu yönüyle koruyucu mekanizmasının belirsizliğine yönelik gerçeklik de hali hazırda yerini korumaktadır (28-31).

Mevcut literatürler gözden geçirildiğinde; travmatik hasarlar üzerine olan deneysel çalışmalarda quercetin ile ilgili çalışmaların olduğu görülmüş olup (32), travmatik bazı deney modellerinde quercetin ile çalışılmış olunmasına rağmen travmatik kardiyak hasarda; kardiyak etkilenimi araştırma noktasında çoklu modaliteleri içeren bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca KKY’lerde ki klinik tablo düşünüldüğünde, semptomların ve belirtilerin geniş bir yelpazede olması, spesifikite göstermemesi ve evrensel bir kılavuzun mevcut olmaması, bu travmaya yönelik olarak kesin kabul görmüş bir algoritmanın da yokluğu düşünüldüğünde, bu çalışma ile KKY’de quercetin etkilenimi ve bu sürecin klinik ve laboratuvar yansıması yönüyle katkısının olabilmesini ve quercetin bu süreçteki etkileşiminin görülebilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

TKY'ler kardiyak dokuda çeşitli travma nedenleriyle meydana gelmekte olup, bu tür yaralanmaların tarihsel süreci, insanlık tarihinin çok eski dönemlerine kadar uzanmaktadır. Antik çağlarda, savaşların bir sonucu olarak kardiyak yaralanmalar sıkça görülebilmekteydi. Ancak o dönemdeki tıbbi bilgi ve müdahale imkanı yeterli olmadığından, bu yaralanmaların tedavisi neredeyse imkansızdı ve çoğu vaka mortal seyretilmekteydi (33).

Kardiyak yaralanmanın bilinen en erken tanımı, kalbe penetran silahlara değinen ve ölüm nedeni eksanguinasyon olarak belirtilen, Homerus'un Troya savaşını anlatan destan olan ve MÖ 7.ya da 8. Yüzyılda yazıldığı düşünülen antik Yunan edebiyatının temel eserlerinden birisi olan İlyada da mevcuttur (33, 34). MÖ. 3. yüzyılda yazılmış olan Edwin Smith Papirüs'ünde de bir diğer tanımlama görülebilmektedir (35).

Beck kalp yaralanmalarının tarihini üç tarihsel döneme göre sınıflandırmıştır. Birincisi, kalbin yaralarının tanımlandığı ancak ciddi manada ölümcül olduğu düşünülen mistisizm dönemi olup bu dönem 17.yüzyıla kadar uzanmaktadır. Bu dönemi 19.yüzyılda başlangıcı bulunan ve dikiş dönemi ile sonuçlanan deney ve gözlem dönemi izler. Bu dönem de günümüzde bildiğimiz güncel cerrahi ve onarım tekniklerinin birçoğu geliştirilmiş olup bu dönemi de günümüz modern tıbbi dönem takip etmektedir (36).

Hipokrat kalbin tüm yaralanmalarının ölümcül olduğunu belirtmiştir (37). Yine Hipokrat ile benzer perspektiften bakan Ovid, Celsus, Plinius, Aristoteles ve Galen de tüm kalp yaralanmalarını ölümcül olarak kabul etmişlerdir (34).

Daha sonraki dönemde Paulus Aegineta perikardiyal tamponad ile ilgili tanımlanmalarda bulunmuştur (34). Fallopius ise sağ ve sol ventrikül arasındaki farkı tanımlamıştır (34). İlerleyen süreçte Ambrose Pare kalp yaralanmaları için mevcut belirtilere değinmiş olup benzer şekilde Pare, klasik başyapıtı olan Apologie and Treatise'de kalp yaralanmalarının prognozunu tanımlamıştır (36, 38). Yine bu başyapıtında kardiyak hasarı olan hastaların otopsi sonuçlarına değinmiştir (39). Fabricius ve Boerhaave de bu yaralanmaların yönetiminin de ki yarar durumu ve sonuçlarına değinen kapsamlı bir yazı yazmışlardır (36, 40).

Bu yönleriyle tedavi ve prognozun kötü olduğu kanısını, olumsuz bakış açısını ilk defa 17.yüzyılda Fransız cerrah Hollerius kırmıştır. Ona göre kardiyak yaralanmaların iyileşebileceği ve bu yaralanmaların hepsinin ölümcül olmadığı düşüncesi mevcuttur (36, 41). Yine 1642’de Wolf tarafından kardiyak iyileşme gösteren bir yaradan bahsedilmiştir. Onun bu gözlemi, Senac’ın aynı sonuca varmasına kadar bir yüzyıldan fazla süre unutulmuş olup sonraki yıllarda yeni gelişmelerle süreç devam etmiştir (42).

1761’de Morgagni perikarda kanamaya bağlı olarak kardiyak sıkışmanın etkilerini tanımlamıştır (43). 1810’da ise Larrey perikardiyal efüzyonla başa çıkmak için yapılması gerekenleri, yaklaşımı ve cerrahi tekniği tanımlayan ilk kişi olmuş olup bu yönüyle bir takım bakış açılarının öncüsü olmuştur (44). Yine 1829’da göğüse isabet eden bir bıçak vasıtasıyla, penetran bir darbe ile travmaya maruz kalınması sonrası, hastasını o bölgeye bir katater takarak iyileştirdiğini belirten bir gelişme ile katkısını sürdürmüştür (44).

Jobert’in 1839’da kardiyak yaralanmanın ömrünün perikardda bulunan kan miktarıyla ilişkili olduğunu göstermesiyle bir başka bakış açısı daha ortaya konmuştur (45).

Fischer 1868’de 452 vaka toplamış ve literatürden %10’luk bir sağkalım oranı olduğunu rapor etmiştir (46).

Bu dönemlerde Billroth ise keskin bir şekilde, bilinmeyen nedenlerden dolayı kardiyak hasarın onarımına karşı olduğunu belirtmiş olup, 1883’te yapılan ve cerrahi süreçlere yönelik olan bir toplantıda ‘kalbin bir yarasını dikmeye çalışan cerrah, meslektaşlarının saygısını kaybedecektir’ şeklinde bir açıklaması da mevcut olup, bu durum o dönemde kardiyak hastalıklar yada yaralanmalar noktasında ki hassasiyeti net bir şekilde gösteren tablo olarak tarihsel manada yerini almıştır (47).

Bununla birlikte, diğer cerrahlar da Bilroth’a meydan okumuş olup, Roberts 1881’de kardiyak yaralanmalara dikiş atılabileceğini vurgulamış ancak kendisi nedeni tam bilinmeyen bir şekilde bunu yapmaya çalışmamıştır (48).

İzleyen süreçte 1882’de bir tavşan modeli kullanan ve bu modelde kardiyak yaralar oluşturup bunları onarmada başarılı olan ve böylece dikiş dönemi olarak adlandırılan dönemi başlatan Block ile hayvan deneyleri ile de olsa cerrahi dönem başlamıştır ve kardiyak yaralanmaların takip ve tedavisi noktasında yeni bir döneme girilmiştir (49). Del Vecchio ise, Block’un ayak izlerini takip ederek bir köpek modelinde kalbi dikmeyi başarmıştır (50).

Kardiyak hasarı onarmaya yönelik ilk girişim Cappelen tarafından 1896'da yapılmıştır. Sol ventrikül rüptürünü onarıp distal sol anterior inen koroner arteri bağlamıştır. Ancak belki de o dönemdeki şartlar gereği olsa gerek, hasta postoperatif dönemde yaşam savaşını kaybetmiş, bu noktada hastalığa yönelik olarak tedavi sürecinde sonuç alınamamış ancak bir takım girişimlere elbette ki ilham vermiştir (51). Aynı dönemde, 1896 yılında, Romalı Farina sol ventriküle penetre bıçak yaralanmasını onarmaya çalışmış olup, bu hususta başarısız olan bir diğer cerrah olarak tarihsel süreçte yerini almıştır (34, 36).

İlk başarılı girişim, 1896'da sağ ventriküle penetre olan bir bıçakla meydana gelen yaralanmayı başarıyla onaran ve hastanın operasyon sonrası hayatta kalması ile bu çıkmazların aşılması gibi bir kazanım ve örnek teşkil eden bir süreç ortaya koyan, Frankfurt'tan Rehn tarafından gerçekleştirilmiştir (52). Bu girişim ile sonraki girişimlerin önü açılmış, bir yönüyle kardiyak cerrahi çağı doğmuştur. Bu alandaki diğer önemli katkı, 1897'de medyan sternotomi insizyonunu tanımlayan Duval tarafından yapılmıştır (53).

Bu girişimler, takip eden süreçte bakış açısının genişlemesine, daha özgüvenli ve dayanaklı bir sürecin işlerlik sağlamasına ve gelişimlerin ardı sıra birbirini izlemesine yardımcı olmuştur. Bu yönleriyle, 1900 yılında Fontan tarafından geliştirilen beş kıkırdaktan ikisini içeren harici menteşeli dörtgen fleb operasyonu, (54) Hill tarafından 1902'de sol ventriküle penetre bıçak yaralanmasının başarıyla ilk defa onarılması, (55) İtalyan cerrah Spangaro'nun 1906 yılında sol anterolateral torakotomi ameliyatını tanımlaması, (56) yine 1907'de kan akışının engellenmesi ile kardiyak yaralanmaya ikincil olan kanamayı kontrol etmek için yeni bir teknik yaklaşımın sağlanması, (57) Matas'ın perikardiyal tamponad'ın hızla boşaltılmasının tehlikelerini göz önünde bulundurmak gerektiği ve bu durumun kanamaya neden olabileceğini (34) rapor etmesiyle beraber hızlı bir gelişim dönemine girilmiştir.

Peck 1909 yılında literatürdeki bir dizi kardiyak yaralanmayı tanımlamış ve yine günümüzde hala yaygın olarak kullanılan cerrahi tekniklerin bir kısmını tanımlamıştır (54).

Pool 1912 yılında ek vakaları ve kendine ait serileri de toplamış, kardiyak yaralanmaların tedavisi ve yönetiminde cerrahi teknikleri tam olarak tanımlamış ve şu sonuca varmıştır; 'Kardiyak yaralanmaların tedavisi cerrahi olmalıdır' (33, 34).

Smith 1923 yılında kardiyak yaralanma yönetimi için daha kapsamlı olan bir plan geliştirmiş olup bu süreçte ilk kez kardiyak manipülasyon sırasında disritmi tehlikesinden bahsetmiştir (58).

Beck ise 1926 yılında kardiyak tamponadın fizyolojisini tanımlamış ve yaptığı hayvan çalışmalarının sonuçlarını rapor etmiştir (34, 36).

Turner 1942’de, 1. Dünya savaşı devam ederken kardiyak yaralanmaların çoğalmasıyla beraber, bu alandaki yönetimi gözden geçirmiş olup, kardiyak yaralanmaların acil tedavisine duyulan ihtiyaca işaret etmiştir (59).

Griswold 1942’de deneyimlerinden edindiği çıkarımları ön planda baz alarak kardiyak yaralanmalardaki ölüm nedenleri için eksanguinasyon ve tamponad ikilisini işaret etmiştir (60). Bu noktada en önemli tavsiyesi belkide, her büyük hastanenin her zaman bir ameliyathane ve gerekli cerrahi ekipmanlara sahip olması durumunun göz önünde bulundurulması olup, klinik yaklaşım ve gelişim yönüyle önem arz etmektedir. Nitekim bu durumun, günümüz travma merkezlerinin gelişimi için zemin hazırlamış olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Yine Blalock ve Ravitch 1943 yılında, 2. Dünya savaşı devam ederken kardiyak yaralanmaların tedavisinde perikardiyosentezin kullanımını tanımlamış, kalbin bazı yaralanmalarda kendiliğinden kanamayı sınırlandırabileceğini ve hatta durdurabileceğini gözlemlemişlerdir (61).

1944’te Elkin operasyon öncesi intravenöz infüzyonların uygulanmasını önermiş olup artan kan hacminin ve buna ikincil kardiyak debinin yararlı etkilerine işaret ederken, (34) 1946’da Harken 2. Dünya savaşının devam ettiği yıllarda torasik yaralanmaların mevcut yaklaşımlarından yararlanarak kalbe ve majör damarlara denk gelen yabancı cisimleri çıkarmaya yönelik olarak geliştirdiği yeni teknikleri tanımlamıştır (34, 62). Geçmiş yıllardan günümüze kadar mevcut olan bu gelişmeler sonrası artık güncel ve daha teknolojik bir yaklaşım ile beraber olan klinik süreçler yerini almış olup, tıbbın kümülatif birikimi göz önüne alındığında, belki de yakın dönemde daha keskin gelişmelerle beraber birçok yeniliğin yaşanacağını düşünmek bir yaklaşımdan daha çok bir gerçeklik olarak yerini korumaktadır.

2.2 Etyoloji

Künt göğüs travmasından kaynaklanan KKY’ler yaygın olarak motorlu araç çarpışmalarından (%50) kaynaklanmaktadır (63). Düşmeler, patlama yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, ezilme yaralanmaları ve sporla ilgili

(beyzbol topunun göğse çarpması) veya hayvanlardan kaynaklı (hayvan tekmesi) diğer mekanizmalar da rol oynamaktadır (64). Bu travmalar genellikle anterior torakal bölgeye doğrudan bir darbe, ani bir şekilde yüksek hızdan ivmeli yavaşlama, göğsün sıkışması veya bunların bir arada olduğu bir mekanizma sonrası meydana gelmektedir (65).

Penetran kardiyak yaralanmalarda ise birincil nedeni delici-kesici alet (bıçak) ile yaralanmalar oluşturmaktayken, ikinci sırada ise ateşli silah yaralanmaları gelmektedir (66).

Kuvvetin mekanizması ve büyüklüğü kardiyak hasarı belirlemektedir. Yeterli kuvvet ile travma olması durumunda, kalp, sternum ve omurga arasında sıkışabilir. Ani bir şekilde yüksek hızdan yavaşlama şeklindeki bir mekanizma sonrası meydana gelecek klinik durumda da, kalp bağlantılarından kopabilmektedir. Çoğu zaman, bu tür yaralanmalar sonrasında hastalar sahada yaşamını yitirmektedir. KKY, torasik aorta, akciğer, kaburgalar, sternum ve omurgalar da dahil olmak üzere çevresindeki yakın yapıların yaralanmalarıyla ilişkilendirilebilse de, hiç bir durum mutlak KKY göstergesi olmayıp, yalnızca hekimin klinik şüphesini arttırmalıdır (5).

2.3 Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde travma, önde gelen 4. ölüm nedenidir. KKY'lerin insidansı, yaygın olarak kabul edilen tanı kriterlerindeki eksiklik, hastalığı raporlamalarda ki tutarsızlıklar ve tanımı konusundaki fikir birliği eksikliği nedeniyle geniş bir aralığa sahiptir. Semptomların spesifik olmaması ve yanlış değerlendirme sonrasında KKY ile ilgili teşhis yanlış olabilmektedir. Örneğin, travma sonrasında tespit edilen bir aritmi aslında eski bir klinik durum olabileceği gibi, yüksek troponin seviyeleri de dahil olmak üzere kardiyak etkilenimin belirteçleri, kardiyak olmayan ikincil nedenlerin yansıması olup tanıda yanıltıcı olabilmektedir. Bu durumlar birlikte değerlendirildiğinde epidemiyolojik açıdan halen mesafe katedilmesi gereken bir klinik süreç olduğu görülmektedir (67).

2.4 Sınıflandırma

KKY'nin teşhisinde erken ilerleme katetmek için hastalığa yönelik olarak yüksek bir şüphe ile beraber travma mekanizmasının da dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Şikayetlerin büyük çoğunluğunu göğüs ağrısı

oluşturuyor olsa da göğüs duvarı yaralanmalarının bu klinik durum ile karışma ihtimali olduğunu akılda tutmak gerekmektedir (7, 68-70).

KKY'nin tanısı için göğüs röntgeni, elektrokardiyografi (EKG), holter izlemi, kardiyak enzim takibi, transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi (EKO) ve nükleer tıp taramaları da dahil olmak üzere çok sayıda tanıya yardımcı görüntüleme ve tetkik imkânı bulunmaktadır. Göğüs röntgeninin travma hastalarına rutin olarak alınması gerekmekte olup, bir diğer yönüyle ayırıcı tanıda da yardımcı olmaktadır. EKG ise önemli bir tarama aracı olmakla beraber, bu klinik durumda ortaya çıkabilecek olan ritim ve iletim problemlerini ortaya koyma noktasında önemli bir belirteçtir. Kardiyak enzimlerden troponin T, yükselme ile seyir edebileceği gibi EKG ile birlikte değerlendirmek tanısal süreçte fayda sağlamaktadır. Bütün bunlarla birlikte, KKY'yi güvenilir şekilde teşhis edecek patognomik bir bulgu halen mevcut değildir. Klinik durumun bütüncül bir değerlendirme ile ele alınması gerekmektedir. EKO segmental duvar anormalliklerini veya kapak disfonksiyonu gibi durumları saptayabilmekte olup, transözofageal yolun transtorasik yoldan daha hassas olduğu bilinmektedir. Yine radyonükleotid taramaları, KKY'nin teşhisinde kullanılan bir başka tarama aracı olup, bu klinik tanının teşhisinde yeterince duyarlı ve spesifik olmadığı görülmüş olduğundan, teşhis aşamasında kullanımı mevcut değildir. Bütün bu tanısal parametreler ışığında sınıflandırmanın değerlendirilmesi daha sağlıklı olacaktır. Kardiyak travmalar için şu an kabul görmüş ve Amerikan Travma Cerrahisi Cemiyeti (AAST) tarafından yayınlanmış olan sınıflandırma (Tablo 2.1) baz alınmakta olup, kardiyak travmanın tanısı ve teşhisindeki zorluklar, hastalığın sıklığı gibi durumlar düşünüldüğünde bu sınıflandırmanın ilerleyen süreçlerde daha farklı güncellemelerle karşımıza çıkabileceği gibi, yeni sınıflandırmaların ortaya çıkabileceği durumu da gerçekliğini korumaktadır (7, 68-70).

Tablo 2.1: AAST Kalp Hasarı Skorlama Sistemi

Sınıf 1	• Minör EKG değişimi ile beraber künt hasar (non-spesifik ST, T dalgası değişiklikleri, erken atriyal veya ventriküler kasılmalar veya kalıcı sinüs taşikardisi) • Kardiyak hasar, tamponad veya kardiyak herniasyon olmaksızın künt veya penetran perikard yaralanması
----------------	---

Tablo 2.1: (devam)

Sınıf 2	• Kalp bloğu veya iskemik değişiklikler ile beraber künt kardiyak hasar • Penetre eden, ancak endokarda uzanmayan, tamponada neden olmayan tanjansiyel yaralanmalar
Sınıf 3	• Sustained veya multifokal kasılmalara neden olan künt kalp hasarı • Kalp yetmezliği olmadan septal rüptür, pulmoner veya triküspit yetmezlik, papiller kas disfonksiyonu veya distal koroner arter oklüzyonu yapan penetran veya künt yaralanma • Kardiyak herniasyon ile beraber künt perikardiyal lacerasyon • Kalp yetmezliği ile birlikte künt travma • Tamponadın eşlik ettiği endokarda kadar uzanmayan penetran tanjansiyel miyokard hasarı
Sınıf 4	• Kalp yetmezliğine neden olan septal rüptür, pulmoner veya triküspit yetmezliği, papiller kas disfonksiyonu veya distal koroner arter oklüzyonu • Aort veya mitral yetmezlik yapan künt veya penetran yaralanma • Sağ ventrikül, sol veya sağ atriyumun künt veya penetran hasarı
Sınıf 5	• Proksimal koroner arterde oklüzyona neden olan penetran veya künt yaralanma • Künt veya penetran sol ventrikül perforasyonu • Sağ ventrikülde, sağ veya sol atriyumda <%50 doku kaybına neden olan stellat yaralanmalar
Sınıf 6	• Künt avülsiyonlar • Kalp odacıklarında >%50 doku kaybına neden olan penetran yaralanmalar

2.5 Patofizyoloji

KKY, travma sonrası kardiyak etkilenim ve travmanın yerleşimi açısından, travmanın şiddeti ve mekanizmasına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilen bir dizi patolojik paterne neden olur. Lezyonların yerleşimi subepikardiyal, subendokardiyal veya kardiyak rüptürün eşlik ettiği yada etmediği bir şekilde transmural olabilmektedir (71, 72).

KKY için altı potansiyel mekanizma öne sürülmüş olup bunlar sırasıyla doğrudan, dolaylı, çift yönlü, yavaşlama, patlama, ezilme, sarsma şeklindedir (63, 64). Göğse doğrudan darbe alınması halen daha en yaygın mekanizma olarak kabul edilmektedir. Kardiyak yaralanmanın, ventrikül diyastolünün sonunda ventriküllerin maksimum dolum gösterdiği anda olduğu düşünülmektedir (4).

Yaralanma mekanizmaları çeşitlilik göstermektedir. Bunlar;

- 1- Kalbin sternum ile vertebralar arasında sıkışması ve bunun sonucunda kalbin doğrudan basıya maruz kalması,
- 2- Kalpteki hareketli ve sabit bölümlerin birleşme yerlerinde (örneğin: atriyo-kaval bileşke) rüptürlere neden olan ani hızlanma veya yavaşlama,
- 3- Ekstremiteler veya batından gelen bir kuvvetten iletilen ani basınç-volüm artışı sonrası sağ atriyumun rüptüre olması,
- 4- Göğüs içi basınçlarda ani artış sonrası subendokardiyal yaralanmalar,
- 5- Kardiyak kontüzyon-rüptüre neden olan intraabdominal basınçtaki ani artış,
- 6- Miyokardiyal kontüzyon, nekroz ve rüptür,
- 7- Kosta kırıklarından veya sternum kırıklarındaki parçalardan kaynaklanan penetrasyon, olarak sınıflandırılmaktadır (72).

Abdominal ve ekstremiteler venlerinden kaynaklı ön yükteki artış ile beraber, intrakardiyak basınç ani bir şekilde yükselir ve sonuçta kardiyak rüptür daha kolay meydana gelir ve daha belirgin bir hal alır. Çift yönlü kuvvetlerle meydana gelen travmada ise kalbin sternum ile omurga arasında sıkışarak travma alması durumu ortaya çıkmaktadır. Deselerasyon mekanizmaları sonucunda, kapak yapıları, miyokardiyum veya koroner arterlerde rüptürler meydana gelebilmektedir (4).

Kardiyak odacıkların dağılımında, sağ ventrikül ve sağ atriyum; sol ventrikül ve sol atriya göre daha önde bulunmaktadır. Travmanın geliş

mekanizmasına göre kardiyak odacıkların etkilenimleri de bu yerleşime göre farklılık göstermektedir. Künt bir travma sonrası mortal sonuçlanan en yaygın kardiyak yaralanmalar, kardiyak odacık rüptürü (%64), venöz-atriyal birleşme yırtıkları (%33), koroner arter yırtılması veya diseksiyonu yada bunların bir kombinasyonu şeklinde olmaktadır (5).

Commotio cordis, bilinen mevcut bir kardiyak hastalık olmaksızın, otopsi ile kardiyak herhangi bir morfoloji hasar olmadan, KKY'den kaynaklanan kardiyak arreste bağlı ani ölümdür. Genellikle genç sporcularda görülmektedir. Genellikle ölümden sorumlu olduğu düşünülen aritmi olan Ventriküler fibrilasyonun, ventriküler repolarizasyon sırasında, travmanın bir komplikasyonu olarak meydana geldiği düşünülmektedir (5, 63).

KKY'den sağ kurtulan hastaların çoğu daha az ciddiyet gösteren yaralanmalara sahiptir (5).

Kardiyak intramural hematoma, 4-12 hafta içinde düzelme gösteren, iyi huylu bir klinik seyir sahip olan yapısal bir yaralanmadır. Bu klinik durum, erken ventriküler kasılmalar ve geçici dal bloğuna neden olabilmektedir. Bir diğer yapısal yaralanma, kapak yetersizliğine yol açabilen ve onarım gerektirebilen papiller kas rüptürüdür. Septal yaralanmalar ise kendisini üfürüm veya aritmi ile göstermektedir. Bu yaralanmaların klinik seyrinde kontüzyonu nekroz ve gecikmiş rüptür izlemekte olup, bu durumlar düşünüldüğünde tedavi edilebilme ihtimali olan ancak tanıda gecikme yaşanması sonrasında mortal seyir gösteren ciddiyeti göz önünde bulundurulduğunda, erken teşhisin önemi bir kere daha ortaya çıkmaktadır. KKY'de en sık görülen ritim bozukluğu sinüs taşikardisi olup bunu erken artiyal yada ventriküler kasılmalar, atriyal fibrilasyon ve dal blokları izlemektedir. Hastaların takibinde meydana gelen taşikardi, kanama şüphesi uyandırmalı ve şok tablosu açısından klinisyenin yaklaşımını değerlendirmesi gerekmekte olup, mekanizması, anamnezi ile beraber KKY düşünülen hastalarda, bu süreçte kanamanın ve şok tablosunun dışlanması sonrasında, ayırıcı tanıda KKY olasılığı daha fazla artmaktadır (4, 5, 63).

Mikroskobik olarak incelendiğinde, interstisyumda kanama ile beraber seyir eden miyosit fragmentasyonu mevcuttur. Küçük arterler ve arteriollerde bozulmalar meydana gelebilir. Genellikle düzensiz bir tutulum şeklinde miyokardiyal nekrozlar görülebilir. Akut miyokard kontüzyonu ile akut miyokard enfarktüsü benzerlik göstermekle beraber birtakım farklılıklarda içermektedir. Bu süreci miyokard

enfarktüsünden daha iyi prognoza sahip olan pıhtılaşma nekrozu ve yamalı skar bulguları takip etmektedir. Koroner arterlerin intima tabakasında, hatta eğer hastanın eski baypas greftleme öyküsü mevcutsa ven greftlerin intima tabakasında hasar oluşması ihtimali mevcut olup bu durum ayrıca koroner tromboz ve miyokard enfarktüsüne yol açabilir. Ortaya çıkabilen miyokardiyal nekroz ise takip eden süreçte kardiyak rüptüre ve daha ciddi bir mekanizma sonucunda ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir. Patofizyolojik mekanizmadaki ilk durum, darbenin etkisiyle kalbin sternuma doğru sıkışmasıdır. Burada travmanın şiddeti ve mekanizmasına bağlı olarak, torakal omurga ile arka taraftan ek bir travmatik süreç meydana gelebilecek olup bu durum kontrakup yaralanma olarak adlandırılmaktadır. (1, 71, 72).

2.5.1 Miyokardiyal Kontüzyon (İntramural Hematom)

KKY sonrasında sağ ve sol ventriküllerin miyokardiyal kontüzyonu, sternumun posteriorunda yer alan kalbin pozisyonu nedeniyle hastaların birçoğunda görülebilmektedir (5, 73, 74). Genellikle intramural hematom olarak da tanımlanmakta olup, değişik klinik prezantasyonlarla karşılaşılmaktadır. Hastalarda minör aritmilerden mekanik dolaşım desteği gerektiren kardiyovasküler kollapşa kadar değişen semptomlar görülebilmekte olup, miyokardiyal hasarın derecesi travmanın mekanizması ve şiddeti ile ilişkilidir. Eritrositlerin miyokardiyal kas liflerinin içlerine veya aralarına doğru sızmasına neden olabilmektedir (14). Etkilenen miyokard dokusunun büyüklüğü, hastanın asemptomatik bir klinik ile seyrinden kardiyak debinin durumuna kadar bilgi verebilmektedir. Mevcut intramural kanama spontan regrese olabilmekte ve bu süreç miyokardiyal kas lifleri etrafında yamalı fibröz görünüm ile sonuçlanmaktadır. Bütün miyokardiyal lifler etkilenmediğinden, miyokardın kardiyak performans üzerindeki etkisi genellikle başlangıç seviyelerine yakın bir düzeye dönmektedir. Tanıda yardımcı olması açısından EKO, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme düşünülebilir ancak duyarlılık çok yüksek olmayıp minimal miyokardiyal kontüzyon vakalarının çoğu tanı almadan spontan regrese olur (5, 75).

Yaygın olarak görülebilen, EKG bulguları veya kardiyak enzim takibi ve diğer görüntüleme tetkiklerle ortaya konulabilen, kalp kasının doğrudan yaralanmasını içeren bu klinik durum için Doğu Travma Cerrahisi Derneği (EAST) tarafından çok sayıda klinik çalışmanın ardından kılavuz (Tablo 2.2) yayınlanmıştır (76).

Tablo 2.2: Doğu Travma Cerrahisi Derneği (EAST), miyokardiyal kontüzyonun değerlendirilmesi ve tedavisi için kılavuz

Seviye 1	1- KKY şüphesi olan tüm hastalarda başvuru EKG'si çekilmelidir.
Seviye 2	1- Başvuru EKG'sinde anormallik varsa hasta 24-48 saat sürekli EKG izlemi için interne edilmelidir. 2- Hasta hemodinamik olarak unstable ise, transtorasik veya transözofageal EKO çalışması yapılmalıdır. 3- Nükleer tıp taramaları, EKO ile karşılaştırıldığında çok az katkı sağlar ve EKO yapılmışsa yararlı değildir.
Seviye 3	1- Bilinen kardiyak hastalığı olan ileri yaş hastalar, stabil olmayan hastalar ve anormal yatış EKG'si olanlar yakından takip edilmek kaydıyla güvenle opere edilebilirler. 2- Sternum fraktürü varlığı, KKY'nin varlığını öngörmez ve mutlaka izlem yapılması gerekliliğini göstermez. 3- Kreatin kinaz ve troponin T ölçümü, hangi hastalarda KKY ile ilişkili komplikasyon olduğunu ya da hangilerinde olacağını öngörmeye yararlı değildir.

2.5.2 Aritmiler

KKY'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, en yaygın görülen EKG anomalisi sinüs taşikardisi olarak tespit edilmiş olup, bu aritminin dışındaki EKG anormallikleri incelendiğinde, %1 ila %6'sında atriyal fibrilasyon (AF) izlenmiş ve bu aritminin ikinci sırada geldiği rapor edilmiştir (77-79). Tespit edilmiş olan bu duruma rağmen göğüs travmasından sonra bildirilen AF insidansı, kafa travması ve batin travmasından sonra görülen AF insidansına benzer oranlarda olduğu görülmüş ve buradan çıkarımla KKY'nin AF ile ilişkisi incelendiğinde, insidans açısından herhangi bir artışın olmadığı rapor edilmiştir (80). KKY'lerden sonra görülen atriyal aritmilerin çoğu geçici vasıfta olmakla beraber, klinik olarak da önem arz etmemektedir (11). Kardiyak hasar yapacak bir mekanizma ile meydana gelen bir travmayı izleyen süreçte, bu travmaya sekonder olarak meydana gelen miyokardiyal kontüzyonun, geçici bir dal bloğuna neden olabileceği veya geçici bir transvenöz kalp pili gerektiren tam kalp bloğuna sebebiyet verebildiği rapor

edilmiştir (5). Torakal bölgeye travma sonrası gerçekleşmiş olan KKY'si bulunan hastalar için ventriküler aritmiler nadirde olsa rapor edilmiş olup, hastalığın mortal seyri nedeniyle sahada hayatını kaybeden travma hastaların oranı tam bilinmemekle beraber, sayısal oranlarının az olmayacağı düşünüldüğünde, gerçek insidansını belirtmek mümkün olmamaktadır. Bu yönüyle travma sonrası ventriküler aritmisi olan hastalar için, bu durumun çok ciddi kardiyak hasara işaret edebileceği akılda tutulmalı ve antiaritmik ajanlar ve yine endikasyon dahilinde elektriksel kardiyoversiyon ile stabilizasyon sağlanmalı, bu sürecin hemen ardından hasta EKG ve EKO ile hızlıca değerlendirilmelidir (11).

2.5.3 Commotio Cordis

KKY'li hastalar için Commotio cordis, göğüs bölgesine uygulanan bir travma sonrası meydana gelebilecek olan ani kardiyak ölüm olarak tanımlanmıştır. En sık spor faaliyetleri esnasında tanık olunur. Bu yaralanmalardan kaynaklanan tespit edilebilmiş, tanımlanmış bir yapısal hasar mevcut değildir. Hastanın yaşamını ani bir şekilde kaybettiği bu klinik durumun altta yatan nedeni ise ortaya çıktığı düşünülen iletim anormallliği olarak değerlendirilmiştir. Commotio cordis, daha çok genç sporcularda görülen, hipertrofik kardiyomiyopati ve konjenital koroner arter anomalilerinden sonra önde gelen ölüm nedenlerindendir. Beyzbol, futbol ve hokey gibi travma oluşturabilecek spor alanlarında, faaliyet esnasında meydana gelen künt travmalar, sporla ilgili ortaya çıkan bu durumun büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (5, 81, 82).

Meydana gelen darbeler ile saatte 50 milin altındaki travma maruziyeti sonucunda (%80'i 30-40 mil/saat içinde meydana gelir) genellikle kaburga fraktürleri, hemoperikardiyum veya miyokardiyal kontüzyon gibi klinik durumlar ortaya çıkmakta olup, bunların ani kardiyak ölüme direk neden olma olasılığının düşük olduğu bilindiğinden, bunlara ikincil ani kardiyak ölüm olması için de ya ikincil durumlar ortaya çıkmalı yada çok şiddetli ve hasarı büyük bir travmanın belirtilen durumlara eşlik etmesi gerekmektedir. Dolayısıyla ani kardiyak ölümlerde ki bu süreçlerin commotio cordis ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür (83, 84).

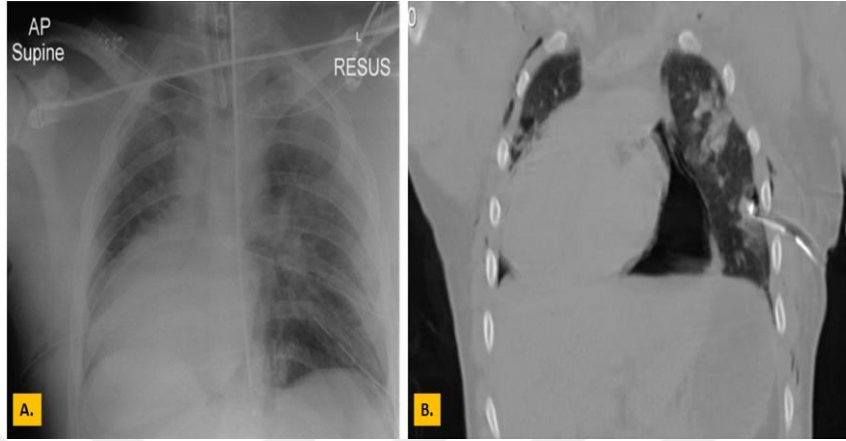
Aritminin meydana gelmesi için hasarın daha fazla ortaya çıkacağı, kardiyak siklusun belirli bir dönemine denk gelecek şekilde, göğüs duvarına künt bir darbe gerekmektedir. Hem doğrudan etki ile hem de fokal ventriküler depolarizasyonun neden olduğu hücre zarı gerilmesi sonucunda, sol ventrikül

basıncında (≥ 250 mmHg) önemli bir artış meydana gelir ve artan bu basınç sonucunda ortaya çıkan artmış potasyum iyon akımı ve artmış repolarizasyon dağılımının meydana gelmesi şeklinde ilerleyen bir süreç ortaya çıkar. Bütün bunlar düşünüldüğünde meydana gelen darbenin tamda T dalgası (repolarizasyon) morfolojisinin yükseldiği anda yani repolarizasyonun gerçekleştiği süre zarfında ortaya çıkıyor olması, bir 'R-on-T' fenomenine, bu da hızlı bir şekilde ventriküler fibrilasyona dönüşme ihtimali yüksek olan polimorfik ventriküler taşikardiye neden olur. Bu hastalardan erken (olay anından itibaren üç dakika içinde) kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) uygulananların %40'ı hayatta kalırken bu oranın, erken KPR almayan (üç dakikadan sonra başlanılan) hastalarda ise %2'nin altına düştüğü rapor edilmiştir. Bu durum bütünüyle değerlendirildiğinde erken KPR'nin hastanın yaşamı için hayati önem taşıdığı anlaşılmaktadır (80, 85). Son yıllarda başta spor müsabakaları olmak üzere bir çok yerde otomatik elektrikli defibrilatörlerin mevcudiyetindeki artış ve giderek yaygınlaşması hızlı defibrilasyona ve resüsitasyona izin verdiğinden, sonuçta commotio cordis'in daha iyi algılanmasına ve hastaların hayatta kalımlarının olumlu yönde eğilime girmesine neden olduğu rapor edilmiştir (80, 83).

2.5.4 Perikardiyal rüptürler

Perikardiyal rüptürler, KKY'de nadir meydana gelmekte olup (prezentasyon %1), küçük yırtıklardan perikardı boyluca saran rüptürlere kadar değişebilen bir çeşitlilik göstermektedir (86). Bu yırtıklar genellikle perikardın sol tarafında veya diyafragmatik yüzeyinde ortaya çıkmaktadır. Sağ tarafını ve üst kısımlarını içeren perikardiyal yırtıklar ise daha az görülmektedir (87-89). Perikartta meydana gelen daha majör rüptürler, her iki hemitoraksa doğru kardiyak herniasyona sebep olabilirler, bu süreçte; büyük damarlarda ki torsiyona ve dolayısıyla ölümcül bir seyir gösteren kardiyak debide masif azalma ile sonuçlanan klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olabilir. İlk görüntüleme çalışmaları (X-ışınları) tanısız olarak anlamlı olmayabileceği gibi daha da kötüsü yanıltıcı olabilir. Sherren ve arkadaşlarının raporlamış olduğu bir çalışmada, tanıda ilk etapta tercih edilen göğüs radyografisinin dekstrokarde işaret ettiği ancak klinik takipte çekilen BT ile aslında göğüs travmasına ikincil olarak meydana gelen perikardiyal rüptür yoluyla kalbin sağ hemitoraksa doğru herniasyonunun mevcut olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.1), (90). Bu klinik tabloda anormal kardiyak kontür içeren pnömoperikardiyum patognomik olup, BT ile görüntüleme yapılmasının, göğüs

radyografisine göre daha hassas sonuçlar verdiği bilindiğinden, tanı koyma sürecinde daha doğru bir görüntüleme yöntemi olduğu rapor edilmiştir (86, 88, 91). Tedavisinde ise tipik olarak torakotomi veya medyan sternotomi yoluyla cerrahi onarım gerekmektedir (80).



Şekil 2.1: Künt kardiyak yaralanma sonrası kardiyak herniasyonun görüntülenmesi
A: Sağ taraflı belirgin bir kalp silüeti, iki taraflı pulmoner kontüzyonlar, kaburga kemikleri, endotrakeal tüp, tüp torakostomiye gösteren sırtüstü ön-arka göğüs grafisi. Değerlendirildiğinde, soluk bir perikardiyal konturle çevrili sol taraflı bir pnömoperikardiyum düşünülür. B: Kardiyak yapıların sağ torakal bölgeye doğru herniasyonunu gösteren, koronal bir BT kesiti (90)

2.5.5 Kardiyak Rüptür

Kardiyak rüptür belirgin olarak transmural kas yırtılmasıyla sonuçlanan miyokard dokusundaki hasarı ifade eden klinik durum olup, daha çok yüksek hızlı darbelerin neden olduğu ve bir kardiyak odacığın perikarda açılmasına yol açan klinik tablodur (5, 7). Ventriküldeki dolu ana denk gelen diyastol sonu travmatik darbenin sonucu olarak ventriküler yırtılma olasılığı artarken, sistol sonundaki darbe ise bu yönüyle atriyum için risk teşkil etmektedir (92, 93). Anterior konumlanım ve sternuma yakınlığı nedeniyle sağ ventrikül rüptürü, mitral kapak klefti olanlarda en sık görülmekle beraber bu durumu yüksek odacık basıncı nedeniyle sol ventrikül rüptürü takip etmektedir (7, 74, 86, 94). Atriyal rüptür ise daha az yaygın olmakla beraber (sağ atriyal hadiseler sola göre daha sıktır), daha iyi bir prognoza sahiptir ancak atriyal odacık rüptürü meydana geldiğinde bu iyi prognoz yerini %80'den fazla mortaliteye bırakıp, hızla ölümcül seyir göstermektedir (92, 95). KKY sonrası meydana gelen atriyal rüptürlerin en sık görüldüğü yerler, sağ atriyum ile superior vena cava veya sağ atriyum ile inferior vena cava bileşkeleri olarak rapor edilmiştir (5, 74, 94). Kardiyak odacıkların

rüptürü ile sonuçlanan KKY'lerin yaklaşık %20 sinin birden fazla odacığı içerdiği rapor edilmiş olup, sağ kalım için erken operatif müdahale gerekmektedir (80).

2.5.6 Kapak Yaralanmaları

Künt travmaya ikincil kapak yaralanması nadirdir. Aort ve mitral kapakçıklar kıyasen yüksek sol taraflı basınçları nedeniyle, triküspit ve pulmoner kapakçıklara göre daha savunmasızdırlar (5, 94, 96). Aort kapak rüptürü genellikle anülüs seviyesinde meydana gelmekte olup, tüberküllerin laserasyonu ve yırtılmasıyla ilişkili olan ve önemli aort yetersizliği ile sonuçlanan klinik durum meydana getirmektedir (14, 96). Papiller kas ve kordalarda ki travmatik rüptür nedeniyle acil cerrahi müdahale gereken akut ciddi mitral yetersizlik oluşabilir (97, 98). Triküspit kapak yaralanmaları ve ilişkili regürjitasyon daha az sıklıkta rapor edilmiş olup, bununla birlikte, akut triküspit yetersizlik daha rahat tolere edilebilir ve bu yüzden önemli ölçüde eksik rapor edilebilir (99, 100). Tanı; klinik muayene, kardiyak oskültasyon veya EKO ile konulur ve vakaların çoğunda kapak replasmanı gerekir (5, 97-100). Tam anlamlandırılmayan bir şekilde, KKY'lerden sonra hastaneye başvuru ve takip eden süreçte kapak yaralanmaları belirgin klinik seyir eşliğinde olmayıp, bu durum birkaç gün ila aylar sonra belirgin bir şekilde ortaya çıkabilmektedir (101-104). Bu yönüyle ilk travma sonrası ani kapak hasarı ortaya çıkmasa da enflamasyon ve nekroza bağlı geç komplikasyonlar, papiller kas yırtılmasına ve etkilenen kapakta önemli ölçülerde regürjitan akışa neden olmaktadır (Tablo 2.3 ve 2.4), (4, 80, 86).

Tablo 2.3: Kapak Yaralanmalarına Genel Bakış

Kapak	Belirti ve Bulgular	Tedavi
Triküspit Kapak	• Geç başlangıçlı • Pansistolik üfürüm, inspirasyonla artar • Üçüncü kalp sesi • Sağ ventrikül disfonksiyonu	• Afterload azaltma • Diürez • İntra-aortik balon pompası • Cerrahi onarım

Tablo 2.3: (devam)

Pulmoner Kapak	• Geç başlangıçlı • Diyastolik dekresendo tarzı üfürüm • Sağ ventrikül dilatasyonu	• Genellikle tedavi gerekmez
Kalp Kapakçığı	• Akut veya geç başlangıçlı • Holosistolik, tiz üfürüm • Yüksek P2, üçüncü kalp sesi • Pulmoner ödem • Kardiyojenik şok	• Afterload azaltma • Diürez • İntra-aortik balon pompası • Cerrahi onarım
Aort Kapağı	• Akut başlangıç • Genişlemiş nabız basıncı • Azalan diyastolik üfürüm • Pulmoner ödem • Kardiyojenik şok	• Tıbbi tedavi genellikle başarısız • Acil cerrahi onarım

Tablo 2.4: Künt Kardiyak Yaralanmada Etkilenen Yere Göre Özellikler

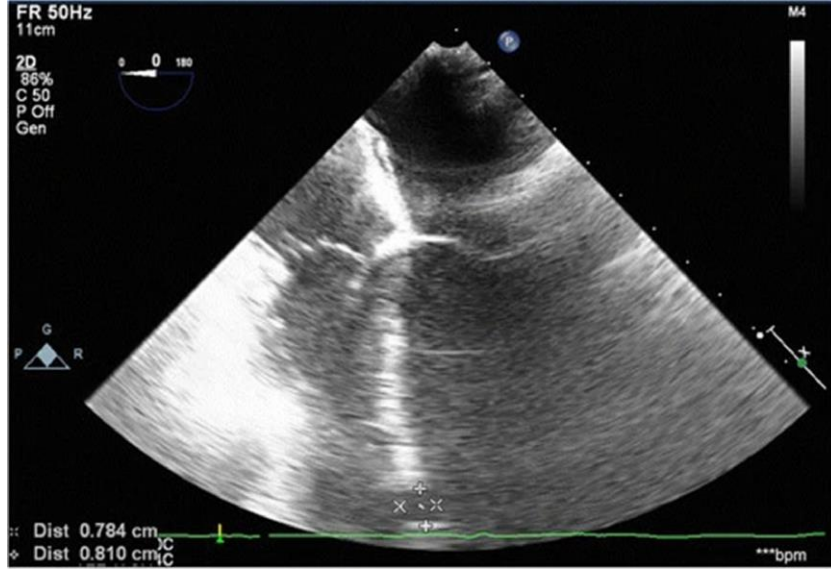
Etkilenen Kalp Kısımı	Neden	Zamanlama
Mitral ve Aort Yaralanmaları	• Kalp döngüsünün savunmasız bir fazında intrakardiyak basınçta ani artış	• İzovolümetrik kasılma

Tablo 2.4: (devam)

Aort Kapak Yaralanması	• Bir aort kapağı boyunca muazzam basınç granyantının yansması	• Erken diyastol
Mitral Kapak ve Subvalvüler Aparat	• İletilen darbe kuvveti ani bir şekilde tam dolu ventriküle etki ettiğinde ve mitral aparatta gerginliğe neden olduğunda	• Geç diyastol

2.5.7 Septal Yaralanmalar

Travmatik ventriküler septal yaralanmalar, travmatik atriyal septal yaralanmalardan, kıyasla yüksek odacık basınçları nedeniyle, daha fazla yaygındır ve KKY raporlanmalarının %5 ila %7'sini oluşturur. Atriyal septal yaralanmalar genellikle daha iyi tolere edilir, EKO harici de tanı koyulabilir (80, 105, 106). Ventriküler septum rüptürü en sık septumun apekse yakın kısımda görülür (Şekil 2.2). Travma sonrası meydana gelen miyokardiyal kontüzyonun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkan nekroz sonrası; ventriküler septal defekt (VSD), (Şekil 2.2) ventriküler anevrizma veya psödoanevrizma görülebilir (5, 7, 107). Tedavi ise yaralanmanın boyutuna bağlı olup, daha küçük yaralanmalar sadece gözlemlenebilirken, büyük yaralanmalarda ise bu süreç kardiyopulmoner baypas ile acil cerrahi onarım gerektirebilmektedir (21, 108). Travmatik VSD'lerin transkateter onarımı rapor edilmiştir ancak travmatik defekti çevreleyen hasarlı dokunun bu işleme uygunluk göstermesi gerekmektedir (80).



Şekil 2.2: Transözefageal EKO ile yapılmış 4 odacığı içeren geniş ventriküler septal defekti gösteren görüntü

2.5.8 Koroner Arter Yaralanmaları

Künt kardiyak yaralanmalar içinde izole koroner arter yaralanması son derece nadir olmakla birlikte, bunların içinde ventrikül ön duvarındaki konumu nedeniyle sol ön inen arter en sık yaralanmaktadır (koroner arter yaralanmaları vakalarının %76'sı). Bunu daha az olmakla birlikte sağ koroner arter (%12) ve sol sirkümfleks arter izlemektedir (109, 110). Künt travmada koroner arterlerde ki bozulma; rüptüre, epikardiyal hematomlara bağlı kompresyonlara, mevcut koroner plağın bozulmasına veya koroner arterin diseksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkabilir (111). Akut diseksiyon daha yüksek ihtimalle mevcut plak bölgelerinde meydana gelir ve prezentasyon akut koroner sendroma benzer olmaktadır (5, 112, 113). EKG'de ST segment yükselmeleri, yüksek troponin I seviyeleri veya EKO'da yeni duvar hareket kusurları gibi klasik bulgular, koroner anjiyografi ile ileri inceleme ve tedaviyi gerektirmektedir (5, 110, 112, 113). Bu hastalarda anjinal semptomlar sıklıkla mevcut olmayıp, bununla birlikte göğüs bölgesine gelen diğer yaralanmalar odaklı ayırıcı tanı nedeniyle geri plana atılabilmektedir (111). Koroner stentleme ile perkütan girişim etkilenen koroner artere ve onun besleme alanındaki miyokardiyuma yeniden kan akışını sağlayabilir ancak klinisyenlerin bu süreçte multi-travma hastasına yönelik stent uygulaması yapacakken gerekli olan sistemik antikoagülasyonun sonuçları üzerine dikkatle düşünmeleri gerektiği rapor edilmiştir (5, 110, 112, 113).

Yukarıda anlatılmış olan patofizyolojik süreçlere genel bakış olması açısından Tablo 2.5'te özet yaklaşım verilmiştir (80).

Tablo 2.5: Künt Kardiyak Yaralanmalara Genel Bakış

	Klinik Sunum	Görüntüleme	Akut Yönetim
Perikardiyal Yırtık	• Asemptomatik • Hipotansiyon • Düşük kardiyak debi • Hemotoraks	• Dekstrokardi • Hemitoraksın opasifikasyonu • Bt taraması (şekil 2.1)	• Cerrahi düzeltme
Kardiyak Rüptür	• Hipotansiyon • Düşük kardiyak debi	• EKO: Perikardiyal efüzyon • BT: Perikartta kontrast ekstravazasyonu	• Sternotomi veya anterior torakotomi yoluyla cerrahi onarım
Valvüler Yaralanma	• Asemptomatik • Düşük kardiyak debi • Akciğer ödemi • Yüksek jugüler venöz basınç • Gecikmiş belirtiler	• EKO:Olası kapak yaralanması yada eski kapak yetersizliği	• Uygun zamanda kapak onarımı veya değişimi yoluyla cerrahi tedavi (kalp yetmezliğine neden olmuyorsa hekim öngörüsü ile ertelenebilir)
Koroner Arter Yaralanması	• Akut koroner sendromun belirtileri • Düşük kardiyak debi	• EKO: Olası perikardiyal efüzyon • Anjiyografi ve BT: diseksiyon veya kontrast ekstravazasyonu	• Koroner stentleme • Cerrahi revaskülarizasyon

Tablo 2.5: (devam)

Septum Yaralanması	• Asemptomatik • Hipotansiyon • Hipoksemi • Düşük kardiyak debi	• EKO: Atriyal septal defekt veya ventriküler septal defekt	• Uygun zaman diliminde perkütan veya açık teknikle cerrahi (kalp yetmezliğine neden olmuyorsa hekim öngörüsü ile ertelenebilir)
Miyokardiyal Kontüzyon	• Asemptomatik • Aritmi • Düşük kardiyak debi	• EKG • EKO:Düşük ejeksiyon fraksiyonu	• Yakın izlem • Kalp bloğu için transvenöz kalp pili • Mekanik dolaşım desteği

2.6 Histopatoloji

KKY sonrası yapılan çalışmalar ve literatür bilgileri incelendiğinde bu yaralanma sonrası görülebilecek histopatolojik açıdan belirli bulgular mevcuttur. Bunlar tipik olarak subendokardiyal kanamayı ve çok daha geniş bir fokal miyokardiyal ödem alanını, interstisyel kanamayı ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonlarıyla, miyositolizi içerir. Eş zamanlı intimal yırtıklar veya komşu kanama alanı yada ödeminden kaynaklı kompresyon varsa, ek miyokardiyal hasar meydana gelebilir (63, 114). Mitokondriyal fonksiyonlardaki ve yine yapısındaki kusurların, çoklu mitokondriyal yaralanmaların patogenezinde ciddi manada belirginlik arz ettiği literatür çalışmalarında bildirilmiş (115). Travma sonrası ventriküllerde çok odaklı subepitelyal kontüzyonların görüldüğü rapor edilmiş. Yapılan birkaç deneysel çalışmada kardiyak sarsıntıyı takiben miyokardda morfolojik değişikliklerin varlığı araştırılmıştır (116). Künt travma ile miyokardiyal enfarktüs gerçekleşebilmektedir. Bu durumda, travma ile ilişkili ancak zamana duyarlı histopatolojik değişiklikler tahmin edilir. Miyokard enfarktüsünü takip eden ilk birkaç dakika içinde, enfarktüs alanında çapraz

şeritlerde artan mesafe görülmektedir (1, 116). Takip eden süreçte, ilk otuz dakika içerisinde mitokondriyal şişme belirgindir. İkinci otuz dakika da ise miyosit ödemi, glikojen kaybı ve immünohistokimya boyamada azalmış miyogloblin boyanabilirliği mevcuttur. İlk hiyalinize miyositler, miyokard enfarktüsünden iki ila üç saat sonra görünür hale gelmektedir. Bununla birlikte, ilk aglutine sarkoplazmik tüpler, üç ila dört saat sonra görülebilmektedir. Yine nekroz ve genişlemiş nekroz bölgesinin birincil kanıtı, enfarktüsteki sonraki ilk dört ila yedi saat içinde ve on sekiz saat sonra görülmektedir (117, 118). Yine farklı türde kardiyak hasar üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, kardiyak kaslarda kontüzyonun histopatolojik olarak incelendiği çalışmalarda, kardiyak dokularda; kalp kasında yaygın dejenerasyon, kanamaya ikincil olarak ayrılan miyofibriller, polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu ve ödem görülmüştür (119, 120).

2.7 Klinik Yaklaşım

KKY’de spesifik olmayan bulgular ve travmaya eşlik eden yaralanmalar, klinik tablonun seyrinde önemli bir yer tutmaktadır. Travmaya ikincil meydana gelen ve kardiyak olmayan diğer klinik bulguların varlığı nedeniyle, kardiyak ve non-kardiyak kaynakların belirlenmesinde zorluk çekilebilir. Hastanın travmasına ikincil diğer yaralanmaların varlığı durumunda, hastanın non-kardiyak yaralanmaya ikincil klinik seyri hipotansif seyirli ise, spesifik kardiyak yaralanmanın belirtileri (örneğin: boyun damarlarında distansiyon ve spesifik üfürümler) mevcut olmayabilir ve buda klinik süreçte tanı koymada birtakım zorlukların meydana gelmesine sebebiyet verir. Yine böyle bir süreçte kardiyak yaralanmanın semptomları, sıvı resüsitasyonu sonrası gecikmeli olarak ortaya çıkabilir (64, 121, 122).

2.7.1 Öykü

KKY mekanizması ve şiddeti, diğer eşlik eden süreçleri anlamak açısından hastane öncesinden başlayacak şekilde anamnezin detaylandırılması, hastane öncesi ilk bulgular, hastaneye geliş aşamasındaki uygulanan tedaviler şartlar dahilinde öğrenilmesi yönüyle faydalı olabilecektir. Bazı durumlarda unstabil hastadan öykü almak hasta bazında mümkün olmadığı gibi, hastane öncesi süreçle ilgili de bilgi alabilmenin mümkün olmadığı görülebilmektedir. KKY’de en yaygın semptom göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısının şekli baskı tarzında olabileceği gibi, plöretik vasıfta yansıyabilir ya da farklı türde göğüs ağrıları görülebilir. Koroner arterlerin de dahil olması ile miyokardiyal enfarktüs kliniği ortaya çıkabilir ve

iskeminin klasik, ezici, retrosternal vasıfla karakterize olan göğüs ağrısı ile bile prezente olabilmektedir. Bu tür yaralanmalarda göğüs duvarında kaburga kırıkları, göğüs kafesi kırıkları veya klaviküler kırıklar meydana gelmekte olup bunların yansıması olacak olan batıcı vasıfta ya da diğer türlerde ağrı ortaya çıkacaktır. Hastaların yakınmaları arasında yer alan bir diğer şikâyet olan nefes darlığı, göğüs kafesi ve pulmoner yaralanma kaynaklı olabileceği gibi, kardiyak tamponad veya kalp yetmezliğinden orijin alan bir şikâyet olarak da yerini alabilir ve bu durumların haricinde, hem tanısallık hem de ayırıcı tanı yönüyle de ayrı bir önem arz etmektedir. Yine baş dönmesi ve çarpıntı gibi diğer spesifik olmayan semptomlar da görülebilmektedir ki böyle semptomlardan tanıya gitmenin ne kadar zor olacağı da aşıkardır. Hastanın miyokardiyal enfarktüs öyküsü, kardiyovasküler hastalık öyküsü ve diğer yaygın ilişkili komorbiditeler gibi kardiyak risk faktörlerinin de değerlendirilmesi önemlidir. Öyküde kullanılan ilaçların değerlendirilmesi, özellikle yaralanmanın klinik seyrini değiştirebilecek durumların anlaşılması açısından önemli olup beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi taşikardiyi maskeleyebilecek durumların anlaşılması için önem arz etmektedir. Sonuç olarak klinik bulgular, yaralanan yapılar, yaralanmanın boyutu ve mekanizmasına ve hastanın vücut yapısı ve zihinsel durumuna bağlı olarak ciddi değişkenlik gösterebilir ve klinisyenin daha geniş bir bakış açısı ile kardiyak travmayı sorgulaması gerekmektedir (3, 64, 96, 122, 123).

2.7.2 Fizik muayene

Hastaneye gelişinin ardından öyküsü alınan hastanın vitallerinin değerlendirilmesi ve yakından gözlenmesi gerekmektedir. Nabız ve kan basıncının yakın gözlemi ve bunlarla ilişkili klinik süreçlerin yorumlanması önemlidir. Göğüs travması olan ve KKY meydana gelmiş hastalarda, klinik sürecin hızlı bir dekompanzasyon gösterebileceği bilindiğinden, ilk yaşamsal belirtiler güvenilir değildir. Açıklanamayan taşikardinin varlığı çoğu zaman kardiyak yaralanmanın tek bulgusu olabilir. Solunum ve kardiyak seslerin dinlenmesi yaralanmanın teşhisine ve ayırıcı tanıda mesafe kat edilmesine yardımcı olabilir. Sırt ve koltuk altı da dahil olmak üzere tüm gövdenin görüntülenmesi ile tüm yaralanmaların ve yabancı cisimlerin tespit edilmesi önemlidir. Derinden gelen kardiyak sesler ile beraber doğal akciğer oskültasyonu, kardiyak tamponadın belirtisi olabilir ancak bu bulgunun oldukça nadir olduğunun bilinmesiyle beraber gürültülü ve yoğun bir acil serviste tespit edilmesinin güç olabileceği ve ilk bakıda gözden kaçırılabilceğinin

bilinmesi gerekmektedir. Miyokardiyal disfonksiyon, kalp yetmezliğine sebebiyet vermişse, akciğerde oskültasyonda kaba raller, ekstra kalp sesleri ve yüksek jüğüler venöz basınç var olabilir. Fizik muayenede ayrıca, emniyet kemeri işareti (Şekil 2.3), göğüs duvarı deformitesi veya deri altı amfizemi görülebilir ancak bu bulguların yokluğu yaralanmayı kesin olarak dışlamaz. Ayrıca takipne, göğüs duvarı hassasiyeti, göğüs duvarında ekimoz gibi semptom ve bulgular, spesifik olmasa da KKY için şüphe uyandırması gereken fizik muayene bulgularındandır (63, 64, 124, 125) Bu hastaların hızla dekompanse olabileceği bilindiğinden yakın gözlem, tekrar muayene ve en önemlisi dikkat şarttır (63, 121, 122, 126).



Şekil 2.3: Emniyet Kemeri İşareti

2.7.3 Tanı

2.7.3.1 Semptomlar

KKY'nin teşhisini yapmak genellikle zor olmaktadır. Bu durumun birçok nedeni olup, hastaların hastaneye başvurusu esnasında çok sayıda eşlik eden travmanın bulunması ve yine hastalığın tanısal sürecindeki zorluklar bu teşhisin konmasını güç hale getirmektedir. Travmanın direk ya da dolaylı da olsa göğüs duvarına gelmesi sebebiyle, göğüs duvar yaralanmalarına ikincil akciğer kontüzyonu ve bunun yansıması olarak farklı vasıflarda yansıyabilen ciddi bir göğüs ağrısının bulunabilir. Yine travmaya ikincil gelişen bir pnömotoraksın hastada nefes darlığına yol açabileceği bilinmektedir. Hastanın eşlik eden düşük kardiyak output ve hipotansiyonunun nedeni olarak kan kaybına ikincil

hipovoleminin olması muhtemeldir ve meydana gelmiş olan miyokard kontüzyonunun ise kardiyak debideki azalmanın bir başka nedeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Hipovoleminin serebral perfüzyonu bozması, şok tablosunun derinleşmesi ile komaya kadar ilerleyen sürecin görülebileceği gibi, damar volümünün azalmasıyla sonuçlanan bu süreç hastanın semptom skalasını hem genişletmekte hem de spesifik semptomların yerini daha non-spesifik semptomlara bırakmasına ya da her ikisinin beraber görülmesine neden olmaktadır. Kapak rüptürü ya da yeni gelişen kardiyak yetmezlik, pulmoner ödem tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir. Böyle bir durumda ise, nefes darlığında derinleşme, solunum güçlüğü, boğulma hissi, hırıltılı, iç çekerek ya da yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı soluma, öksürük ve eşlik edebilen hemoptizi, terleme, soluk, soğuk ve nemli cilt dokusu ve göğüs ağrısı görülebilmektedir. Ayrıca miyokard kontüzyonuna sekonder olarak aritmiler ve iletim bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Bütün bunları bir arada değerlendirince, tanı koymak için yüksek düzeyde klinik şüphe gerektiği görülmektedir (4, 7, 64, 71, 80, 122).

2.7.3.2 Bulgular

Göğüs duvarında travmaya ikincil ekimozlar veya boyuna yansıyan ekimozlar, ezilmeler ve abrazyonlar olabilir. Travmatik cilt altı amfizemin yansması olarak cilt altında şişme görülebilir. Meydana gelmiş olan kardiyak tamponadın bulgusu olarak jugüler venöz dolgunluk, kardiyak seslerde azalma, hipotansiyon görülebilir. Aritmi diğer bir bulgu olup, en sık sinüs taşikardisi olarak yansmaktadır. Kardiyak oskültasyonda yeni meydana gelen üfürümler, göğüs duvar deformiteleri görülebilir. Kalp yetmezliği belirtileri görülebilmekte olup, bunlar nefes darlığı, oskültasyonda raller, takipne ve öksürük şeklinde olabilmektedir. Beck triadı olarak bilinen ve kardiyak tamponadda görülen, jugüler venöz dolgunluk, hipotansiyon ve azalmış kalp sesleri sık görülen bir durum değildir. EKG’de tamponad nedeniyle azalmış amplitüd görülebileceği gibi aritmilerden sinüs taşikardisi bulgu olarak yönlendirebilmektedir (5, 72, 127).

2.7.3.3 Tanısal Araştırma ve Değerlendirme

KKY’li hastaların birçoğu ilk başvuruda asemptomatikler ya da semptomları gölgelenmiştir. Bu yüzden yaralanma mekanizmasının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve yüksek şüphe, teşhis noktasında hızlı bir ilerleme kat

edilmesi yönüyle faydalı olacaktır (5, 7, 11, 19, 96). İlk bakı ve değerlendirmedeki klinik, multi-travmalı hastada eşlik eden diğer yaralanma durumlarından dolayı kardiyak yaralanmayı düşündürmeyebilir ancak analjezi ile prekordiyal alandaki ağrıda rahatlama olmaması durumunda daha fazla araştırma ihtiyacı mevcuttur (7, 11, 96). Bu yönleriyle dikkate alındığında, hastaların ileri tetkik, ek tetkik ihtiyacının olduğuna yönelik kaliteli verilerin varlığı az olup, mevcut kılavuzlar da büyük ölçüde küçük prospektif serilere, vaka serilerine ve retrospektif kohort çalışmalara dayanmaktadır. Klinisyenin dikkatli olması gereken bu yaralanmada, travma sonrası dispne, göğüs duvarı yapısal hasarlanması ve ekimoz gibi bulgular varlığında, KKY şüphesinin artması ve bu yönüyle değerlendirme yapılması gerekmektedir (7). 20 fit veya daha fazla yükseklikten düşme sonrası getirilen hastalar için KKY'ye yönelik tetkik yapılmalı ve değerlendirmede bulunulmalıdır. EE Türk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, böyle bir mekanizma sonrası kardiyak yaralanma insidansı yaklaşık %54 olarak rapor edilmiştir (128). Bir başka önemli nokta, birinci kosta fraktürü olup, böyle bir yaralanma belirtisi olan hastalar yakın gözlemlenmeli ve anatomik yapı düşünüldüğünde KKY açısından mutlaka değerlendirilmelidir (129-131). Yine çoklu kosta fraktürleri ve sternal fraktürler de (özellikle deplase, yer değiştirmiş fraktürlerde) KKY ile ilişkilendirilmiş olup gözlem ve tetkik genişliği bu şekilde değerlendirilmelidir (132). Bunlarla birlikte, EKG değişiklikleri veya hemodinamik unstabilite olmaksızın izole sternum fraktürü olan hastalarda, KKY muhtemel değildir ancak dışlanması da kesin olmamaktadır. KKY'de standardize edilmiş kriterlerin olmaması yada var olan kriterlerin küçük çaplı çalışmalardan kaynaklanması nedeniyle, KKY'de ki klinik seyir büyük ölçüde klinisyene bağlı olsa da, EAST tarafından KKY için kılavuzlar sunulmuştur (Tablo 2.6) (11).

Tablo 2.6: EAST Künt Kardiyak Yaralanma Olguları İçin Öneriler

Seviye 1	• KKY'den şüphelenilen tüm hastalara başvuruda EKG çekilmelidir.
Seviye 2	• Başvuru EKG'sinde yeni bir anormallik (aritmi, ST segment değişiklikleri, iskemi bulguları, kalp bloğu) saptanırsa, hastanın sürekli gözlem ve kardiyak enzim takibi için yatışı gerekmektedir. Eski anomalisi olan hastalarda gözlem ve takip gerekliliğinin belirlenebilmesi için hastanın eski bir EKG'si ile karşılaştırma yapmak gerekmektedir. • Normal EKG sonucu ve normal troponin düzeyleri olan hastalarda KKY ekarte edilir. Bununla birlikte, bu ölçümler için optimal zamanlama henüz belirlenememiştir. Diğer taraftan, EKG sonuçları normal olan ancak troponin I düzeyleri yüksek olan hastalar gözlenmelidir. • Hemodinamik instabilitesi veya kalıcı yeni aritmisi olan hastalara EKO gerekmektedir. Optimal bir transtorasik EKO yapılamıyorsa, hastaya transözefageal EKO gerekmektedir. • Tek başına bir sternal fraktürün varlığı, KKY'nin varlığını öngörmez ve bu nedenle normal EKG sonucu ve Troponin I seviyesini gözlem ve takibe teşvik etmemelidir. • İzoenzim analizi ile kreatinin fosfokinaz incelenmemelidir çünkü hangi hastalarda KKY ile ilgili komplikasyonların olduğunu veya olacağını tahmin etmede yararlı değildir. • Nükleer tıp çalışmaları, EKO ile karşılaştırıldığında çok az katkı sağlar ve rutin olarak yapılmamalıdır.

Tablo 2.6: (devam)

Seviye 3	• Bilinen kardiyak hastalığı olan yaşlılar, stabil olmayan hastalar ve anormal EKG sonucu olan hastalar, uygun şekilde gözlemlendikleri takdirde güvenle opere edilebilirler. Bu gibi durumlarda pulmoner arter kateterinin yerleştirilmesi düşünülmelidir. • KKY şüphesi olan hastalarda Troponin I rutin olarak ölçülmelidir. Eğer yükselme mevcutsa hastalar gözlem yapılmaya uygun bir ortamda takip edilmeli ve optimal zamanlama bilinmemekle beraber Troponin I seri olarak takip edilmelidir. • Anormal EKG bulguları olan hastalar, kardiyak enzimleri ve/veya anormal EKO bulguları olan hastalar, kardiyak kataterizasyon ve/veya antikoagülasyon ihtiyacını belirlemek ve Akut Miyokardiyal Enfarktüsü, KKY'den ayırt etmek için kardiyak BT veya MRI ile değerlendirilmelidir.
-----------------	---

Seviye 1: Tavsiye, yalnızca mevcut bilimsel bilgilere dayanarak inandırıcı bir şekilde gerekçelendirilebilir.

Seviye 2: Tavsiye, mevcut bilimsel kanıtlara makul bir şekilde gerekçelendirilebilir ve uzman görüşü tarafından güçlü bir şekilde desteklenir.

Seviye 3: Öneri mevcut verilerle desteklenmektedir ancak yeterli bilimsel kanıt yoktur.

2.7.3.3.1 EKG ve Kardiyak Enzimler

EAST tarafından 2012'de ortaya konulan tarama kılavuzlarındaki tek düzey 1 önerisi rutin bir EKG'yi içermekteydi. Bu öneri ise EKG'nin KKY'nin en iyi öngörücüsü olduğunu öne süren bir çok çalışmaya dayanıyordu. Normal bir EKG, travma sonrası gelen hastanın KKY olasılığını azaltırken, yaralanmayı tamamı ile dışlamaz. Başvuru EKG'sinde bir anormalliği olmamasına rağmen takiplerinde önemli oranlarda KKY teşhisi konulan hastaların olduğu raporlanmıştır. Garcia-Fernandez ve arkadaşları, EKO bulgularına dayanarak KKY tanısı alan hastaların %41'inin başvuruda normal bir EKG'ye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (133). Bununla birlikte normal bir EKG ve normal bir kardiyak Troponin I birlikteliği neredeyse %100'e yaklaşan bir negatif öngörü değeri sunmakta olup, bu yönüyle KKY'nin varlığı ihtimali oldukça düşük bir olasılık taşımaktadır (80, 134).

Geçmişte KKY teşhisinde kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB) seviyeleri de kullanılmış olup, bu durumun genellikle travma hastalarında yükselme olması ve sıklıkla kardiyak yaralanma için spesifitesinin olmaması nedeniyle, KKY'den şüphelenilen hastalar için rutin tarama önerilmemektedir (11). Troponin I ise KKY için nispeten daha düşük duyarlılığa ama daha yüksek özgüllüğe sahiptir (135, 136). Multi-travmalarda KKY olmasa bile Troponin I yüksekliği gözlenebilirken (muhtemel Troponin I'nın kardiyak ve iskelet izoformlarının çapraz reaktivitesinden kaynaklanmaktadır), tam tersine normal Troponin I seviyelerine rağmen anormal EKG bulguları, KKY'yi ekarte etmek için ek araştırma gerektirmektedir (7, 11, 137). Sonuç olarak, KKY'si olma ihtimali olan herkeste, rutin Troponin I testi, nispeten düşük maliyetli olması ve yaygın olarak bulunabilmesi nedeniyle de EAST kılavuzu açısından seviye 3 öneridir (11, 80).

KKY şüphesi olan 72 travma hastası üzerinde yapılan prospektif çalışma sonuçlarına göre, başvuru sonrası 4-6 saat sonra kardiyak Troponin I yüksekliği olan on hastadan birinde ciddi sol ventrikül disfonksiyonu geliştiği ve mortal seyir ettiği rapor edilmiştir (137). Kalan sekiz hasta ise herhangi bir kardiyovasküler sekel olmadan eksterne edilmiştir. Birinci düzey bir travma merkezinde yapılan diğer bir prospektif çalışma sonuçlarına göre ise, 71 hasta mevcut olup, başvuru anında anormal EKG ve $> 0.20 \mu\text{g/L}$ Troponin T düzeyi mevcudiyetinin klinik seyrinde olumsuz tabloların ortaya çıkmasında belirleyici olduğu rapor edilmiş (138). Başka bir çalışmada ise, anormal ve normal, EKG ve Troponin I düzeylerinin sırasıyla %62 ve %100'lük pozitif ve negatif prediktif değerlerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir ancak bu çalışmadaki ölçümler başvurudan 8 saat sonrasına kadar bakılmıştır (124).

Yine başka bir çalışmada, toraks yaralanması olan (38 olgu) ve olmayan (51 olgu) künt travmalı hastalarda başvuru sırasında ve 24 saat sonra kardiyak troponin ve CK-MB seviyeleri ve bunların değişimine ışık tutmuştur (139). Torasik yaralanmalı hastaların %8-10'unda, 24 saat sonrasında da %20'sinde kardiyak troponinlerin yüksek serum seviyesi gözlemlendiği rapor edilmiş. Göğüs yaralanması olmayan travma hastalarında da benzer ancak daha küçük değişiklik gözlenmiş ve hastalarda 24 saat yatıştan sonra anormal troponin düzeyleri görülebildiği rapor edilmiş (140).

Yüksek düzeyde duyarlı kardiyak troponin T'nin (hs-cTnT) yüksek seviyeleri, KKY'de hastalığın şiddeti, olumsuz klinik seyir ve zayıf orta dönem sağ kalım (3 yıllık) kolerasyon gösterdiği raporlanmıştır (141, 142) Bütün bunlarla birlikte, KKY şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde hs-CTnT'nin eğilimi dikkate alındığında, buradaki ilişkinin özgüllüğü daha güçlü olmuştur. Ancak bu kardiyak biyobelirteçlerin klinik faydası geniş kohortlarda değerlendirilmemiş ve EAST uygulama yönetimine ilişkin en son kılavuza dahil edilmemiştir (11).

2.7.3.3.2 Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi (AG) KKY'li hastalarda ilk adımlardan bir tanesidir. AG ve abdomen BT taraması ile değerlendirilen 374 travma hastasının retrospektif incelemesinde, Barrios Jr. ve arkadaşlarının torasik BT taramasının eklenmesinin, AG'nin gizli intratorasik yaralanmanın saptanmasındaki duyarlılığına katkıda bulunmadığı ve KKY yönetiminde bir değişikliğe ihtiyaç olmadığını rapor etmişler (143). KGT'li 174 çocuktan oluşan ve BT taraması ve AG ile görüntüleme yapılan bir başka vaka serisinde, Toraks BT de ortaya çıkabilecek klinik bulguların, AG'si ile iyi bir kolerasyon gösterdiği ancak önemli ölçüde radyasyon içerdiği belirtilerek raporlanmış (144). Bütün bunlarla birlikte pediatrik popülasyonda göğüs kafesi ve intratorasik organların gelişen anatomisi göz önüne alındığında, toraks BT'ye karşı AG'nin faydası, yetişkin hastalara göre farklı yorumlanabilir. Yapılan bir çalışmada da, modern tıbbın mevcut gelişimi düşünüldüğünde, EKO ve BT taraması yerine AG çekilmesinin, modası geçmiş bir yaklaşım olduğu düşünülerek literatüre katkıda bulunulmuştur (140, 145). Bütün bu durumlar beraber değerlendirildiğinde AG'nin halen travmatik yaralanmalarda BT endikasyonu olmayan hastalarda travmatik yaralanmanın değerlendirilmesi açısından ilk görüntüleme yöntemi olduğu ve göğüs duvarı kemik yapı yaralanmaları, pnömotoraks ve aşikar kardiyak anomaliler gibi bir çok klinik bulguda da yardımcı olması yönüyle yerini korumaktadır (80, 105).

2.7.3.3.3 : Ekokardiyagrafi/Sonografi ile Odaklanmış

Değerlendirme

KKY'den şüphelenilen hastalarda, yüksek klinik öngörü, laboratuvar ve radyolojik olarak şüphenin destekleniyor olması ile bir sonraki aşamada odaklanmış bir kardiyak ultrason (Focus = Focused cardiac ultrasound) uygun olarak görülse de, KKY'nin erken saptanmasındaki zorluğu, operatöre bağımlılığı ve

uygulamadaki teknik zorluklar nedeniyle yetersiz olabilir (11, 146, 147). Mevcut Gelişmiş Travma Yaşam Desteği (ATLS = Advance Trauma Life Support) kılavuzları, tüm travma hastalarının yatak başı ‘extended-focused assessment with sonography for trauma’ (E-FAST) ile değerlendirilmesini önermektedir (148). İlk E-FAST ile değerlendirmede, perikardiyal efüzyonları veya bölgesel duvar hareket anomalilerini hızla saptamak mümkün olabilir. Mevcut hipotansif durumun uygun sıvı resüsitasyonu sonrası, yeni diyastolik üfürüm, klinik kalp yetmezliği varlığı veya yeni gelişen aritmi, EKG anomalileri veya yükselen Troponin değerlerinin mevcudiyetinde yeniden değerlendirme gerekmekte olup, bu süreçte E-FAST negatif olsa bile transtorasik EKO kullanılarak daha ileri bir araştırma yapmak gerekmektedir. Transtorasik EKO ile; sol ve sağ ventriküler sistolik fonksiyonu, şüpheli tamponad ile perikardiyal efüzyonu, ventriküler septal defekti ve travmaya bağlı olası kapak anomalilerini değerlendirmek mümkün olacaktır (4, 140, 149). Travma hastalarında kullanılmak üzere transözefageal EKO da önerilmiş olup, bu yöntemin kullanılması için belirli prosedürlerin varlığı, hemodinamik stabilite, sedasyon ihtiyacı ve ekipman veya eğitim yeterliliğine duyulan ihtiyaç nedeniyle sınırlı olmaktadır. Prospektif olarak yapılan çok merkezli bir çalışmada, transözefageal EKO ile KKY’nin varlığını teşhis etmede EKG ve kardiyak enzimlere göre daha yüksek duyarlılığın ve özgüllüğün olduğu ve aort yaralanması, perikardiyal efüzyon, atriyal laserasyon gibi durumların saptanmasında da transtorasik EKO’dan daha iyi duyarlılık ve özgüllük gösterdiği raporlanmıştır (147). Bütün bu durumlarla beraber bu görüntüleme yönteminin mevcut zorlukları, hastalığın getirdiği aciliyet beraber değerlendirildiğinde genellikle operasyon öncesi elektif olarak yol göstermesi için değerlendirilmektedir (4, 147). Ali ve arkadaşlarının yaptığı KKY’li 50 hastanın sistematik derlemesinde, hastaların sadece yaklaşık üçte birinde EKO bulgularının mevcut olduğu ancak yaklaşık %80’inde kardiyak aritmi olduğu rapor edilmiştir (150). Yine prospektif bir çalışmada Karalis ve arkadaşları tarafından transtorasik EKO’nun yetersiz kaldığı zamanlarda bu durumu transözefageal EKO ile yeniden değerlendirip, klinik olarak aşama kat ettikleri raporlanmıştır (147). Bütün bu klinik durumlar ve iki uygulamanın kendi içindeki handikapları olduğu ve klinisyenin seçimine göre değişiklik gösterebildiği ancak genel olarak, EKO ile değerlendirmenin travma hastalarının yönetiminde nadiren değişikliğe neden olduğu diğer çalışmalar tarafından da raporlanmıştır (127, 140, 146)

2.7.3.3.4 Bilgisayarlı tomografi

KGT olan ve KKY'den şüphelenilen hastaların erken değerlendirilmesinde BT tercih edilen modalite olarak yerleşmiştir (151-153). Kolay ulaşım ve doğru teşhis imkanının yanı sıra elde edilen görüntülerin 3 boyutlu değerlendirilmesine olanak sağlaması yönleriyle travmatik sürecin tanısal kısmında ciddi manada fayda sağlamaktadır (153, 154). Yine bu taramaların açık bir etyolojisi olmayan ve semptomları devam eden hastalarda kullanımı mevcuttur (4). BT'nin tanısal yaklaşımdaki yeri tamamlayıcı ölçüde olmakla beraber başlangıç tarama testi olarak kullanımı da önerilmemektedir (4, 155). KGT olan 110 vakayı içeren prospektif bir çalışmada Vignon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kardiyovasküler yaralanmanın teşhisinde transözefageal EKO ve kontrastlı spiral BT'nin faydası karşılaştırıldı (156). Her iki yöntemin benzer tanısal doğrulukta olduğu ancak torasik aortanın intimal ve medial lezyonlarının tanısında transözefageal EKO'nun, BT'den daha duyarlı olduğu rapor edildi. Bir diğer yönüyle, transtorasik EKO da gözden kaçabilen veya yanlış değerlendirme gösteren ancak BT'de saptanan anomaliler de mevcuttur (157-159). Her iki durumda da, KKY olan hastaların tanısal yaklaşımında sonraki adıma öncülük edecek olan temel durum klinisyenin bilgi düzeyi ve edinilen ilk teşhis yöntemi olmaktadır (140).

2.7.3.3.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, KKY şüphesi olan hastaların ilk değerlendirmesinde sınırlı bir role sahiptir. EAST kılavuzuna göre, MRI ile akut miyokard enfarktüsünün KKY'den ayırt edilmesi sürecinde bir araç olması yönünde öneri mevcut olsada, çekim süresi uzunluğu, akut durumun aciliyeti ve travma ortamının kendine has gereklilikleri düşünüldüğünde, MRI ile değerlendirmenin fizibilitesini destekleyen sınırlı kanıtların olduğu literatür taramalarında görülmüştür (11, 140). Bu durum ayrıca Amerikan Radyoloji Koleji Künt göğüs travması-Şüpheli kardiyak yaralanma için uygunluk kriterlerinde de belirtilmiştir (153). BT ile görüntülerin hızlı elde edilmesi, yüksek doğrulukta mevcut durumu ve eskiye göre mevcut radyolojik değerlendirmedeki büyük ilerlemesi düşünüldüğünde, travmatik klinik süreçte kardiyak MRI'nın rolü fazlasıyla sınırlıdır (140). Bütün bu durumların yanında kardiyak MRI, iyot içeren kontrast maddelerin kullanımının kontrendike olduğu kontrast alerjisi, böbrek yetmezliği ve hipertiroidizm gibi klinik süreçlerde tercih

edilebilecek bir görüntüleme yöntemi olarak klinisyenin seçeneklerini çoğaltan alternatif tanısal bir araçtır (86).

Yukarıda daha detaylı olarak anlatılmış olan teşhis aşamasında kullanılan yöntemlerinin özet hali Tablo 2.7 de gösterilmiştir (140).



Tablo 2.7: KKY da teşhis yöntemlerinin faydası

Teşhis Yöntemi	KKY Düşündüren Bulgular	Duyarlılık	Özgüllük	Artıları	Eksileri	Kanıt Düzeyi	Referanslar
AR	• Geniş mediasten • Hemo/pnömomediasten	%57-%100	%33-%90,2	• Basit • Hızlı • Düşük radyasyon	• Spesifik değil • Değişken hassasiyet	Düzey 4 (vaka serisi)	(160, 161)
EKG	• Spesifik olmayan ST-T değişiklikleri • Taşikardi • Atriyal fibrilasyon • Bradikardi	%50-%89	%23-%67	• Basit • Kullanılabilir ucuz	• Duyarsız • Spesifik değil	Düzey 4 (vaka serisi)	(124, 134, 162)
hs-cTnT	• Başlangıca göre %20 artış veya >14 ng/L	%23-%100	%21-%97	• Hassas	• Her yerde bulunmuyor • Değişken özgüllük	Düzey 4 (vaka serisi)	(9, 134, 142, 163)

Tablo 2.7 (devam)

Travma için sonografi ile odaklanmış değerlendirme	• Perikardiyal Efüzyon • Hemoperikardiyum	%83,3- %100	%99,7	• Yatak başında uygulanabilir • Orta derecede spesifik • Eğitime bağlı doğruluk	• Operatöre bağlı • Değişken hassasiyet • Eğitim ve pratik gerektirir	Seviye 2-4 (olası kohort, vaka serileri)	(164, 165)
Transtorasik EKO	• Perikardiyal efüzyon • Kapak yetersizliği • Anormal bölgesel duvar hareketi	%100'e kadar	Yok	• Yatak başında yapılabilir ve spesifik	• Operatöre bağlı • Değişken hassasiyet	Düzey 4 (vaka serisi)	(8, 147, 166, 167)
Transözefageal EKO	• Perikardiyal efüzyon • Kapak yetersizliği • Anormal bölgesel duvar hareketi	%100'e kadar	Yok	• Transtorasik EKO'dan daha yüksek özgüllük	• Servikal omurga travmalarında zorlu uygulama	Düzey 4 (vaka serisi)	(15, 21, 168)

Tablo 2.7 (devam)

BT	• Perikardiyal efüzyon • Epikardiyal yağ dokusu • Anormal kalp	%22-%78	%55-%95	• Son derece hassas • Hızlı Spesifik	• Yüksek doz radyasyon	Seviye 2-4 (olası kohort, vaka serileri)	(15, 169, 170)
MRI	• Miyokardiyal ödem, kanama veya inflamasyon • Bölgesel duvar hareket anormallikleri	%60	%81	Orta hassasiyet ancak yüksek doğruluk ve özgüllük	• Travma ortamında zaman alıcı	Düzy 4 (vaka serisi)	(21, 153, 163)

2.7.4 Şiddetin Değerlendirilmesi

KKY'ler geniş bir yaralanma mekanizması çeşitliliğine sahiptir. Bu amaçla AAST tarafından kardiyak yaralanma derecelendirmesi yapılmıştır (86).

Literatür tarandığında çok sınırlı otopsiye dayalı çalışma olduğu görülmekte olup bunun bir nedeninin de kardiyak travma hastalarının birçoğunun acil servise gelmeden önde yaşamını yitirmiş olmasıdır. Fedakâr ve arkadaşlarının Türkiye'de 2487 otopsi vakasını incelemesinde, 160 (%6,4) vakada kardiyak yaralanma mevcut olduğu tespit edilmiş. Bu yaralanmaların çoğu kesici-delici olmakla beraber %12,5'inde künt orijinden kaynaklanmaktaymış. Büyük çoğunluğu kardiyak rüptür olup, sadece 3'ünde kardiyak kontüzyon rapor edilmiş. Atriyal rüptür riskinin, ventriküler rüptür riskine kıyasla daha yüksek ihtimal taşıdığı ve tüm atriyal rüptür vakalarının olay yerinde hayatını kaybettiği raporlanmış (86). ABD'de yapılan bir başka çalışmada ise Teixeira ve arkadaşları 304 otopsi vakasını incelemiş ve bunların 96'sında (%32) KKY tespit edildiğini rapor etmişler. Bu vakaların çoğu olay yerinde hayatını kaybetmiş (%78). Sağ taraf en sık etkilenen taraf olarak tespit edilmiş (sağ atriyum %30, sağ ventrikül %27). KKY hastalarının %64'ünde transmural rüptür tespit edilmiş ve %26'sında çok odacık, %25'inde sağ atriyum ve %20'sinde sağ ventrikül rüptürü olduğu raporlanmış. Bu KKY'si hastalarının %47'sinde torasik aorta yaralanırken, %32'sinde sternal yaralanma olduğu rapor edilmiş (86, 171).

2.7.5 Yönetim/ Tedavi

2.7.5.1 Resüsitasyon/ Genel Bakı

KKY'li hastaların klinik tablosu genel olarak yukarıda da değerlendirildiği gibi bir çok zaman ciddi manada hayati önem arz etmekte olup, yüksek mortalite ve morbidite nedenidir. KKY şüpheli hastanın ilk başvuru kliniğindeki travma seviyesi, klinisyenin tecrübesine göre tanısal yaklaşım farklılık gösterebilmektedir. Ancak her travma hastasında olduğu gibi hastalık yaşamsal fonksiyonları, dolaşım-havayolu-solunum (CAB) üçlüsü, hemodinamik stabilizasyon öncelikli gelmektedir. KGT olan bir hasta için hipotansif seyir ve taşikardi, akla her zaman KKY şüphesini getirmelidir. Öte yandan göğüs ağrısı olan hastalarda KKY ile beraber akut miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi ayırıcı tanıların da akılda tutulması gerekmektedir. KKY da yaralanmanın ilerlemesini

engellemek, hastanın klinik durumuna göre agresif resüsitasyon ve yine acil cerrahi gerekliliği durumları, hastanın klinik olarak stabil olan sürecini takip etmenin yanında, şiddeti ve mekanizması daha ileri olan süreçlerde uygulanabilecek adımlardır. Yine daha agresif yaklaşım gereken hastaların (acil cerrahi, acil serviste resüsitasyon, şok durumu gibi) tedavi sonrası stabil oldukları süreçte de gözlemi önem arz etmektedir. İki adet geniş lümenli venöz kateterizasyon ile öncü girişimsel uygulamanın önemi de ayrıca bilinmektedir (86, 140).

2.7.5.2 Konservatif Tedavi/ Perikardiyosentez

Geliş temel değerlendirmeler, vital bulguların mevcudiyeti ve CAB sonrası, akut kardiyak tamponad düşündüren kliniğe sahip olan hastalarda, laboratuvar ve radyolojik bulgularında desteklediği bir klinik tablo mevcudiyetinde hemen sonraki adım olarak invaziv işlem hazırlığı, mevcut hemodinamik sürece yönelik yaklaşımlar ve kardiyovasküler cerrahi konsültasyonunun (Şekil 2.4) istenmesi olmalıdır ve bu süreci perikardiyosentez, subksifoid perikardiyotomi ve acil resüsitatif torakotomi izleyebilir (172-174). KGT sonrası tanısal süreç ile perikardiyal efüzyonu olan hastalardan oluşan 11 hastayı içeren bir vaka serisinde, unstabil hemodinami ile acil servis başvurusu olan hastalarda perikardiyosentezin ve subksifoid perikardiyal girişimin uygulanabilir olduğu rapor edilmiştir (175). İnvaziv girişim ihtiyacı daha az olabilen ve akut kardiyak tamponada yol açan yaralanmalarda ise operasyon uygulanmadan klinik takibinin uygun olabileceği raporlanmıştır. KKY sonrası gelişen perikardiyal efüzyonu olan hastaların ameliyat dışı yönetimi, eğitim seviyesi uygun olan merkezlerde daha çok düşünülmeli olup klinisyenin eğitim seviyesi ve tecrübesine göre bir yaklaşımın düşünülmesi gerektiği genel literatür taramalarında ön plana çıkarılmıştır (140, 175). Kardiyak tamponadı olan hastalarda ise kesin tedavinin cerrahi girişim olduğu bilinmekle beraber perikardiyosentezin bu süreçte klinik olarak geçici bir ara önlem olmaktadır. Bu yönüyle tek başına perkütan perikardiyosentez ile kardiyak yaralanması olan hastalarda sağ kalımın etkilenmediği ancak zaman kazanıldığı rapor edilmiştir (159, 172, 176, 177). Bütün bunlarla beraber KKY sonrası perikardiyal efüzyonu olan hastaların insidansı ve klinik seyrindeki standardizasyon üzerine bilgilerin ve yaklaşımların halen daha gelişmekte olduğu açık bir gerçektir (80, 86, 140).

2.7.5.3 Cerrahi Yönetim/ Torakotomi

KKY olan hastaların klinik sürecinde cerrahi tedavi ile ilgili mutlak endikasyon konusu tartışmalıdır. Bununla birlikte devam eden yaygın klinik kabul kardiyak hasarlanmayı veya çevreleyen damarsal patolojileri düşündüren hemodinamik unstabilite acil kardiyotorasik cerrahi için en yaygın endikasyon olarak kabul görmeye devam etmektedir (172, 174, 175). Yine bu yönüyle non-invaziv müdahale ve resüsitasyona rağmen unstabil hastada cerrahi müdahale ile torakotomi şiddetle ve hızlıca önerilmektedir (86). Yapılan bir çalışmada Huang ve arkadaşları başlangıçta opere edilmeden tedavi süreci devam eden kardiyovasküler yaralanması olsun ya da olmasın, hemodinamik stabilitesi olan hastaları karşılaştırılmıştır. Bu serilerde 11 hasta acil operasyona alınırken, 19 hastanın takibi ise operasyon olmadan yapılmıştır. Bu 19 hastanın 12'si takip eden süreçte refrakter hipotansiyon (%63, 6 hasta), anormal EKO bulguları (%21, 4 hasta), BT taramasında kalıcı kardiyovasküler anormallik (%8, 1 hasta) ve klinik olarak yeniden değerlendirme sonrası (%8, 1 hasta) opere edilmiş. Yapılan değerlendirme ile hastaların intraoperatif olarak sadece 4'ünde (%21) kardiyovasküler yaralanma saptanmış (140). Öte yandan yapılan bir diğer çalışmada ise, Witt ve arkadaşları tarafından cerrahi ve cerrahi dışı takip ve tedavi edilen hastaların KKY sonrası perikardiyal efüzyon'a yönelik klinik sonuçları karşılaştırıldı. BT taraması ile KKY ve perikardiyal efüzyon saptanan 75 hastanın 32'sinde minimal perikardiyal efüzyon (bunların % de 3'ü opere edilmiş), 20 hastada minimal efüzyon (% de 10'u opere edilmiş), 8 hastada orta derecede perikardiyal sıvı (%13 opere edilmiş) ve 5 hastada büyük çapta perikardiyal efüzyon geliştiği bildirilmiştir (%60 opere edilmiş). Operatif yönetilen 7 hastanın 4'ünde perikardiyal pencere açılması yönüyle tedavi gerçekleştirilmiş. KKY nedeniyle şiddetli perikardiyal efüzyon gelişen hastalarda hemodinamik unstabilite varlığında mortalite oranı sıfır olduğundan dolayı değerlendirmenin unstabil hastalarda cerrahi tedavi yönünde olduğu rapor edilmiştir (174). Travmatik kardiyak yaralanma sonrası ileri derece hasar gören kardiyak dokunun cerrahi müdahale ile fayda görmesinin öneminin düşük olduğu ve bununda özellikle geniş kardiyak hasara maruz kalmış hastalarda daha belirgin olduğu rapor edilmiş olup, daha az invaziv olan yöntemler (örneğin: endovasküler kanama kontrolü) geliştirilmesi yönünde çok sayıda girişim olmuş ancak henüz hiçbiri torakotomiye kıyasla avantajlı bir konuma ulaşmadığı literatür çalışmalarında belirtilmiştir (140, 178). Bütün bu yönleriyle değerlendirildiğinde,

yapılan literatür araştırmalarında, diğer çalışmalarda rapor edilen değişmez sonuç ölçütleri düşünüldüğünde ve yatak başı perikardiyotomi de ki teknik gelişmelere rağmen cerrahi süreçle ilgili belirsizliklerin yerini koruduğu rapor edilmiştir (15, 140, 143, 172, 174, 175).

2.7.6 Fikir Birliği ve Yönergeler

AAST ve EAST tarafından oluşturulmuş olan miyokardiyal kontüzyona yönelik değerlendirme ve tedavi kılavuzları daha çok benimsenmiştir. Literatür çalışmalarında yazarlar, KKY'den şüphelenilen ve dışlanabilecek tüm hastalarda başvuru anında EKG ve Troponin kullanılmasını ön plana çıkarmakta ve önermektedirler. Ayrıca EKO'nun bir tarama aracı olarak etkili olmadığı ve daha ön planda hipotansif ve/veya aritmisi olan hastalarda kullanılması gerekliliğini rapor etmişlerdir (11, 140).

2.7.7 Gelecek Araştırmalar

KKY'de ki bilgilerin çoğunun, literatür taramaları sonucunda, retrospektif veya vaka derlemelerinden geldiği görülmüş olup; BT taramalarının, hs-cTnT ve diğer tanısal mekanizmaların rolünü daha derin belirginleştiren prospektif kohort çalışmalar ile gelişim kat etmesi gerekmektedir. Bunun dışında KKY'nin yönetiminde, var olan bilgilerin yeniden gözden geçirilmesi, kanıt yetersizliği olan alanların bir konsensus ile giderilmesi ve daha iyi bir yaklaşım içeren uzman paneli gerekmektedir (140)

2.7.8 Ayırıcı Tanı

- Kardiyak aritmiler
- Kardiyak tamponad
- Kardiyak duvar hareket bozuklukları
- Kardiyojenik pulmoner ödem
- Hemorajik şok
- Akut miyokardiyal enfarktüs
- Kapak yetersizlikleri

2.7.9 Sağ Kalım ve Prognoz

Acil serviste tanı konulan KKY hastalarının hayatta kalma oranı yaklaşık %11-15 olurken, sahada kardiyak arrest geçiren hastalarda ise bu oran çok düşük olup, %1-2 seviyelerinde olmaktadır (7, 179). Hanschen ve arkadaşları, KKY'si olan hastalarda 1090 hastayı içeren retrospektif yapılan analizinde, bu oranı %13.9

olarak rapor etmişlerdir (132). Bunlarla beraber, otopsi bulgularına yönelik literatür çalışmaları incelendiğinde, KKY ölüm nedenine sahip ancak tanı koyulmamış hastaların mevcudiyeti ve bu klinik durumun yüksek mortalite ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (80). Joseph ve arkadaşları tarafından, KKY nedeniyle hastaneye getirilen ve yaşamsal bulguları mevcut olan 117 hastadan oluşan bir kohortu retrospektif olarak inceleme sonrası, hayatta kalma oranının %44 seviyesinde olduğu rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada, yüksek laktat ve Troponin seviyelerindeki yüksekliğin ve bunlara eşlik eden aritmilerin varlığının daha kötü bir prognozla ilişkili olduğunu rapor edilmiştir (20). Bunlara rağmen, KKY'ye eşlik eden hastalıkların mevcudiyeti, tanısız süreçteki zorluklar, sahadaki ölüm oranının yüksekliği nedeniyle, KKY de hayatta kalma oranının tam olarak raporlanması ciddi bir zorluk teşkil etmekte olup, gerek yüzdesinin yüksek olmakla beraber tam olarak bilinemediği raporlanmıştır (80). KKY sonrası genellikle, kür sağlanan hastaların uzun vadeli kardiyak sekelleri olmadan takibe alındığı ön plana çıkarılmış olup, yaralanmadan hemen sonraki süreçte, günler ya da aylar içinde ek kardiyoloji patolojilerin gelişebileceği ve bu durumda komorbiditelere ve hastanın yaşam beklentisine etki edebileceği raporlanmıştır (101, 103, 180). Miyokardiyal dokunun iyileşme sürecinde yaralanma bölgesinde doku nekrozu mümkün olup, ventriküler septal defekt gibi ileri komplikasyonlara da ilerleyebileceği ve bunların dışında kapak yetersizliğine sebebiyet veren papiller kas yırtılması veya anevrizma oluşumu gibi gecikmiş komplikasyonların görülebildiği literatür çalışmalarında belirtilmiştir (101-103). Bu yaralanmaları takip eden süreçte, 3 ila 6 ay sonra hem kardiyak fonksiyonun hem de yeni gelişebilecek patolojilerin değerlendirilmesi gerekmekte olup, özellikle kalp yetmezliği semptomlarını taşıyan hastaların seri EKO bakışı ile değerlendirilmesi takip süresinde önemli bir noktadır (5, 64, 80, 125).

2.7.10 Komplikasyonlar

KKY nedeniyle hastaneye getirilen ve sonraki süreçte takip edilen hastaların travma şiddeti ve mekanizması, yerinde hızlı müdahale ile devam eden süreçte komplikasyon görülmemesi durumu ortaya çıkarken, daha şiddetli mekanizmalar sonrasında ise hastanın sahada yaşamını yitirmesi ile sonuçlanan bir süreç olduğu için, KKY sonrası genellikle komplikasyonların görülmesi nadir olmaktadır. Çoğu KKY hastasının uzun vadeli sekelleri olmadığı ancak gecikmiş kardiyak rüptür, atriyo-ventriküler tam blok, anormal duvar hareketleri, intramural trombus, kalp

yetmezliği, perikardiyal efüzyon, kapak yaralanması ve yetmezliği, kardiyomegali, psödoanevrizma, anevrizma, koroner arterlerden pulmoner artere fistül, akut miyokard enfarktüsü, septal defekt ve konstriktif perikardit gibi birkaç geç komplikasyon bildirilmiştir. Bu nedenle hastaların 3 ila 6 ay sonra yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir (1, 5, 64, 181, 182)

2.8 Quercetin

Quercetin, soğan, domates, marul ve daha birçok bitkisel kaynağı olan bir diyet flavonoidi olup, antioksidan, anti-obezite, anti-kanserojen, antiviral, antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkileri olan ve bu etkileri üzerine halen araştırmaların devam ettiği bir ajandır. (183-190)

Bu etkilerine yönelik yapılan araştırmalarda quercetinin kanser tedavisi için güçlü bir potansiyele sahip olduğu raporlanmıştır. Yine bu yönüyle hücre sel süreçler için modülatör etkileri, hücrelerin büyümesini engellemesi ile kanser hücrelerinin baskılanması, çoğalmasının önlenmesi ve bu fonksiyonlarının temel nedeninin ise güçlü antioksidan kapasitesi olduğu da raporlanmıştır (191-193).

Quercetinin in vitro antioksidan mekanizmaları temel olarak üç şekilde sınıflandırılmıştır (194):

- 1-Doğrudan serbest radikalleri temizleme (195, 196)
- 2-Şelatlayıcı metal iyonları üzerinden etki (197, 198)
- 3-Lipit peroksidasyonunun engellenmesi (199, 200)

Quercetinin antioksidan etkisinin esas olarak glutatyon üzerinden gösterdiğini bildiren literatür çalışmaları mevcuttur (201). Bunun yanı sıra glutatyon transferaz ve aldo-keto redüktaz gibi bazı antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırarak antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (202). Sinyal üretim yolu üzerine etkisinin incelendiği diğer çalışmalarda ise oksidatif strese ilişkili olduğu bilinen bazı genlerin ekspresyonunu düzenlediği raporlanmıştır (194, 203).

İçeriği ya da içerdiği ürünlerin gıdasal işleme, depolama ve transport esnasında, oksidasyon ve bozunmanın bir sonucu olarak etkisinin ciddi manada azalma gösterebileceği bilinmektedir (204, 205). Ayrıca quercetin pH, sıcaklık ve bir çok element ile etkileşim gösterebilmektedir (27, 206-208). Suda düşük çözünürlüğe ve biyoyararlanıma sahip olup, kimyasal kararsızlığı ve kısa biyolojik yarı ömrü mevcuttur dolayısıyla su bazlı maddelerde çözünürlüğünün düşük olduğunu ve buna yönelik uygulamaların gerekliliği önem arz etmektedir. Lipofilik

bir bileşen olan quercetin, etanolde orta derece çözünürlük (4.0 mg/mL, 37 °C) gösterir (209-211). Quercetin ayrıca dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözünürlük göstermektedir (212). Quercetin ve türevleri genellikle sarı renkli toz benzeri ya da kristaller şeklinde görünüm vermektedir. Yapılan çalışmalar da quercetin'in invitro güçlü bir ajan olduğunu ve nitrik oksit (NO), oksijen radikalleri gibi reaktif oksijen türevleri (ROS) üzerinden güçlü bir antioksidan özelliği olduğu rapor edilmiştir. NO ve ONOO⁻ ile meydana gelen oksidatif hasarın insan vücudundaki hücresel mekanizmalara zararlı etkilerinin olduğu ve bu durum sonucunda, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus ve kanserler başta olmak üzere birçok hastalığın meydana geldiği bilinmekte olup, antioksidan radikallerin reaksiyonu sonucunda süreç sonlandırılabilenekte olup, quercetin bu ajanların başlarında gelmektedir (213-216).

Beslenme ile düzenli bir şekilde quercetin alımı ile koroner arter hastalığı riskinin azalabileceği rapor edilmiştir (217-219). Yapılan başka bir çalışmada ise hipertansif hastaları için günde 730mg quercetin'in, 4 hafta alımının ardından sistolik kan basıncının 7 mmHg, diastolik kan basıncının 5 mmHg ve ortalama arter basıncının 5 mmHg azaldığı tespit edilmiş ve raporlanmıştır (220). Egert ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, 42 gün boyunca 150 mg quercetin takviyesi sonrası, metabolik sendroma yönelik semptomları olan obez hastalarda, sistolik kan basıncı ve LDL seviyesinde düşme gözlemlendiği bildirilmiştir (221). Kardiyovasküler hastalık ilişkisini anlamak için hayvan modellemeleri yapılmış olup burada, makrofagositlerin quercetin ile tedavi edilmesi sonrası, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-10 ve epoksidaz-2 enflamatuar belirteçlerinin ekspresyonunda azalma görüldüğü rapor edilmiştir (222). Chuang ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, TNF-alfa tarafından indüklenen NF-κB'nin aktivitesinde baskılanma gözlenmiş ve bu durum raporlanmıştır (223). Bir başka çalışmada ise, Wistar farelerine bir hafta oral quercetin (10 mg/kg) verilmiş ve sonuçta quercetin'in kalp ve plazmada lipid hidroperoksitler ve konjuge dienerler gibi lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma ortaya koyarak farelerin miyokard enfarktüsünden korunduğu rapor edilmiştir (224). Jing ve arkadaşları, posttravmatik kardiyak hasarın quercetin ile ilişkisini incelemiş ve quercetin'in travma sonrası travmatik alanda kardiyomiyosit apoptozunu baskıladığı, kardiyak disfonksiyonu önlediği, H9c2 (kardiyovasküler hastalık araştırmalarında kullanılan, iskelet kasının özelliklerinin çoğunu sergileyen, embriyonik BD1X sıçan kardiyak dokusundan türetilen orijinal

klonal hücre hattının bir alt kolunu) hücrelerinin konsantrasyonuna olumlu yönde etki ettiği ve koruduğu, TNF-alfa seviyesini düşürdüğü, H9c2 hücrelerindeki ROS aşırı üretimini baskıladığı ve H9c2 hücrelerindeki apoptoz ve nekrozla ilişkili olan Ca^{+2} üretimini baskıladığı belirtilmiştir (225). Demir ve arkadaşları tarafından yapılan ve künt kardiyak hasar sonrası miyokardiyal hasar gözlenen modelleme de, quercetin ve metilprednizolon ile tedavi edilen sıçanların, 7 günde Tn-I ve TNF-alfa seviyelerinde önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiş ve tedavi edilen hayvanların histopatolojik dejenerasyon ve nekroz skorlarında da önemli bir azalma olduğu rapor edilmiştir (226).

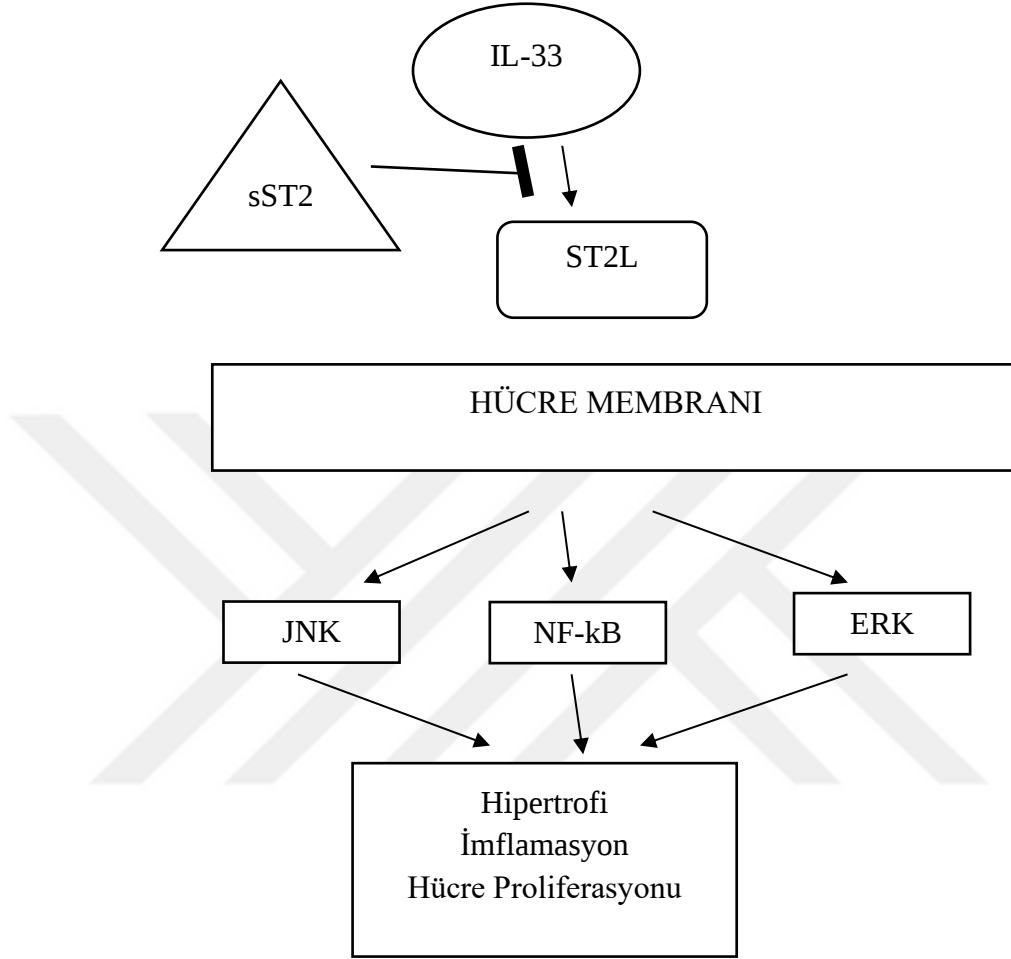
2.9 Çalışmada Kullanılan Biyokimyasal Parametreler

2.9.1 Soluble Suppression of Tumorigenicity (sST2)

Stres altındaki miyokardiyal dokudan salınan bir belirteç olan sST2, bağlı ST2 (ST2L) ve çözülebilir ST2 (sST2) olmak üzere iki ana izoform içermektedir. Miyokardiyal strese ikincil olarak IL-33 ve transmembran izoformu olan ST2L arasında etkileşim meydana gelip, yukarı yönde regüle edilir ve fibrozu, hipertrofiyi azaltarak, bunun yanında sağkalımı artırarak miyokardiyal doku için kardiyoprotektif etki gösterir. Dolaşıma salınan sST2 izoformu ise, IL-33 ile etkileşime girerek kardiyak olumlu etkisini baskılar ve kardiyak hastalıklarda uyumsuzluğu gösteren bir yanıt olarak yükselir. Esasen kardiyak doku hasarı ve nekroz nedeniyle, IL-33 salınımı sonrası hücre dışı boşlukta ST2 reseptörüne bağlanan IL-33, NK-kB'nin aktivasyonuna yol açan IL-1 reseptör yardımcı proteininin (IL-1RAcP) aktifleşmesi ile döngüyü başlatır. sST2, IL-33'e bağlandıktan sonra, Th2 lenfositleri ile ilişkili enflamatuvar yanıtın inhibe edilmesi ve böylece IL-33'ün koruyucu etkisinin bloke edilmesine neden olan süreç meydana gelir (Şekil 2.5). Bu yönleriyle aslında dolaşımda bulunmuş olan sST2, olumsuz yönde remodelling, fibrozis, kardiyak işlev bozuklukları ve bozulmuş hemodinami ile bağdaştırılarak kötü bir süreç ile ilişkilendirilmiştir. Akut ve kronik kalp yetmezliğinde ise, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın, mortalite üzerine güçlü bir belirteç olduğu rapor edilmiştir (227-229).

2016 yılı Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), sST2'nin klinik uygulamada fayda sağlamadığını belirtmiş olup, natriüretik peptitlerin (NP), kalp yetmezliği tanısında en yaygın ve öngörüsü yüksek bir belirteç olduğunu bildirmiş olup, çoklu belirteç yaklaşımının da tek bir belirteçten daha iyi bir klinik yaklaşım sergileyeceği rapor edilmiştir (230). 2017 tarihli ACC/AHA yönergelerinde ise, kalp

yetmezliğinde, sST2, Gal-3 ve hs-cTnT gibi miyokardiyal fibrozisin belirteçlerinin, kalp yetmezliği hastalarında hastaneye yatış ve mortalite için öngörü sağlayan belirteçler olduğunu bildirilmiştir (231-234).



Şekil 2.4: sST2 ve IL-33'ün sinyal yolağı

2.9.2 İnterlökin 1 ve İnterlökin 33

IL-1, IL-18 ve IL-33 sitokin ailesi, birbiri ile ilişki içinde olan sitokinlerdir. Öncü molekül halinde sentezlenir ve salınımın hemen öncesinde veya salınım esnasında kaspas-1 enzimi tarafından parçalanırlar. IL-1 ailesi iki adet agonist, IL-1a ve IL-1 β , spesifik inhibitor, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 Ra) ve biyolojik olarak aktif tip IL-1R ve aktif olmayan tip II IL-1R olmak üzere iki reseptör içermektedir. IL-1 R ve IL-33R, aynı etkileşen yardımcı proteini kullanırlar. IL-1 ve IL-1Ra arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengedeki bozulma sonrası birçok organdaki hastalıkların önlenmesine yönelik olan mekanizmaların bozulması, hastalıkların ortaya çıkmasına neden olup, bir çok durumda IL-1 üretiminin aşırı

olduğu raporlanmıştır. IL-33 ise IL-1 ailesi reseptörü olan T1/ST2'ye bağlanır ve yardımcı 2 yanıtlarının yanı sıra mast hücrelerinin de uyarır (235).

IL-1 daha çok doku makrofajları, monositler, fibroblastlar ve dentritik hücreler tarafından üretilir ancak B lenfositleri, NK hücreleri, mikrogliya ve epitel hücreleri tarafından da üretilmektedir. Vücudun enfektif süreçlere karşılık olarak ortaya koyduğu enflamatuvar yanıt mekanizmasında önemli bir yeri bulunmaktadır. Termoregülatör merkez olan hipotalamusun aktivitesini de etkileyerek vücut sıcaklığında artışa neden olur. Bu nedenle endojen pirojen olarak da adlandırılır. Bunların dışında hiperaljezi, vazodilatasyon ve hipotansiyona da neden olmaktadır (236).

Kronik veya dekompanse kalp yetmezliğinde, etyolojinin; iskemik, hipertansif, idiyopatik dilate kardiyomiyopati olsun olmasın, bunlardan bağımsız olarak IL-1 hastalığın boyutuna, kliniğin evresine göre belirgin bir artış göstermekle beraber, IL-1'in bozulmuş sistolik fonksiyonla ilişkilendirildiği bazı mekanizmalarda olmuştur. Burada IL-1β'nın cAMP'den bağımsız bir etki ile L-tipi kalsiyum kanallarının beta-adrenerjik yanıtında azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Bunun dışında ise, kalsiyum homeostazının düzenlenmesi için önemli olan genlerin (fosfolamban, sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz) ekspresyonunu da geri dönüşümlü olacak şekilde azalttığı rapor edilmiştir. Kardiyak miyositlerde ise nitrik oksit sentaz ekspresyonunu arttırmak suretiyle mitokondriye direkt bir saldırı ile NO aktivitesindeki artışa ve sonuç olarak daha düşük enerji üretimine ve miyokardiyal kontraktiliteye neden olur (237-240).

IL-1 ailesinin üyelerinden, IL-33 ve ST2, kardiyak miyositlere etki ederek hipertrofi ve fibroza karşı koruma sağlamakta ve bunu ligand-reseptör mekanizması ile meydana getirmektedirler. Stres durumunda sST2 ayrılıp, IL-33'ün kardiyak olumlu etkilerini bloke ederek hem bu yönden hem de artmış sSt2 seviyeleri nedeniyle, kardiyak hipertrofi, fibrozis, ventriküler dilatasyon ve azalmış ventriküler kontraktilite de rol oynadığı rapor edilmiştir (241, 242).

Hayvan modellemelerinde sağlıklı farelere IL-1β enjeksiyonu sonrası geri dönüşümlü olarak ortaya çıkan sistolik fonksiyon bozukluğu ve azalmış sol ventrikül kontraktilitesi rapor edilmiştir. IL-33 ün ateroskleroz oluşumundaki mekanizmalarda da rolünün olduğu ve bu yönüyle ateroskleroza karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir (243, 244).

2.9.3 Malondialdehit (MDA)

MDA, organik bir bileşik olan ve renksiz bir sıvı formunda bulunan, doğal olarak oluşan oksidatif stresin bir belirtecidir (245). Konsantrasyonu biyotik ve biyotik olmayan strese yanıt olarak değişmektedir. Genellikle tiyobarbitürik asit ile reaksiyonu takiben güçlü bir ışık soğuran ürün olarak ölçülmektedir. Deoksiguanozin ve deoksiadenozin oluşturmak için DNA ile reaksiyona girer (246).

Enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu, oksidatif stresin hücresel hasar yönüyle artış gösterdiği ve serbest radikaller aracılığıyla ölçülen bir süreçtir. MDA, linoleik ve linolenik asit gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin kesin oksidasyonuna yol açan zincir reaksiyonların parçalanma ürünü olup, mekanizması gereği oksidatif stresin güvenli bir belirteci konumundadır (247, 248).

Akut miyokard enfarktüsü de dahil olmak üzere bir çok hastalık ile serum ve plazma MDA seviyelerinde ki yükseklik rapor edilmiştir (249).

Polidori ve arkadaşları, kalp yetmezliği hastalarıyla yaptıkları bir vaka-kohort çalışmasında, sağlıklı olan bireylerde daha yüksek antioksidan seviyeleri ve daha düşük MDA düzeylerinin olduğunu rapor etmişler (250). Yine ateroskleroza olan hastalardan alınan ve incelenen plazmada, Tamer ve arkadaşları MDA düzeyinin yüksek olduğunu raporlamışlardır (251).

Hemodiyaliz hastalarının kardiyovasküler hastalık prevalansının oksidatif stres ile ilişkili olduğunda değerlendirilmiş ve bu yönde çalışmalarda yapılmıştır. Boaz ve arkadaşları tarafından bildirilen iki çalışmada, serum MDA değerlerinin hemodiyaliz hastalarında yüksek olduğu ve bunların arasında da kardiyovasküler hastalığı olanların MDA seviyelerinin, olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu raporlamışlardır (252, 253).

2.9.4 Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon Peroksidaz memeli hücrelerinin sitoplazmasında ve mitokondrisinde bulunan önemli bir antioksidan enzim olup, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve çözünebilir haldeki lipid hidroperoksitlerinin enzimatik indirgenmesi için önemli olan redoks duyarlı selenosistein aminoasidine sahiptir ve bu yüzden selenoenzim grubunda yer almaktadır. Glutasyon, işlevini gerçekleştirebilmek için indirgeyici olan eşdeğerlerin kaynağını oluşturmaktadır. Antioksidan olan bu enzimin, ROS'lar arasındaki dengeyi sağlaması açısından adeta modülatör gibi çalışır. Yapılan çalışmalar GPx eksikliğinde kalp fonksiyonlarında bozulmaların

meydana geldiği, sorunların şiddetlendiği raporlanmıştır. GPx eksikliğinde kardiyak iskemi/reperfüzyonu takiben ortaya çıkan tabloda, oksijen tüketiminin azaldığı, ATP tüketiminin bu yönüyle olumsuz yönde etkilendiği ve artan mitokondriyal membran depolarizasyonu ile karakterize durumun ortaya çıktığı raporlandı (254, 255).

Yapılan bir diğer çalışmada ise GPx eksikliğine maruz kalan fare modellemesinde, farelerin anjiyotensin aracılı sol ventrikül disfonksiyonunun ortaya çıktığı rapor edilmiştir. GPx eksikliğinde ayrıca anjiyotensin II aracılı kardiyak hipertrofinin meydana geldiği gösterilmiştir (256).

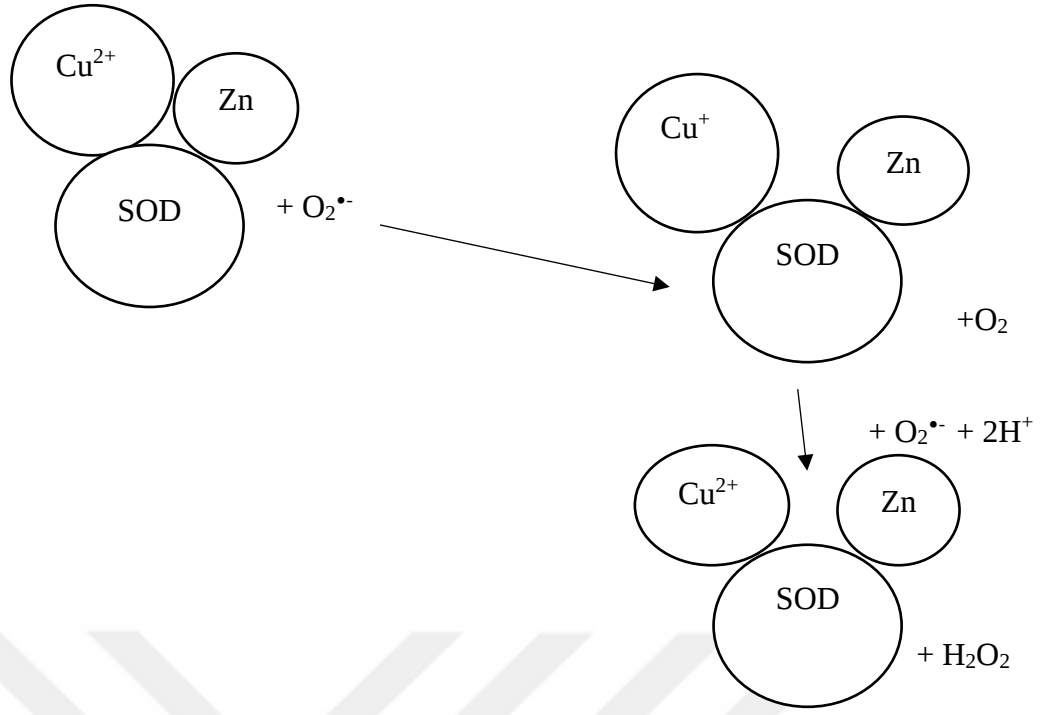
Bu verileri birlikte değerlendirmek gerekirse, GPx eksikliğinde fizyolojik mekanizmaların bir sonucu olarak kardiyak hasar meydana gelmekte olup, tersten ele alınınca GPx'in kardiyak olumlu etkilerinin mevcut olduğu anlaşılmaktadır (257).

Onkolojik olarak kullanımı olan doksorubisinin kardiyo-toksisitesi mevcut olup, GPx eksikliğiyle birleşmiş olan bu durumda, kardiyomiyositlerde mitokondriyal işlev bozukluğu, ayrılamayan elektrolit transferine neden olduğu görülmüş olup, Bir çalışmada ise, doksorubisin maruziyeti ve GPx eksikliği bir arada incelenmiş olup, GPx eksikliğinin kardiyak kontraktilitede azalmaya ve diyastolik fonksiyonda kötüleşmeye neden olduğu raporlandı (258).

Benzer bir çalışmada ise, GPX'i aşırı eksprese eden transgenik farelerin doksorubisin ile maruziyeti sonrası alınan kalplerin, mitokondriyal ve kardiyak fonksiyonunu korumuş olduğu ve mitokondriyal solunum etkinliğinde artış, daha iyi kontraktilite ve diyastolik fonksiyonda iyi yönde seyir olduğu raporlanmış (259).

2.9.5 Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD vücuttaki oksidatif strese karşı antioksidan savunmanın temel elemanlarındanlardır. Bu enzim ile reaktif oksijen türlerine aracılık eden hastalıklara karşı başarılı bir terapötik süreç meydana gelmektedir. SOD'lar ROS aracılıklı hasarda ön savunma hatlarını oluşturmaktadırlar. Bunlar süperoksit anyonu serbest radikalının ($O_2^{\cdot-}$), moleküler oksijen ve H_2O_2 'ye dismutasyonunu katalize eder ve aşırı konsantrasyonda hücrelere zarar veren $O_2^{\cdot-}$ seviyesini de düşürür ve bu reaksiyona ise SOD'ların etrafında bulunan metal iyonları eşlik etmektedir (Şekil 2.6 ve 2.7), (257, 260-263).



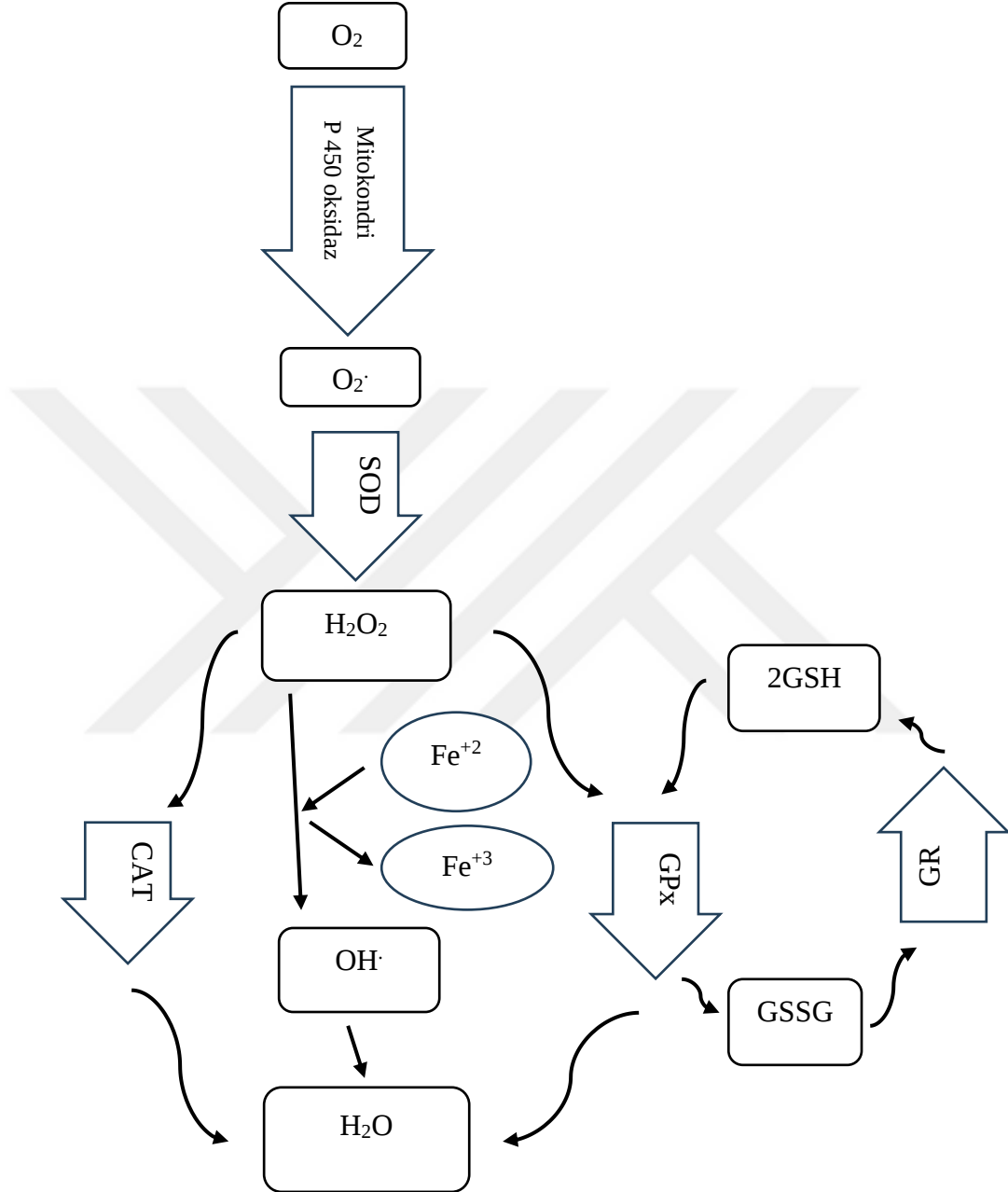
Şekil 2.5: O₂'nin SOD tarafından dismutasyonu

SOD'un terapötik potansiyelini ve fizyolojik önemini ortaya koyan bir çok çalışma mevcuttur (264). Antiinflamatuvar ajan olarak da işlev gösterdiği gibi, kanser öncesindeki önlenebilir hücresel değişikliklerde de rol almaktadır (261). Yaş ilerledikçe doğal olarak vücutta bulunan SOD seviyeleri düşmektedir ve bunun bir yansıması olarak oksidatif strese bağlı hastalıklara vücudun daha yatkın hale gelmesi durumu ortaya çıkmaktadır (265). Cilt için birçok etkisi olduğu gibi, eritrositlerin üzerine etkisi de mevcuttur. Kanser ile ilişkili süreçlerde rolü olduğu gibi, Alzheimer hastalığında da etkili bir ajan olduğu raporlanmıştır (264-271).

SOD'un makrofajdan zengin aterosklerotik lezyonda enzimatik aktivitesinin ve protein ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir (272, 273). Doğrudan olmasa da, dolaylı yoldan anjiotensin II'nin reseptörü aracılığıyla aktivasyonunu etkileyip, hipertansiyona neden olabileceği rapor edilmiştir (274, 275).

Transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucu olarak farelerin kalbinde aşırı eksprese edilen SOD'un global iskemi-reperfüzyon sonrasında miyokardiyal fonksiyonu korumaya yönelik iyileşme etkisinin gözlemlendiği rapor edilmiştir (276, 277). Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise, tavşanlarda SOD düzeyinin artırılması ile miyokardiyal gen transfer teknikleri

kullanılmış ve hem mitokondriyal olumsuzluklara karşı koruma hem de enfarktüsün boyutlarında azalma görüldüğü rapor edilmiş (278, 279).



Şekil 2.6: O₂'den H₂O oluşması süresince arasındaki enzimatik süreci gösteren tablo.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Hayvan deneyleri ile ilgili ilkeler çerçevesinde, bu ilkelere uygun olacak şekilde hazırlanmış olan bu proje, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 06.04.2022 tarih ve 16 sayılı toplantısında 2022/13 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.1 Deney Hayvanları

Çalışmada, 52 adet Wistar Albino türü sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilerek çalışma süresince uygun koşullarda bakımları yapıldı. Çalışmada yetişkin (4 aylık) dişi sıçanlar (250 –300 g vücut ağırlığı; Wistar Albino türü sıçan, Bolu, TR) kullanılmıştır. Denekler 17-21 °C sıcaklık ve %50-55 nemli odalarda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlıkta barındırıldı. Herhangi bir yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın beslenmeleri sağlandı. Standart pelet sıçan yemi verildi ve normal musluk suyu ile beslenmeleri sağlandı. Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar bir hafta süreyle bu ortamda gözlenmiş olup, gözlem süresince ortama uyum sağladıkları görülmüştür. Her grupta 7'şer adet olmak üzere toplam 42 sıçan olması planlanmış olup, travma modeli ile travmaya bağlı ölümlerin olabileceği düşünülerek modelin başarı oranının artırılması ve olası hayvan kaybı riskine karşı çalışmaya istatistiksel analizin yapılabilmesi için kontrol grubu 7 sıçan, diğer tüm gruplarda 9'ar adet sıçan olacak şekilde 6 grup oluşturulması planlandı ve oluşturuldu. Gruplar 72. Saatte sakrifiye edildi. Travma modelinde ketamin+ksilazin (90/10 mg/kg) anestezisi uygulandı.

Bu çalışmada, TKH oluşturmak için yapılan diğer literatür çalışmaları incelenmiş olup, sıçanlar ile çalışmanın yapılmasının daha uygun olacağı görülmüştür. Bu nedenler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Görece daha az maliyetli olması
- Daha kolay elde edilebilir olması
- Genetik olarak manipüle edilebilir olması
- Fizyolojik parametrelerin takibinin daha kolay olması
- Kardiyak travmanın daha kolay oluşturulabilmesi ve takip edilebilmesi

3.2 Deney Grupları

Gruplar aşağıdaki şekilde belirtildiği gibi oluşturulmuş olup, tüm intraperitoneal enjeksiyonlar kontrol grubu ve travmatik kardiyak hasar grubu harici diğer gruplarda 3 kez uygulandı.

- a) **Grup I (Kontrol):** Birinci grup kontrol grubu olarak sınıflandırıldı ve herhangi bir işlem ve ilaç uygulanmadı.
- b) **Grup II (TKH):** İkinci grupta sadece travmatik kardiyak hasar modeli oluşturuldu ve 3. Gün (72.saatte) kurban edildi.
- c) **Grup III (TKH+DMSO):** Üçüncü grupta TKH modeli oluşturuldu ve sadece 0.1 ml DMSO solüsyonu 0.5, 12 ve 24. saatlerde intraperitoneal olarak enjekte edildi.
- d) **Grup IV (TKH+Q10):** Dördüncü grupta TKH oluşturuldu ve quercetin; travma sonrası sırasıyla 0.5, 12 ve 24. saatlerde intraperitoneal olarak 10 mg/kg enjekte edildi.
- e) **Grup V (TKH+Q20):** Beşinci grupta TKH oluşturuldu ve quercetin; travma sonrası sırasıyla 0.5, 12 ve 24. saatlerde intraperitoneal olarak 20 mg/kg doz enjekte edildi.
- f) **Grup VI (TKH+Q40):** Altıncı grupta TKH oluşturuldu ve quercetin; travma sonrası 0.5, 12 ve 24. saatlerde intraperitoneal olarak 40 mg/kg doz enjekte edildi.

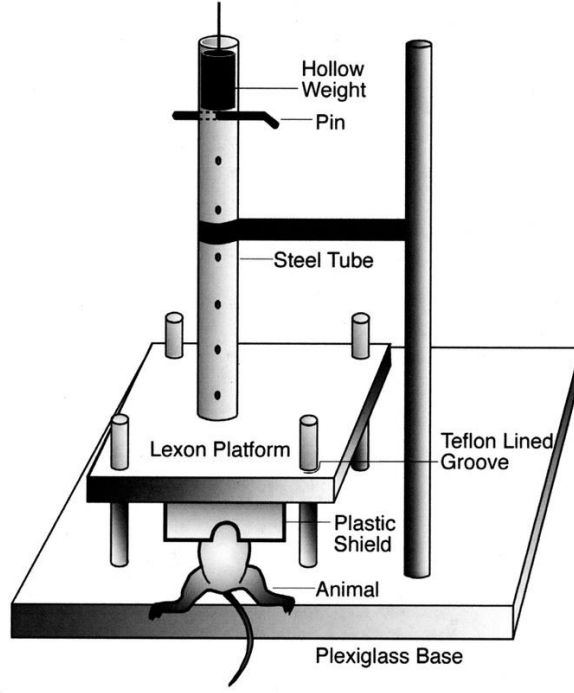
3.3 Kardiyak Travma Modeli

Kardiyak travmadaki hayvan modellemeleri, insan üzerinde meydana gelen kardiyak travmanın birincil ve ikincil sebeplerini araştırma ve bunların neden sonuç ilişkisi içerisinde incelenbilmesine olanak tanınması, insan kardiyak dokusunun tedavi sürecindeki çeşitli durumların ele alınabilmesi ve çeşitli tedavi yöntemlerinin incelenmesi açısından bir yol ortaya koyuyor olabilmesi nedeniyle yapılmaktadır. Bu yönüyle deneysel modelin seçimi yapılırken, araştırmanın amacına yönelik olması gerekmektedir. Modellemelerde ki temel amaçlar; nekrotik sürece kadar ilerleyebilen kardiyak travma bulgularını ortaya kayabilmek ve bu sürecin ciddiyeti

ile ilişkili olarak hayatta kalımı gösterebilmek, travmaya ikincil olarak ortaya çıkan fizyolojik, metabolik, inflamatuvar ve immünolojik cevapların ve kan, doku değişikliklerinin daha iyi incelenebilmesi ve bunlar hakkında daha iyi bilgi sahibi olmaktır (280).

Bu çalışmada Raghavendran K. ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olan travma modeli kullanılmıştır. Bu model temelde akciğer hasarı oluşturmak için meydana getirilmiş olup, model ile ilgili literatür bilgisi incelendiğinde, modelin önemli bir özelliği olarak belirtilen ve aşağıda daha detaylı anlatılacak olan modellemenin mevcut olan lexon platformunun alt yüzeyine takılan ve göğüs kafesine direkt temas etmek suretiyle koruyucu bir kalkan (Pleksiglas) kullanılması sonucu; bu kalkana bağlı olarak kardiyak kontüzyon ve travmadan, kardiyak dokunun korunduğu ve darbe kaynaklı oluşan enerjinin göğüsün yan taraflarına yönlendirildiği rapor edilmiştir. Çalışmamız kardiyak travma oluşturmak üzere planlandığı için, Raghavendran K. ve arkadaşlarının modellemesinde ki kalkan kullanılmayacak şekilde modelleme örnek alınmış olup, bu yönüyle kardiyak travma oluşturulması sağlanmıştır (280).

Raghavendran K. ve arkadaşları tarafından geliştirilen modellemede, bir Lexon platform üzerine dikey bir boru içinden içi boş bir alüminyum silindirik ağırlık (0.25 kg), 1 metre yükseklikten göğüs kafesi üzerine düşürülerek kardiyak travma oluşturuldu (Şekil 3.1). Platforma alınmadan önce geri tepmeyi engellemek, sürtünmeyi en aza indirmek ve anestezi uygulanmış hayvana enerji transferini kolaylaştırmak için ağırlığın düşeceği platform alanı alüminyum folyo ile 5 cm boş alan oluşturacak şekilde sabitlenip desteklendi (Şekil 3.2).



Schematic Representation of the Model

Şekil 3.1: Raghavendran K. ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olan travma modeli

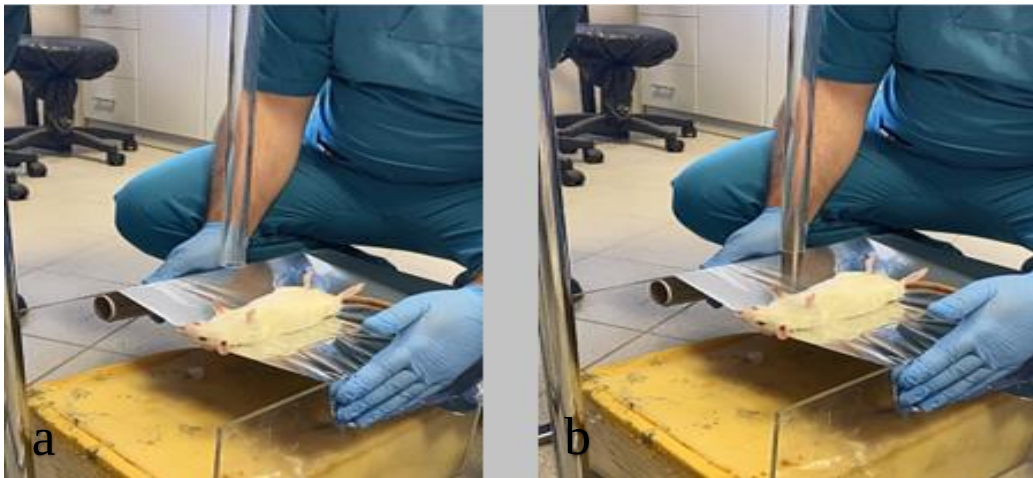


Şekil 3.2: Kontrollü kardiyak travma uyguladığımız travma modeli
A: Önden görünüşü, B: Yandan görünüşü

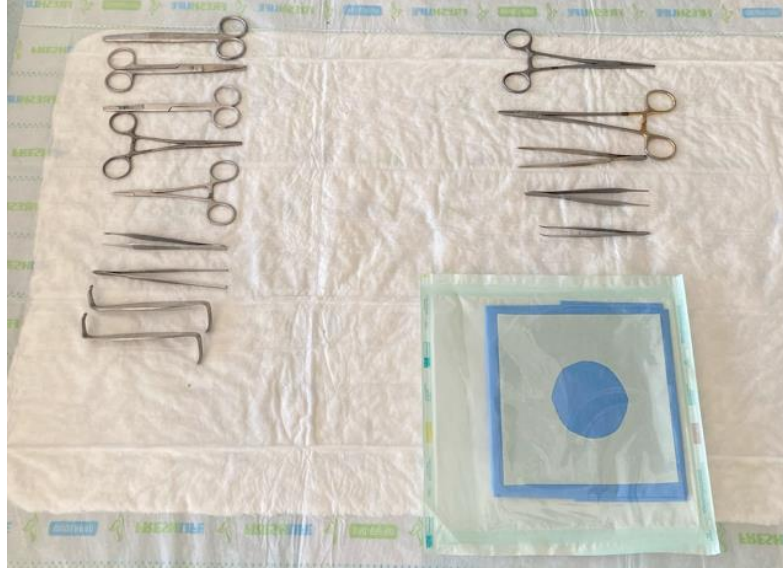
3.4 Cerrahi Hazırlık ve Yöntem

Deneklere ketamin (90mg/kg), Ksilazin (10mg/kg) intramüsküler yol kullanılarak anestezi indüksiyonu sağlandı. Deney esnasında sıçanların spontan solunumunda baskılanma izlenmedi. Anestezi derinliğinin takibi için çene ve kas tonusu izlendi. Anestezi indüksiyonu sonrası hayvanlar hızlı bir şekilde platforma alındı. Platforma alınmadan önce geri tepmeyi engellemek, sürtünmeyi en aza indirmek ve anestezi uygulanmış hayvana enerji transferini kolaylaştırmak için ağırlığın düşeceği platform alanı alüminyum folyo ile 5 cm boş alan oluşturacak şekilde sabitlenip desteklendi. Bir Lexon platform üzerine dikey bir boru içinden içi boş bir alüminyum silindirik ağırlık (0.25 kg), 1 metre yükseklikten göğüs kafesi üzerine düşürülerek kardiyak travma indüklendi (Şekil 3.3).

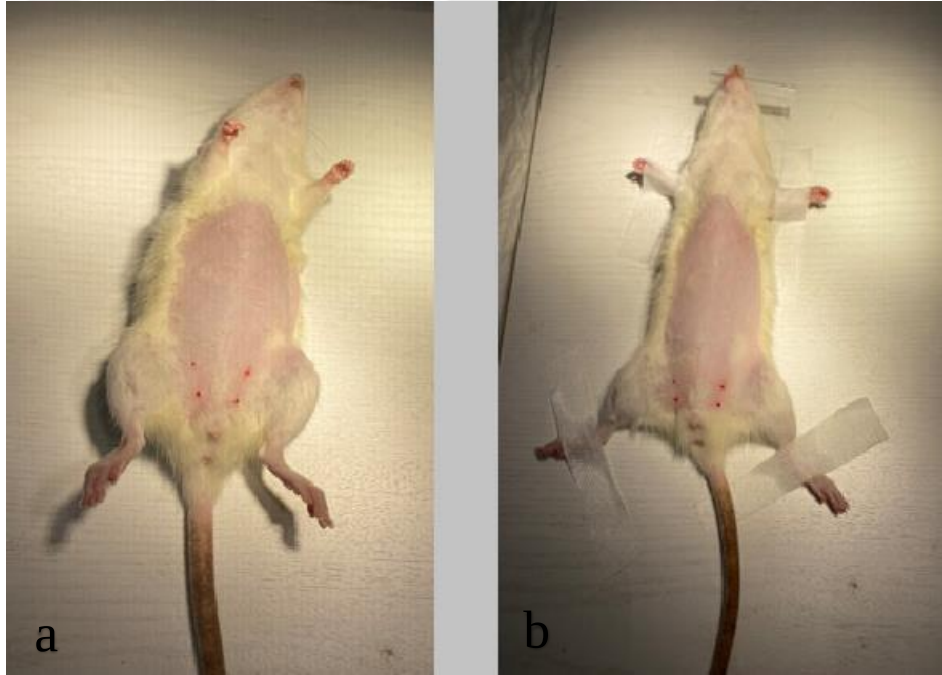
Anestezi sonrasında sıçanlar prone pozisyonda sabitlenmiş olup, sıçanların batin ve göğüs kafesi bölgesinin tıraş edilmesi sonrası %10 povidon-iyot ile alanın temizliği yapıldı (Şekil 3.5). Üzerine steril mavi cerrahi örtü örtüldü (Şekil 3.6). Ksifoid'in hemen distalinden başlanarak median hat takip edilerek, sternum üzerinden lineer kesi ile cilt diseke edildi (Şekil 3.7 ve 3.4). Diyafram uzaklaştırıldı. Kalp dokusu görüldü. Ardından sağ ventrikül hedef alınarak 5 ml kan intrakardiyak olarak alınması ile hayvanlar sakrifiye edildi (Şekil 3.8). Sakrifikasyon işlemi, kan ve doku örneğinin alınması, travmanın oluşturulması sonrası 72.saatte gerçekleştirildi. Kan örnekleri ve kalp dokuları alındı (Şekil 3.9 ve 3.11). Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içinde fikse edilmek üzere saklandı (Şekil 3.10).



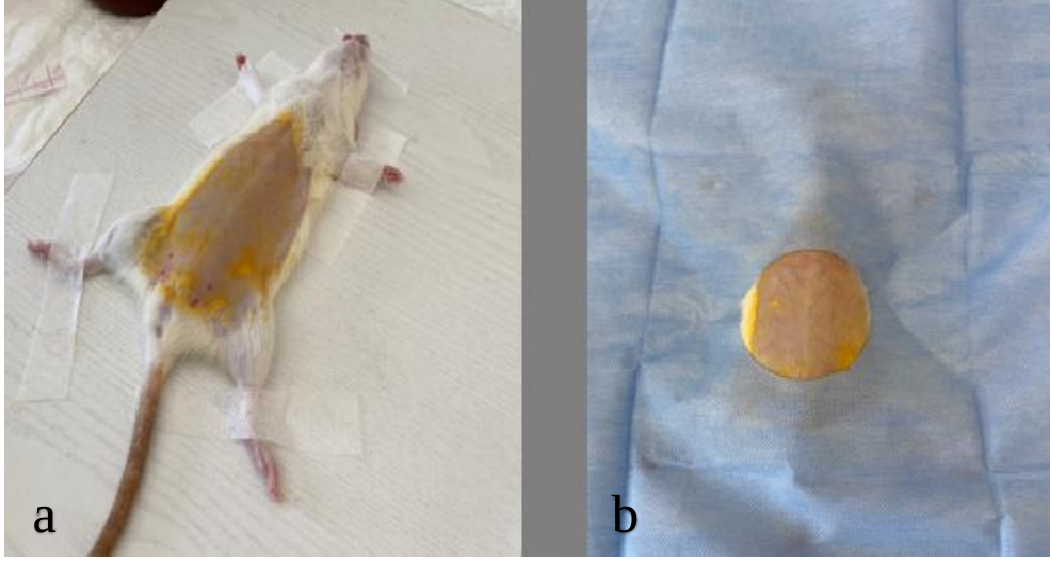
Şekil 3.3: TKH oluşturmak için sıçanın modele alınması ve sonrasında travma uygulanması A: Hasar verilmesi için sıçana pozisyon verilmesi, B: Ağırlığın sıçan üzerine düşürülmesi



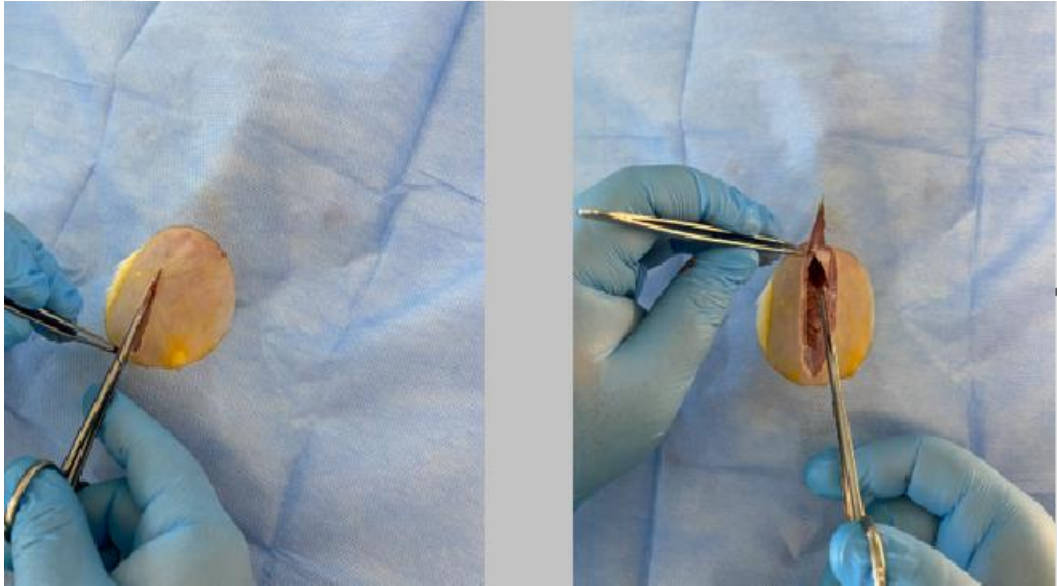
Şekil 3.4: Kullanılan cerrahi masa ve cerrahi aletler



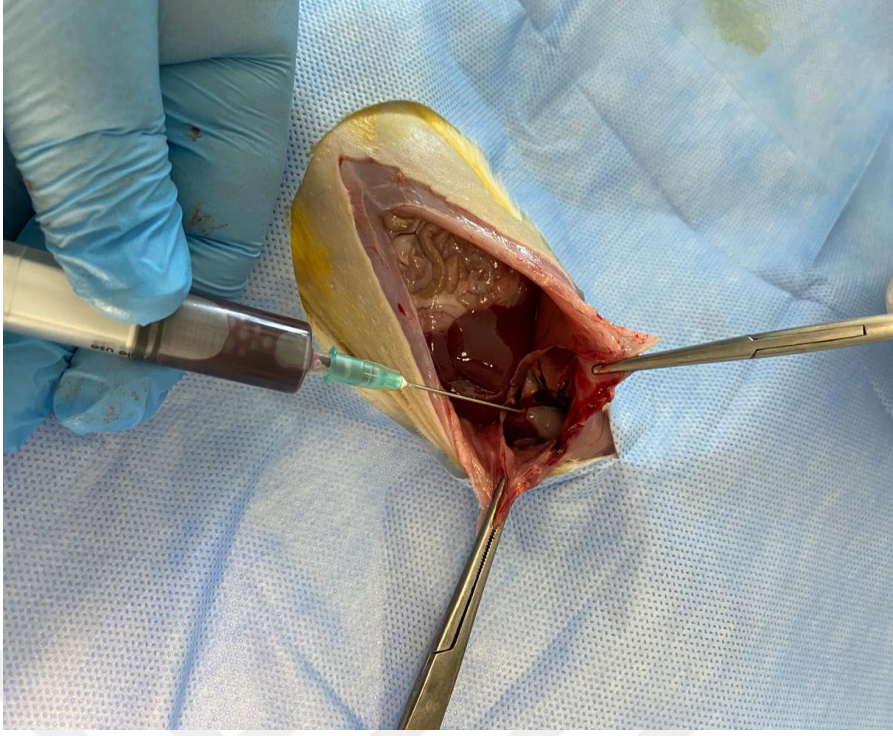
Şekil 3.5: A: Sıçanların tıraş edilmesi, B: Sıçanların sabitlenmesi



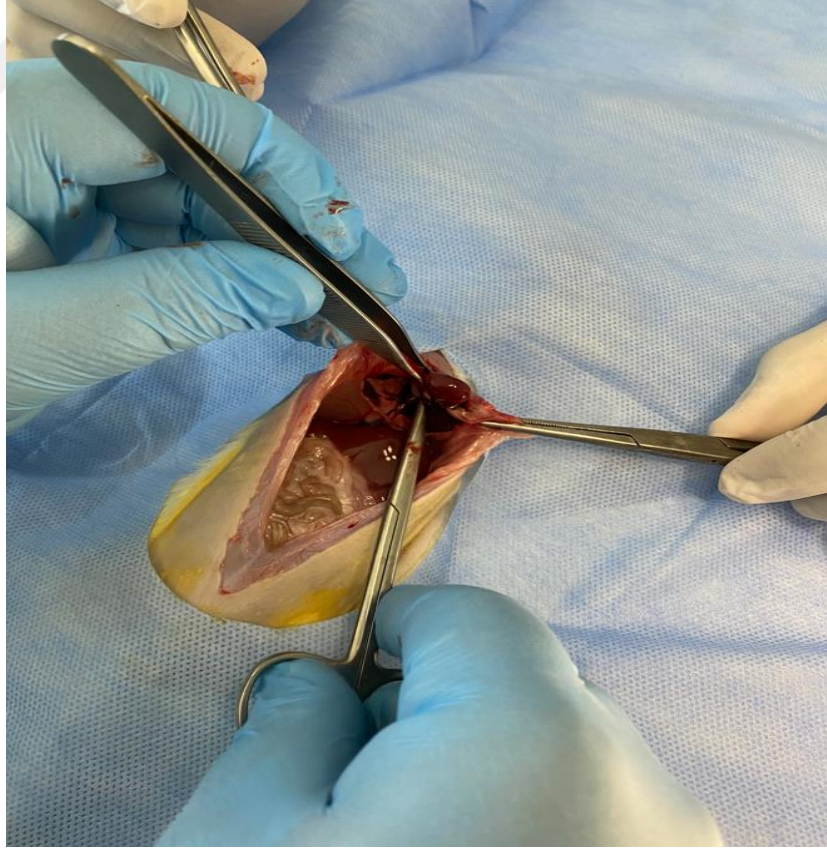
Şekil 3.6: A: Alanın %10 povidon-iyot ile sterilize edilmesi, B: Alanın cerrahi mavi örtü ile örtülmesi



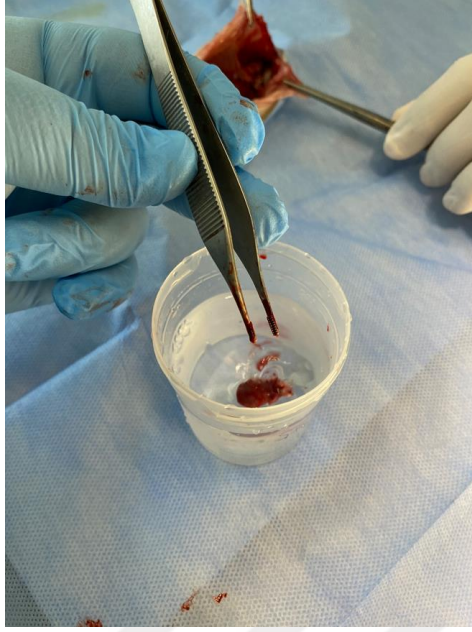
Şekil 3.7: Ksifoid'in hemen distalinden başlayarak median hatta lineer olarak diseke edilerek alanın açılması



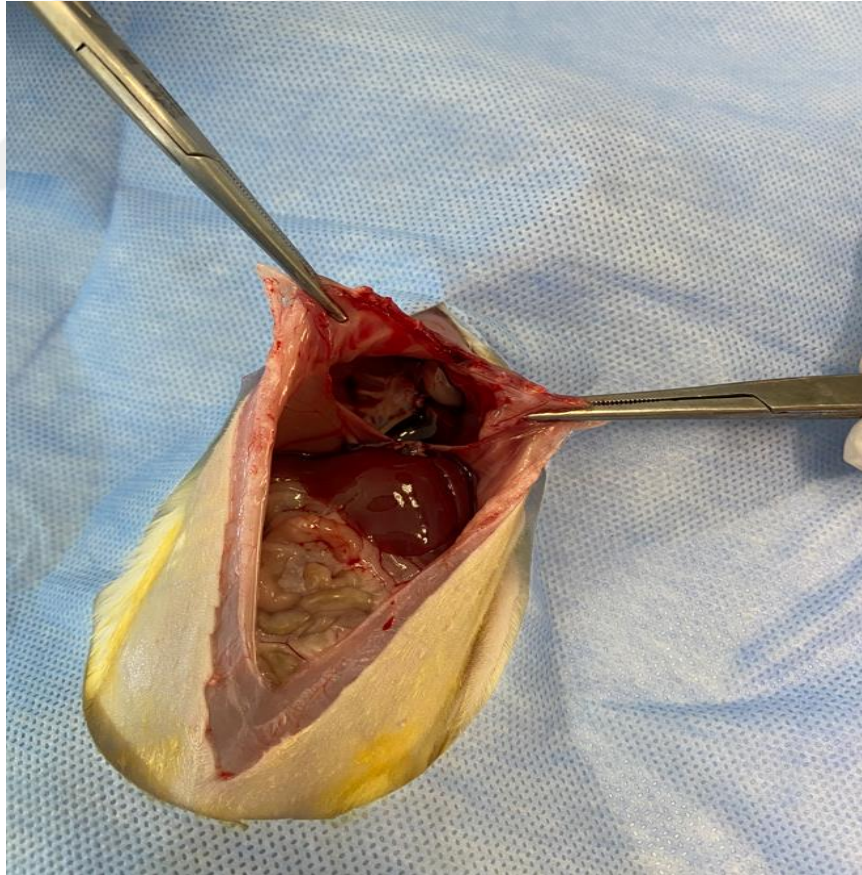
Şekil 3.8: Sağ ventrikül hedef alınarak 5 ml kanın intrakardiyak olarak alınması



Şekil 3.9: Kalp dokusunun alınması



Şekil 3.10: Alınan kalp dokusunun %10'luk formaldehit içinde fikse edilmek üzere saklanması



Şekil 3.11: Kardiyak yaralanma bulgusu olan bir sıçan örneği (kalp dokusu renk değişikliği)

ELISA için (sST2, IL1, IL-33, GPx, MDA, SOD) kan örnekleri alındı. Sıçanların kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alınarak soğuk ortamda öncelikle Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde santrifüj cihazında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Kanların santrifüjü sonrası serumlar Eppendorf tüplerine alınarak saklanmak üzere BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirildi. Burada eksi 80 derecede çalışma gününe kadar soğuk zincirde saklandı. sST2, IL1, IL-33, GPx, MDA, SOD değerleri ELISA kitlerinde BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. Sakrifiye edilen sıçanların kalp dokusundan alınan örnekler BAİBÜ Tıp fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında histolojik açıdan analiz edildi.

3.5 Biyokimyasal Analiz

Sıçanların serum örneklerinde GPx, SOD, MDA, IL-1, IL-33 ve sST-2 düzeyleri ticari kit (BT LAB, 501 Changsheng S Ed, Nanhu Dist, Jiaxing, Zhejiang, China) kullanılarak ELISA yöntemiyle oluşan renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800) ile 450 nm'de ölçüldü.

3.6 Histolojik Analiz

Sıçanlardan alınan kalp dokuları %10'luk nötral formalin solüsyonunda fikse edilmiştir. Fiksasyon sonrası doku örnekleri takip kasetlerine aktarılmıştır ve dehidrasyon için artan konsantrasyonlarda (%70, %80, %90, %96, %100) alkol serilerinden geçirilmiştir. Sonrasında Ksilen ile muamele edilerek dokunun şeffaflandırılması sağlanmıştır. Sertleşmesi için parafin bloklara gömülen dokulardan mikrotom ile 3 µm kalınlığında seri kesitler alınarak kesitler polilizinli lamlara aktarılmıştır. Boyama işlemi öncesi kesitler; deparafinizasyon için 65°C'de etüvde bekletilmiştir. Etüvden çıkarıldıktan sonra ksilende bekletilen kesitler azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %80, %70) geçirildikten sonra; kalp dokusundaki morfolojik değişiklikler için hematoksilin&Eozin (Hematoksilen: Beslab, lot:01072016001- Eozin:Atomscientific, lot:RRSP37/E) ile boyanmıştır (281). Kalp dokusu için yapılan incelemede; İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, intramiyokardial hemoraji, nekroz, miyokardial ödem ve miyokardial dejenerasyon bakımından ışık mikroskobu altında (Nicon eclipse 80i) incelenmiştir. Bu morfolojik parametreler semikantitatif olarak 0-3 arasında skorlanmıştır. Değişiklik olmaması durumunda skor 0, hafif düzey hasar olması

skor 1, orta düzey hasar olması skor 2, şiddetli hasar olması skor 3 olarak değerlendirilmiştir (282).

3.7 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, R Core Team (R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2023) programı ile istatistiksel analiz kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal olarak dağılıma uygunluk kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullandı. Sürekli varyasyon gösteren değişkenlerden normal dağılım gösterenlerde tanıtıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ SD, normal dağılım göstermeyenlerde ortanca (en küçük-en büyük) ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerdeki gruplar arasındaki farklar için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), ikili karşılaştırmalar için Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde, çoklu karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi yapıldı. İkili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (283).

Veriler tam model ve indirgenmiş model olmak üzere iki ayrı modelde analiz edildi. Tam modelde altı grubun tamamı mevcut olup, indirgenmiş modelde ise TKH+DMSO grubu veri setinden çıkarıldı (quercetin uygulanan grupların, TKH ve kontrol grubu ile ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi açısından değerlendirildi). Ardından quercetin grupları birleştirildi. Bu yönüyle quercetin uygulanan gruplar arasında fark olmadığı taktirde, kontrol ve TKH grupları ile Q grubu (quercetin verilen grupları tanımlamaktadır) arasındaki farkın daha iyi yakalanması amaçlandı.

4. BULGULAR

Çalışmada 52 adet 250-300 g vücut ağırlığında, dişi, Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. 6 gruba ayrılmış olan sıçanlardan kontrol grubu hariç diğer 5 gruba travma uygulanmış olup, bütün gruplar 72. saatte intrakardiyak 5 ml kan alınması suretiyle kurban edildi. Histopatolojik inceleme için sıçanların kalp dokuları alındı. Deneyin uygulanması esnasında TKH+DMSO grubunda 3 adet sıçan ex olmuş olup, 9 adet sıçan ile çalışılması planlanmış olan bu grupta 6 adet sıçan ile çalışma gerçekleştirildi.



4.1 Biyokimyasal Parametreler

Tablo 4.1: Ölçülen biyokimyasal parametrelerin istatistiksel sonuçları (tam model)

	KONTROL	TKH	TKH+DMSO	TKH+Q10	TKH+Q20	TKH+Q40	P değeri
	n:7	n:9	n:6	n:9	n:9	n:9	
GPx (ng/mL)	17.2 ± 3.5 ^b	15.7 ± 1.3 ^b	19.2 ± 5.9 ^{ab}	24.3 ± 4.3 ^a	23.8 ± 6.0 ^a	20.9 ± 1.9 ^{ab}	<0.001 [£]
SOD (ng/ml)	2.1 ± 0.3	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.6	1.7 ± 0.4	1.9 ± 0.4	0.596 [£]
IL-1(pg/mL)	22.9 (19.8-25.7)	24.6 (22.2-28.1)	24.0 (19.8-27.3)	27.9 (14.3-44.0)	27.8 (17.7-37.6)	29.3 (21.4-32.7)	0.008 ^{££}
IL-33 (ng/L)	48.3 ± 14.6 ^b	60.4 ± 15.0 ^{ab}	72.8 ± 8.2 ^a	66.6 ± 13.6 ^{ab}	63.8 ± 12.7 ^{ab}	58.6 ± 10.5 ^{ab}	0.025 [£]
sST-2 (ng/mL)	15.2 (13.6-19.9)	14.8 (12.7-17.1)	15.6 (10.4-17.2)	15.7 (12.6-20.1)	14.8 (11.6-19.5)	15.6 (13.2-23.0)	0.974 ^{££}
MDA(nmol/mL)	1.1 (1.0-1.2) ^a	1.4 (1.2-1.5) ^b	0.9 (0.8-1.1) ^a	1.0 (0.5-1.4) ^{ab}	1.1 (0.4-1.6) ^{ab}	1.1 (1.0-1.2) ^a	<0.001 ^{££}

£: p değeri tek yönlü varyans analizi sonucu elde edilmiştir. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanılmıştır. Bir satırda aynı üst simgeyi paylaşmayan gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p <0.05).

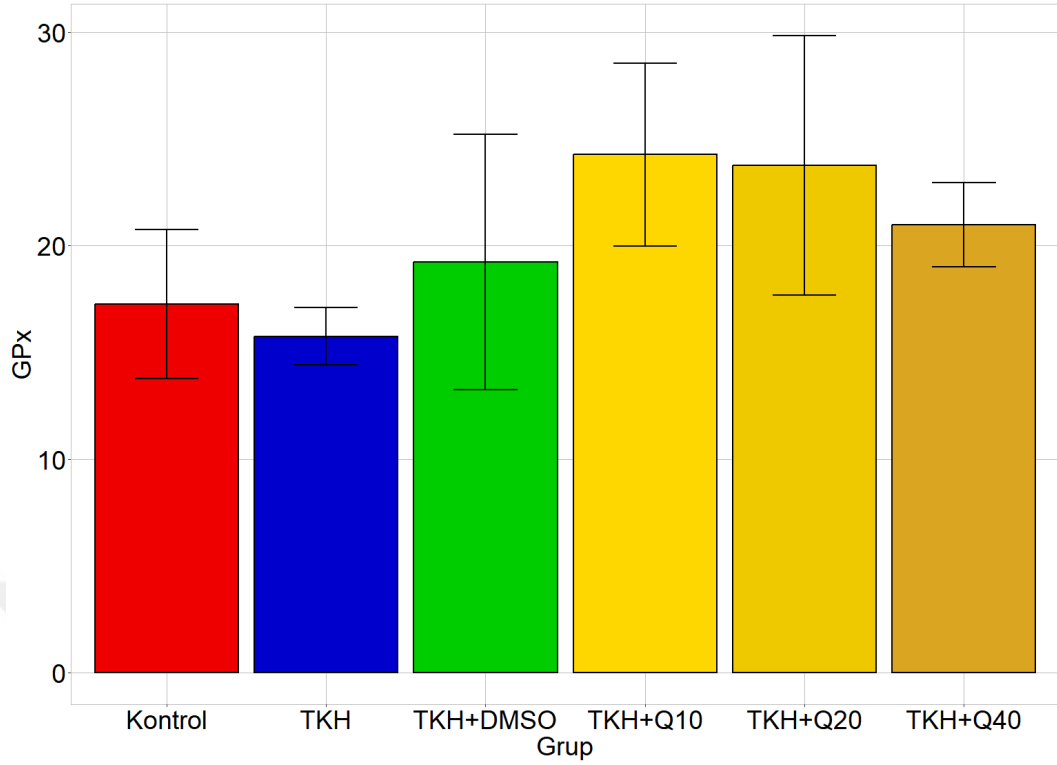
££: p değeri Kruskal-Wallis testi ile elde edilmiştir. Değerler ortanca değer (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bir satırda aynı üst simgeyi paylaşmayan gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p <0.05).

Tablo 4.2: Ölçülen biyokimyasal parametrelerin istatistiksel sonuçları (indirgenmiş model)

	KONTROL	TKH	Q	P değeri
	n:7	n:9	n:27	
GPx (ng/mL)	17.2 ± 3.5 ^b	15.7 ± 1.3 ^b	23.0 ± 4.5 ^a	<0.001 [£]
SOD (ng/ml)	2.1 ± 0.3	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.5	0.407 [£]
IL-1(pg/mL)	22.9 (19.8-25.7) ^a	24.6 (22.2-28.1) ^a	28.7 (14.3-43.9) ^b	0.002 ^{££}
IL-33 (ng/L)	48.3 ± 14.6 ^b	60.4 ± 15.0 ^{ab}	63.0 ± 12.3 ^a	0.041 [£]
sST-2 (ng/mL)	15.2 (13.6-19.9)	14.8 (12.7-17.1)	15.2 (11.6-23.0)	0.819 ^{££}
MDA(nmol/mL)	1.1 (1.0-1.2) ^a	1.4 (1.2-1.5) ^b	1.1 (0.4-1.6) ^a	<0.001 ^{££}

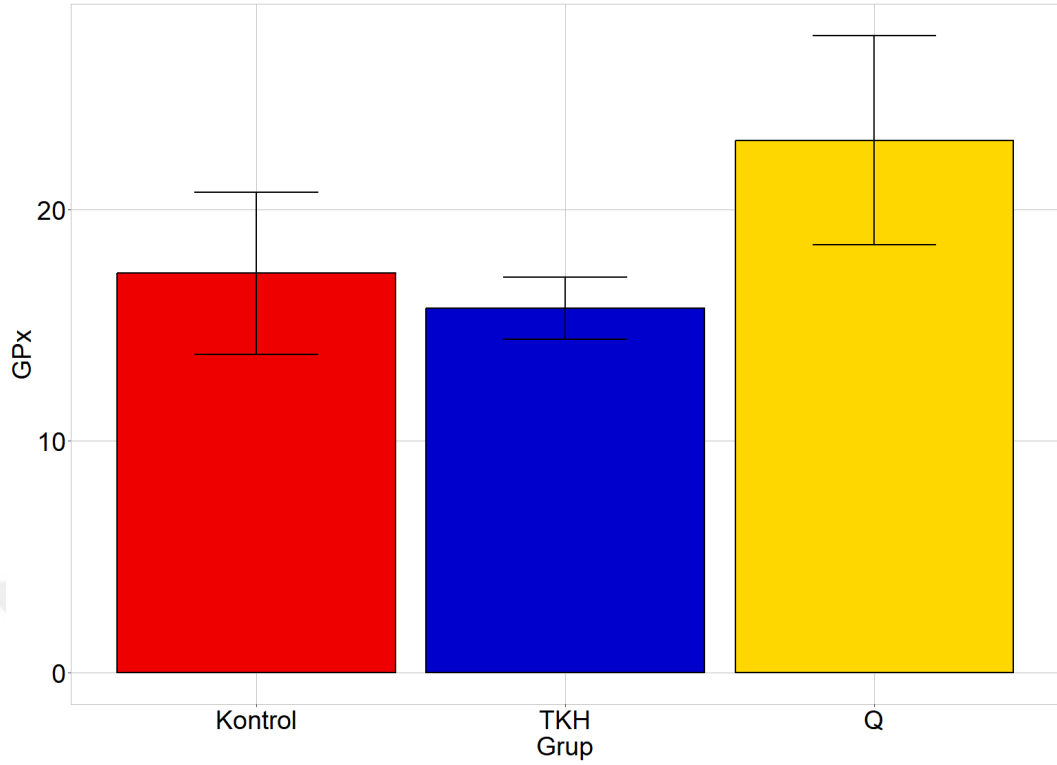
£: p değeri tek yönlü varyans analizi sonucu elde edilmiştir. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanılmıştır. Bir satırda aynı üst simgeyi paylaşmayan gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p <0.05).

££: p değeri Kruskal-Wallis testi ile elde edilmiştir. Değerler ortanca değer (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bir satırda aynı üst simgeyi paylaşmayan gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p <0.05).



Şekil 4.1: Sıçanların serumlarında ölçülen GPx düzeyleri (tam model)

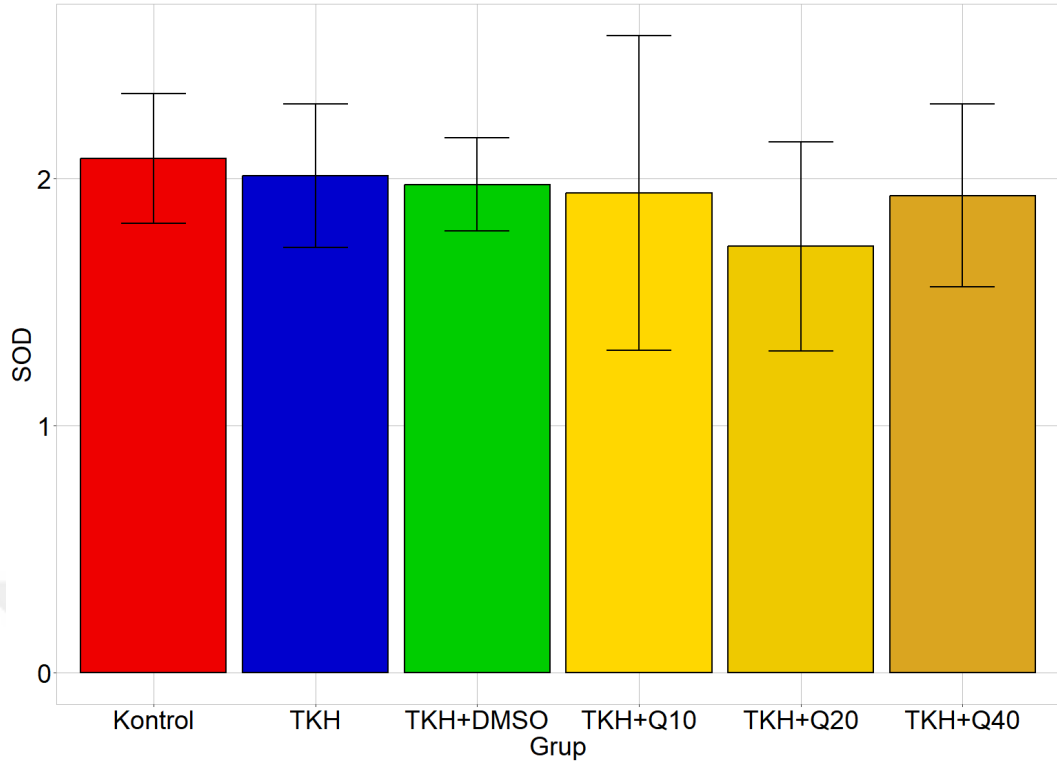
Shapiro-wilk testi sonucu, Gpx değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). Tek yönlü varyans analizi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda en az bir grubun ortalama değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Tukey testi gerçekleştirildi. Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10 ve TKH+Q20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10 ve TKH+Q20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q40 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak TKH+Q40 grubundaki Gpx seviyesi ortalaması ile TKH grubunun ortalaması karşılaştırıldığında, TKH+Q40 grubunun ortalamasının klinik açıdan kıymetli derecede yüksek olduğu tespit edildi (20.9-15.7). Tablo 4.1 ve Şekil 4.1 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



Şekil 4.2: Sıçanların serumlarında ölçülen GPx düzeyleri (indirgenmiş model)

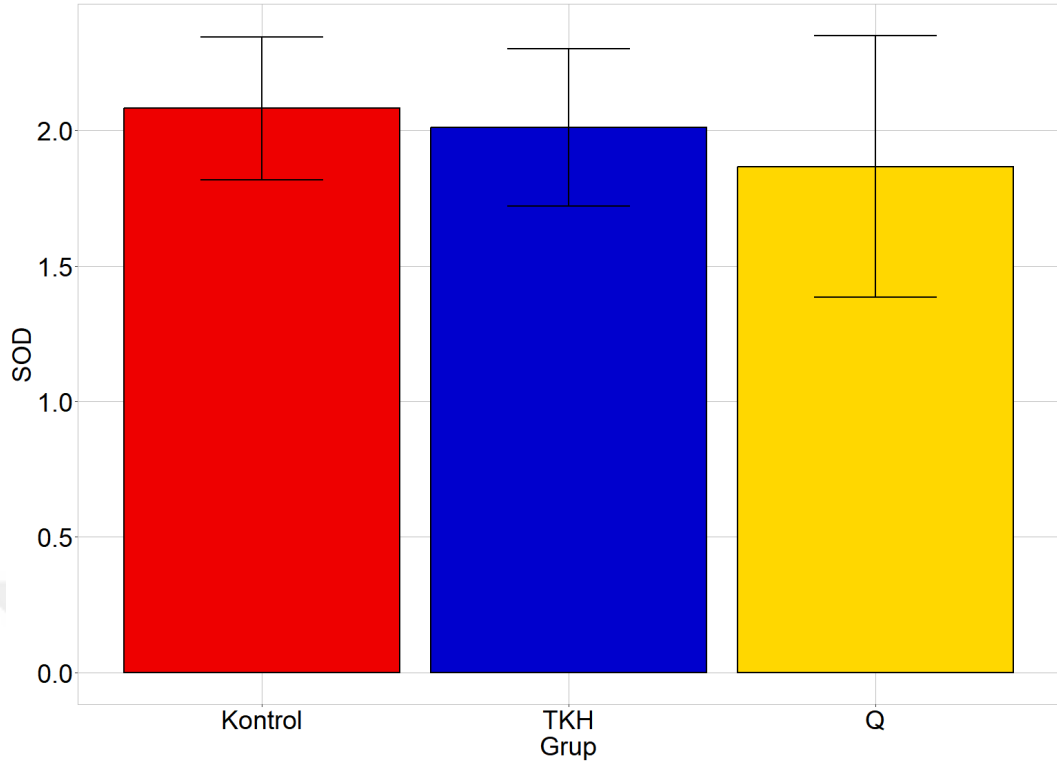
Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, GPx değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). ANOVA testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortalama değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından Tukey testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu Q grubu ortalamasının, kontrol ve TKH gruplarının ortalamasından (sırasıyla 23.0, 17.2, 15.7) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Tablo 4.2 ve Şekil 4.2 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

GPx değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.3: Sıçanların serumlarında ölçülen SOD düzeyleri (tam model)

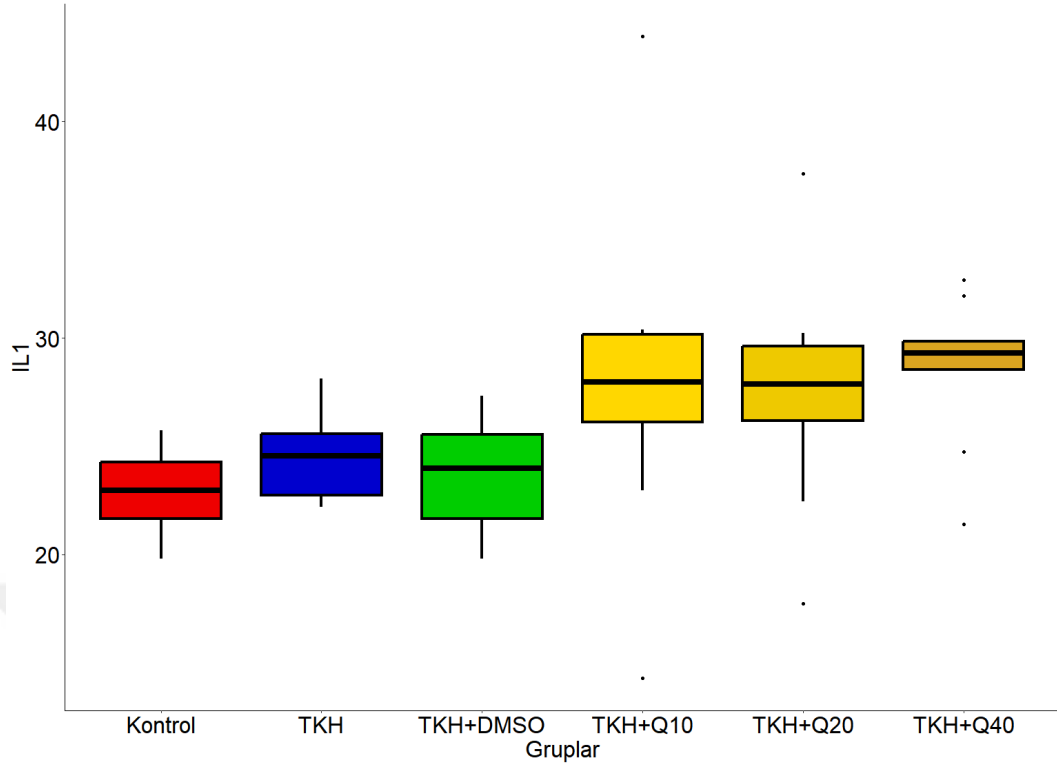
Shapiro-wilk testi sonucu, SOD değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). Tek yönlü varyans analizi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.596$). Tablo 4.1 ve Şekil 4.3 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



Şekil 4.4: Sıçanların serumlarında ölçülen SOD düzeyleri (indirgenmiş model)

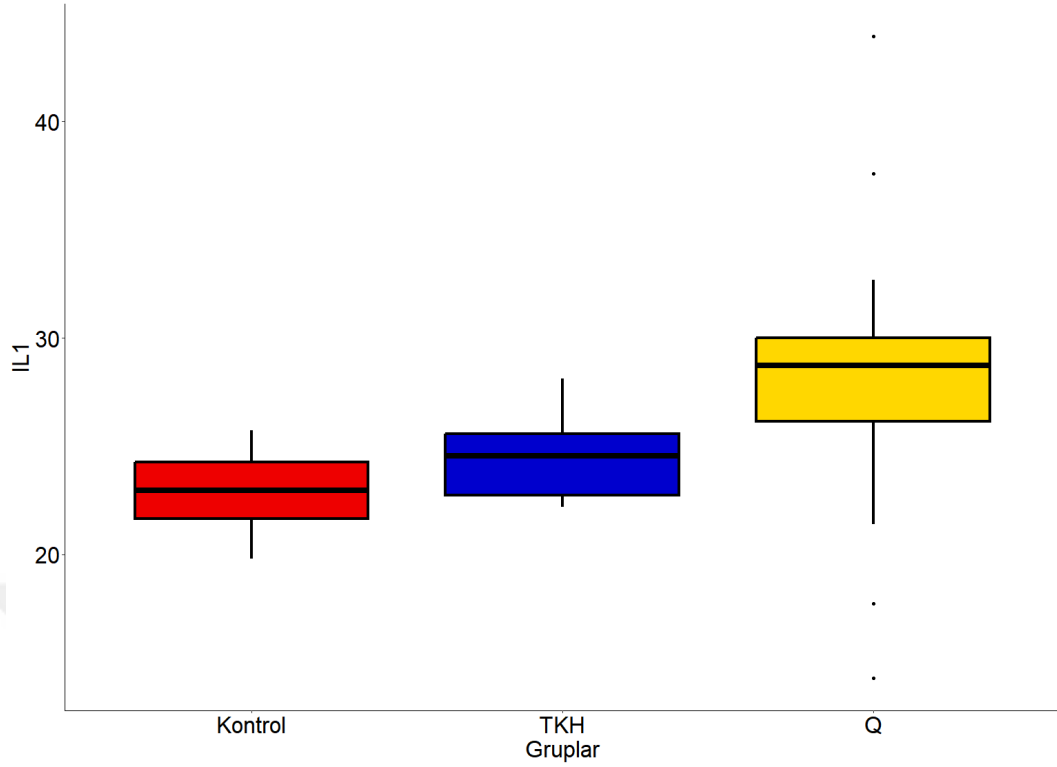
Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, SOD değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). ANOVA testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilmedi ($p = 0.407$). Tablo 4.2 ve Şekil 4.4 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

SOD değişkenine ait olan tam modelde ve indirgenmiş modelde yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



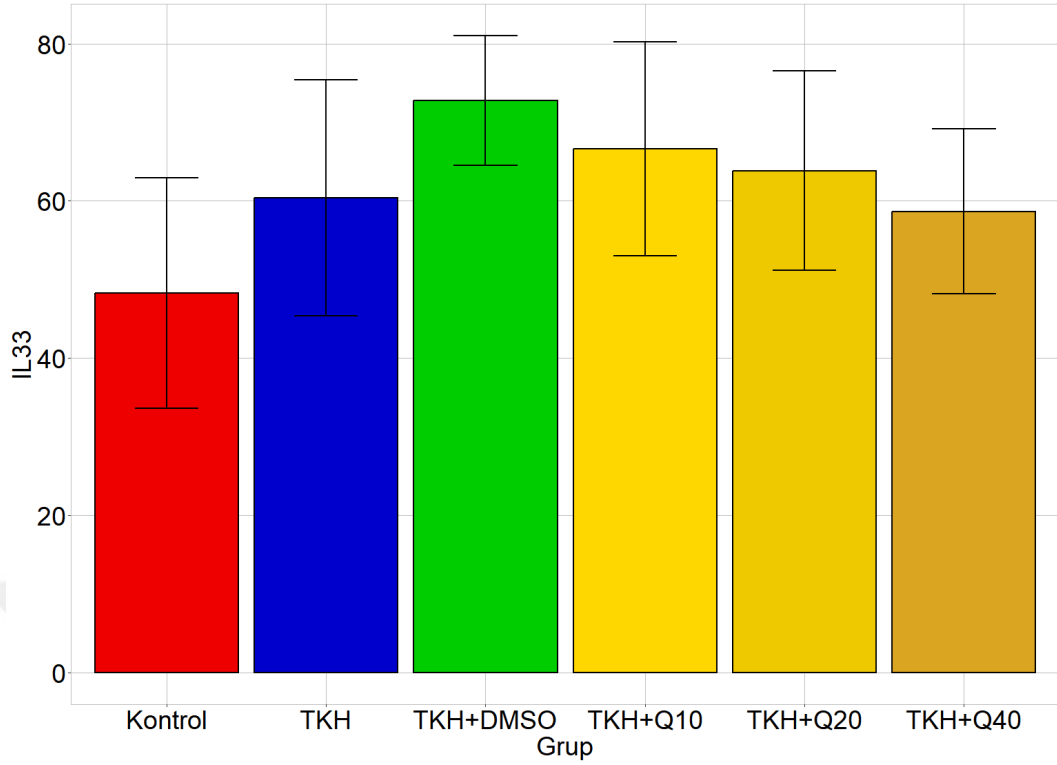
Şekil 4.5: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-1 düzeyleri (tam model)

Shapiro-Wilk testi sonucu, IL-1 değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p = 0.008$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi (Bonferroni düzeltmeli). Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20, TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak TKH grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20, TKH+Q40 grupları karşılaştırıldığında, bu üç gruptaki IL-1 düzeylerinin yüksekliği klinik açıdan kıymetli bir farklılıktır (24.6 / 27.9–27.8–29.3). Kontrol grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20, TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 4.1 ve Şekil 4.5 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



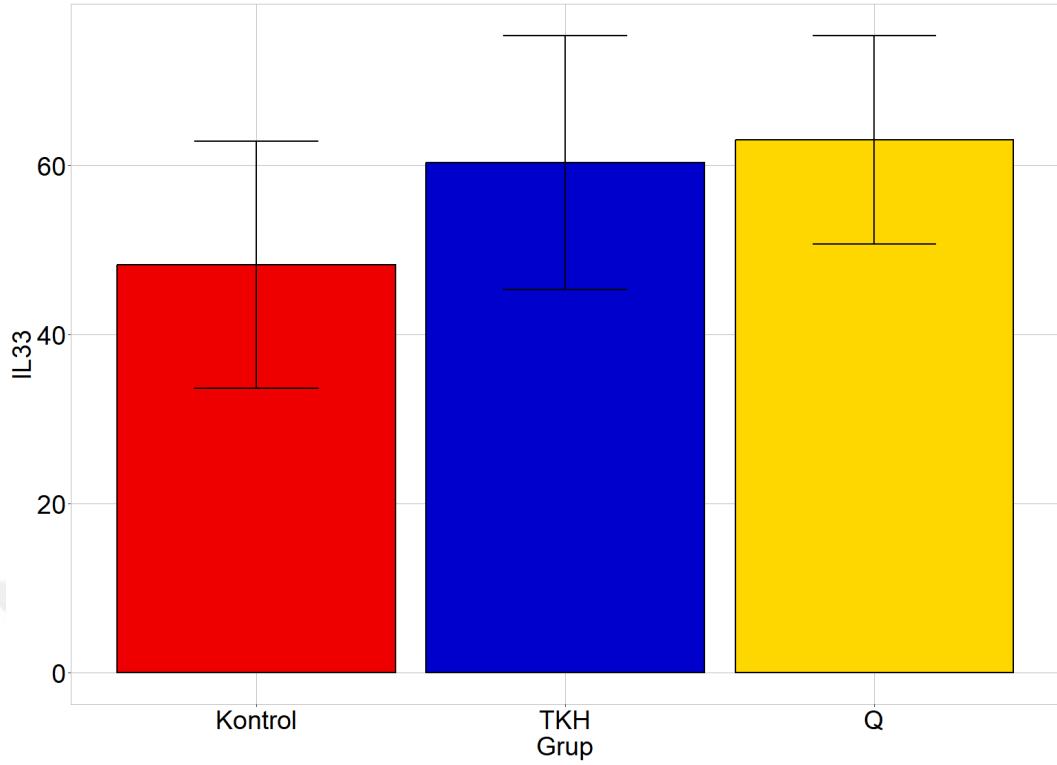
Şekil 4.6: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-1 düzeyleri (indirgenmiş model)

Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, IL-1 değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p = 0.002$). Ardından Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu Q grubunun ortanca değerinin, TKH ve kontrol gruplarının ortanca değerlerinden (sırasıyla 28.7, 24.6, 22.9) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Tablo 4.2 ve Şekil 4.6 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



Şekil 4.7: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-33 düzeyleri (tam model)

Shapiro-wilk testi sonucu, IL-33 değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). Tek yönlü varyans analizi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortalama değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p = 0.025$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Tukey testi gerçekleştirildi. Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Ancak Kontrol grubundaki IL-33 seviyesi ortalaması ile TKH+Q10, TKH+Q20 ve TKH+Q40 gruplarının ortalaması karşılaştırıldığında, bu üç grubun ortalamasının klinik açıdan kıymetli derecede yüksek olduğu tespit edildi (48.3 / 66.6-63.8-58.6). Tablo 4.1 ve Şekil 4.7 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

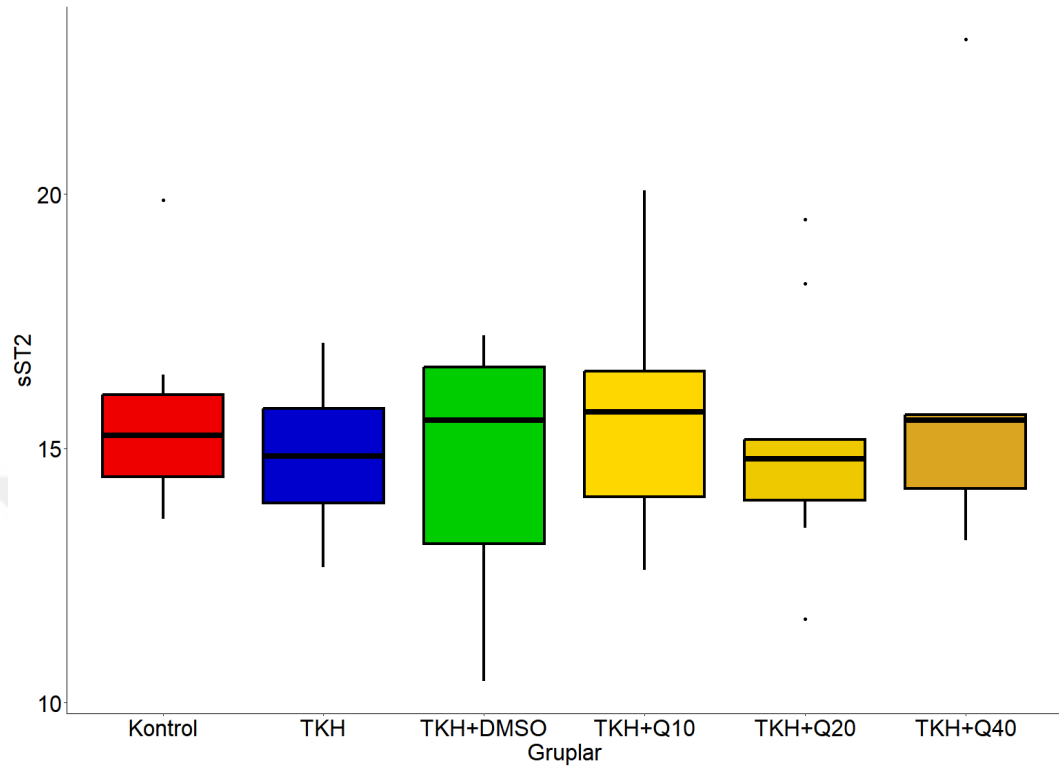


Şekil 4.8: Sıçanların serumlarında ölçülen IL-33 düzeyleri (indirgenmiş model)

Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, IL-33 değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). ANOVA testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortalama değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p = 0.041$). Ardından Tukey testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu Q grubu ortalama değerinin, kontrol grubunun ortalama değerinden (sırasıyla 63.0, 48.3) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Ancak Q grubunun ortalama değeri ile TKH grubunun ortalama değeri (sırasıyla 63.0, 60.4) arasında istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Tablo 4.2 ve Şekil 4.8 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

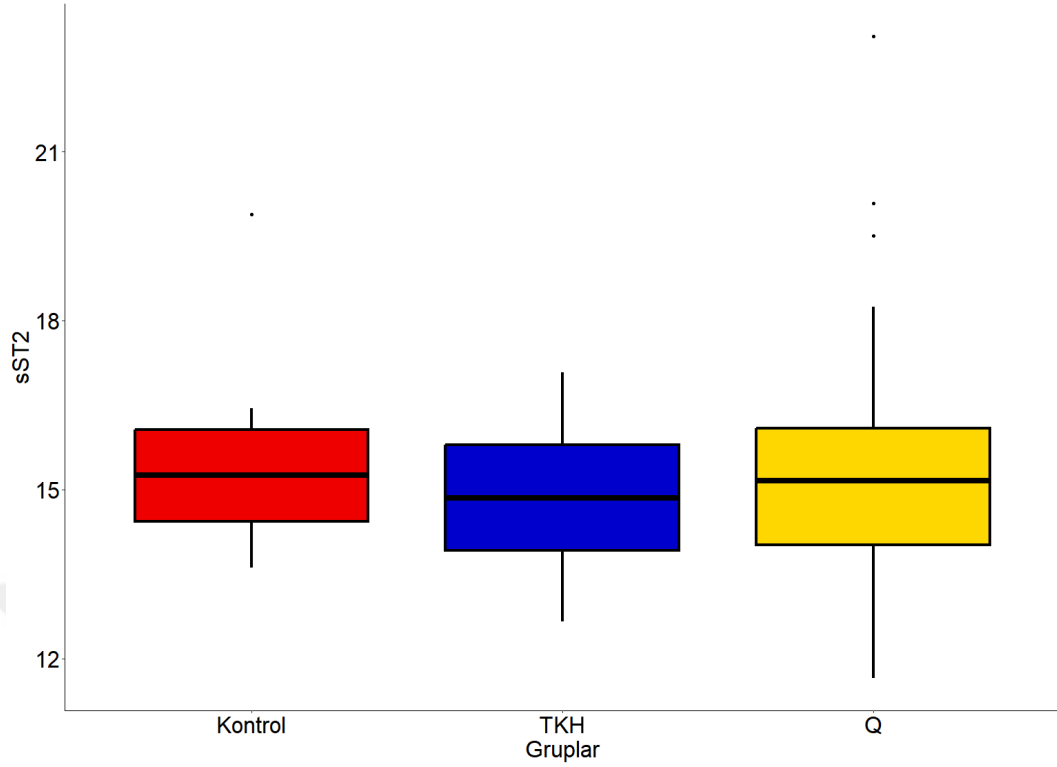
IL-33 değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada verilmiş olması, sadece diğer

değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.9: Sıçanların serumlarında ölçülen sST-2 düzeyleri (tam model)

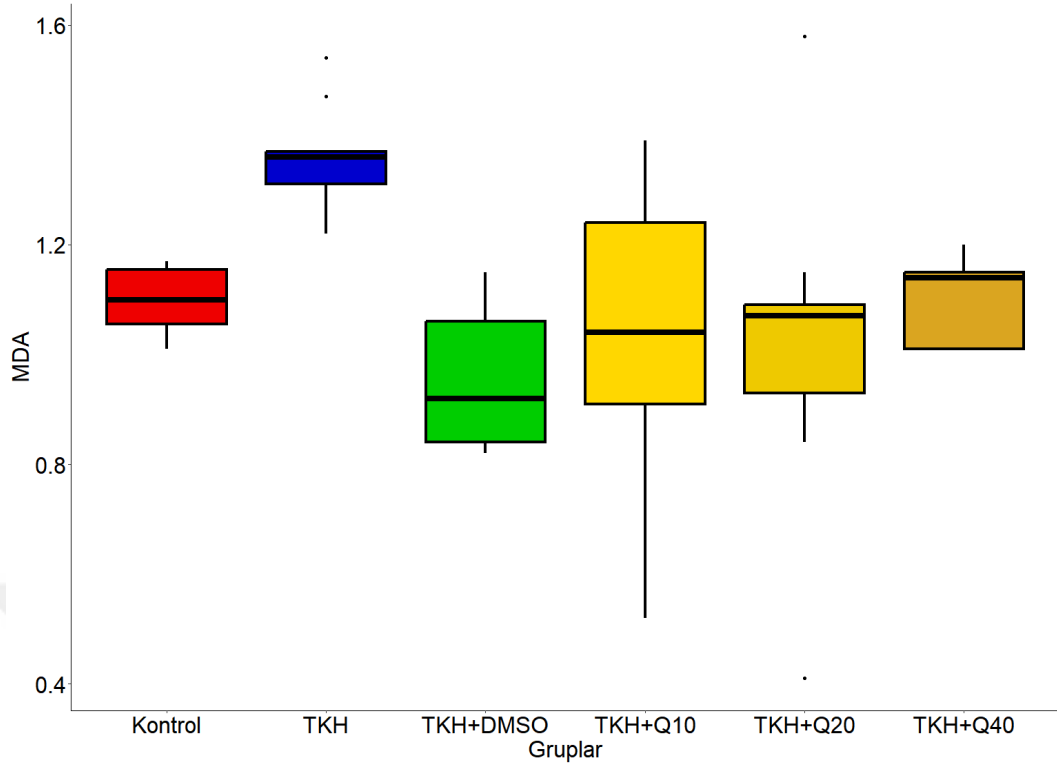
Shapiro-wilk testi sonucu, sST-2 değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.974$). Tablo 4.1 ve Şekil 4.9 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



Şekil 4.10: Sıçanların serumlarında ölçülen sST-2 düzeyleri (indirgenmiş model)

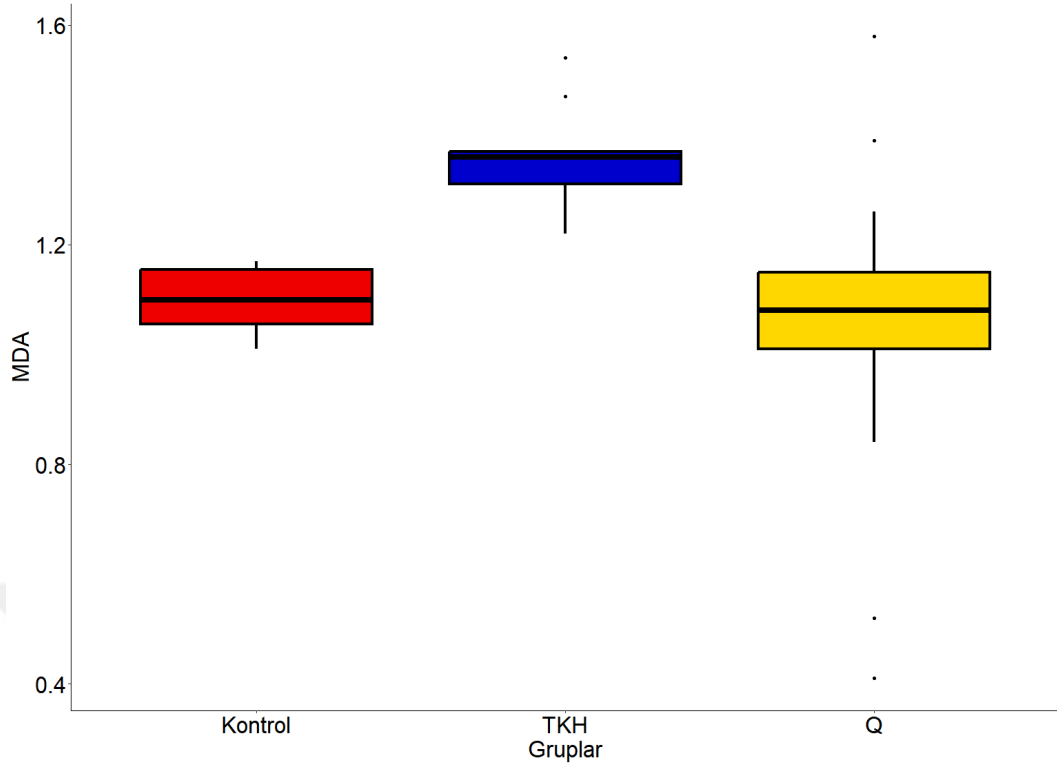
Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, sST2 değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p = 0.819$). Tablo 4.2 ve Şekil 4.10 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

sST-2 değişkenine ait olan tam modelde ve indirgenmiş modelde yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.11: Sıçanların serumlarında ölçülen MDA düzeyleri (tam model)

Shapiro-Wilk testi sonucu, MDA değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi (Bonferroni düzeltmeli). Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10 ve TKH+Q20 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak TKH grubundaki MDA seviyesinin ortanca değeri ile TKH+Q10 ve TKH+Q20 gruplarının ortanca değerinin seviyesi karşılaştırıldığında, bu iki gruptaki ortanca değerlerin düşüklüğü klinik açıdan kıymetli bir farklılıktır (sırasıyla 1.4, 1.0, 1.1) TKH grubu ile TKH+Q40 grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20, TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 4.1 ve Şekil 4.11 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



Şekil 4.12: Sıçanların serumlarında ölçülen MDA düzeyleri (indirgenmiş model)

Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, MDA değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu Q grubu ortanca değerinin, TKH grubunun ortanca değerinden (sırasıyla 1.1, 1.4) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Ancak Q grubunun ortanca değeri ile kontrol grubunun ortanca değeri (sırasıyla 1.1, 1.1) arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Tablo 4.2 ve Şekil 4.12 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

4.2 Histopatolojik Sonuçlar

Tablo 4.3: Histopatolojik skorlamanın istatistiksel analiz sonuçları (tam model)

	Kontrol	TKH	TKH+DMSO	TKH+Q10	TKH+Q20	TKH+Q40	P değeri
	n:7	n:9	n:6	n:9	n:9	n:9	
İMH	0.0 (0.0-1.0) ^a	3.0 (2.0-3.0) ^b	3.0 (1.0-3.0) ^{bc}	2.0 (1.0-3.0) ^{bc}	1.0 (0.0-2.0) ^{ac}	1.0 (1.0-2.0) ^{ac}	<0.001 ^{££}
VK	0.0 (0.0-0.0) ^a	3.0 (3.0-3.0) ^b	3.0 (2.0-3.0) ^{bc}	3.0 (2.0-3.0) ^b	2.0 (0.0-2.0) ^c	1.0 (0.0-2.0) ^c	<0.001 ^{££}
İHİ	0.0 ± 0.0 ^c	2.3 ± 0.9 ^a	2.5 ± 0.8 ^a	1.7 ± 0.7 ^{ab}	1.2 ± 0.7 ^b	0.8 ± 0.7 ^{bc}	<0.001 [£]
MÖ	0.1 ± 0.4 ^b	1.9 ± 0.9 ^a	2.0 ± 0.9 ^a	1.7 ± 1.0 ^a	0.4 ± 0.5 ^b	0.4 ± 0.5 ^b	0.001 [£]
N	0.0 (0.0-0.0) ^a	2.0 (1.0-3.0) ^{bc}	3.0 (2.0-3.0) ^b	2.0 (0.0-3.0) ^{bc}	1.0 (0.0-2.0) ^{bc}	1.0 (0.0-2.0) ^{ac}	<0.001 ^{££}
MD	0.0 (0.0-1.0) ^a	3.0 (2.0-3.0) ^b	3.0 (2.0-3.0) ^{bc}	3.0 (0.0-3.0) ^{bc}	2.0 (1.0-3.0) ^c	2.0 (0.0-3.0) ^{abc}	<0.001 ^{££}

£: p değeri tek yönlü varyans analizi sonucu elde edilmiştir. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanılmıştır. Bir satırda aynı üst simgeyi paylaşmayan gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p <0.05).

££: p değeri Kruskal-Wallis testi ile elde edilmiştir. Değerler ortanca değer (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bir satırda aynı üst simgeyi paylaşmayan gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p <0.05).

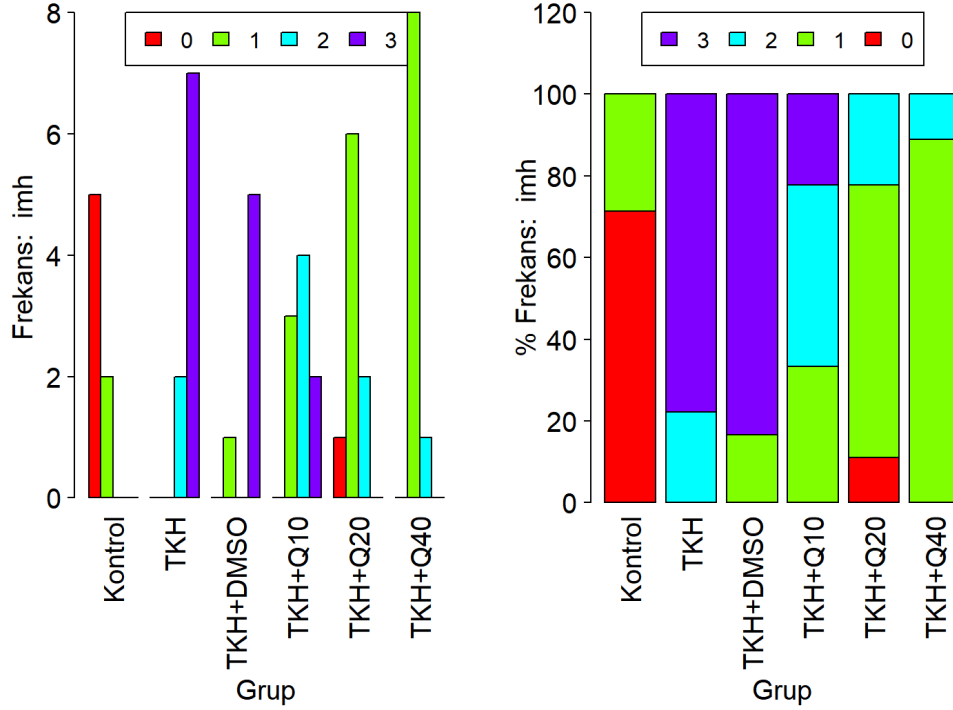
İMH: İntramiyokardiyal hemoraji, **VK:** Vasküler konjesyon, **İHİ:** İnflamatuar hücre infiltrasyonu, **MÖ:** Miyokardiyal ödem, **N:** Nekroz, **MD:** Miyokardiyal dejenerasyon

Tablo 4.4: Histopatolojik skorlamanın istatistiksel analiz sonuçları (indirgenmiş model)

	Kontrol	TKH	Q	P değeri
	n:7	n:9	n:27	
İMİH	0.0 (0.0-1.0) ^a	3.0 (2.0-3.0) ^b	1.0 (0.0-3.0) ^c	<0.001 ^{££}
VK	0.0 (0.0-0.0) ^a	3.0 (3.0-3.0) ^b	2.0 (0.0-3.0) ^c	<0.001 ^{££}
İİİ	0.0 (0.0-0.0) ^a	3.0 (1.0-3.0) ^b	1.0 (0.0-3.0) ^c	<0.001 ^{££}
MÖ	0.0 (0.0-1.0) ^a	2.0 (1.0-3.0) ^b	1.0 (0.0-3.0) ^a	0.001 ^{££}
N	0.0 (0.0-0.0) ^a	2.0 (1.0-3.0) ^b	1.0 (0.0-3.0) ^c	<0.001 ^{££}
MD	0.0 (0.0-1.0) ^a	3.0 (2.0-3.0) ^b	2.0 (0.0-3.0) ^c	<0.001 ^{££}

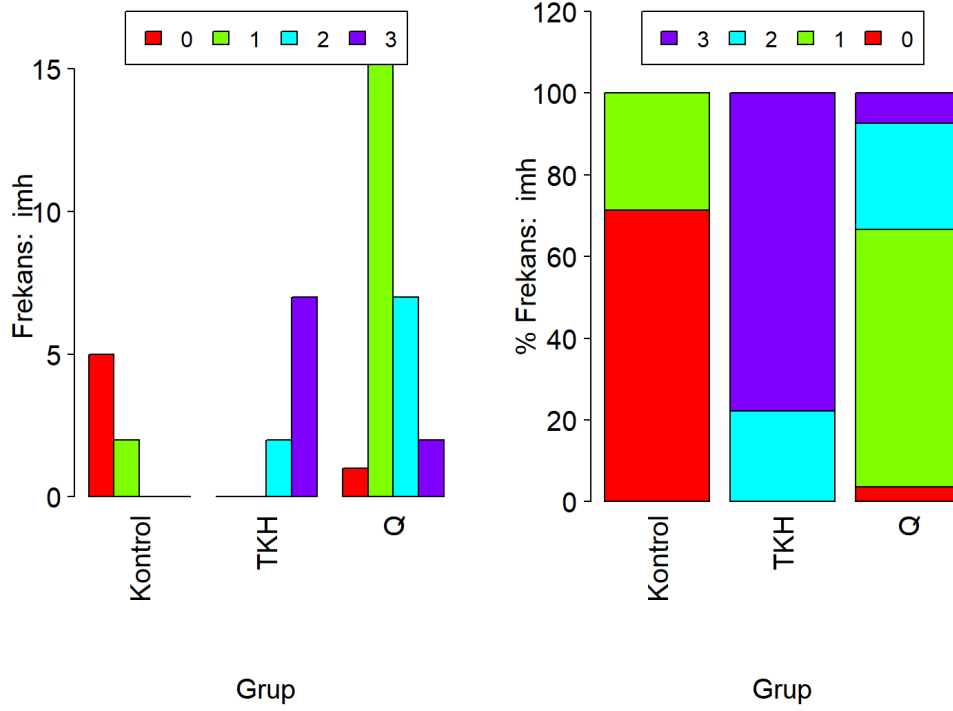
££: p değeri Kruskal-Wallis testi ile elde edilmiştir. Değerler ortanca değer (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. İkili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Bir satırda aynı üst simgeyi paylaşmayan gruplar birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p <0.05).

İMİH: İntramiyokardiyal hemoraji, **VK:** Vasküler konjesyon, **İİİ:** İnflamatuar hücre infiltrasyonu, **MÖ:** Miyokardiyal ödem, **N:** Nekroz, **MD:** Miyokardiyal dejenerasyon



Şekil 4.13: İntramiyokardiyal hemoraji grafiği (tam model)

Shapiro-Wilk testi sonucu, intramiyokardiyal hemoraji değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi (Bonferroni düzeltmeli). Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p < 0.05$). Tablo 4.3 ve Şekil 4.13 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

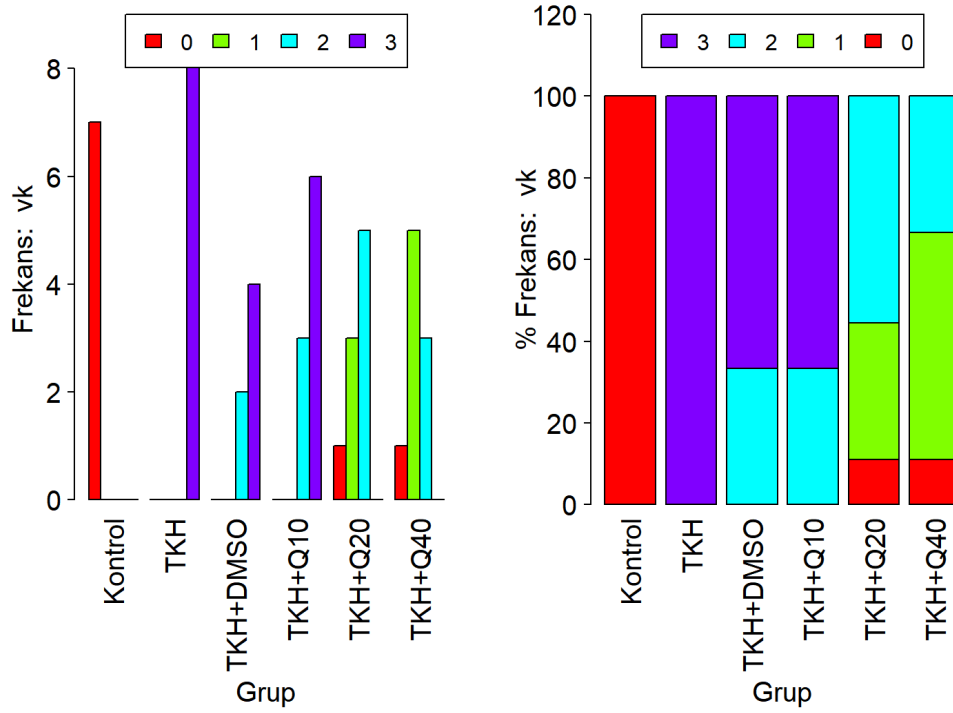


Şekil 4.14: İntramiyokardiyal hemoraji grafiği (indirgenmiş model)

Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, intramiyokardiyal hemoraji değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu üç grubun ortanca değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Ortanca değer açısından büyükten küçüğe doğru sıralama ise; TKH, Q grubu ve kontrol grubu (sırasıyla 3.0, 1.0, 0.0) olacak şekilde tespit edildi. Tablo 4.4 ve Şekil 4.14 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

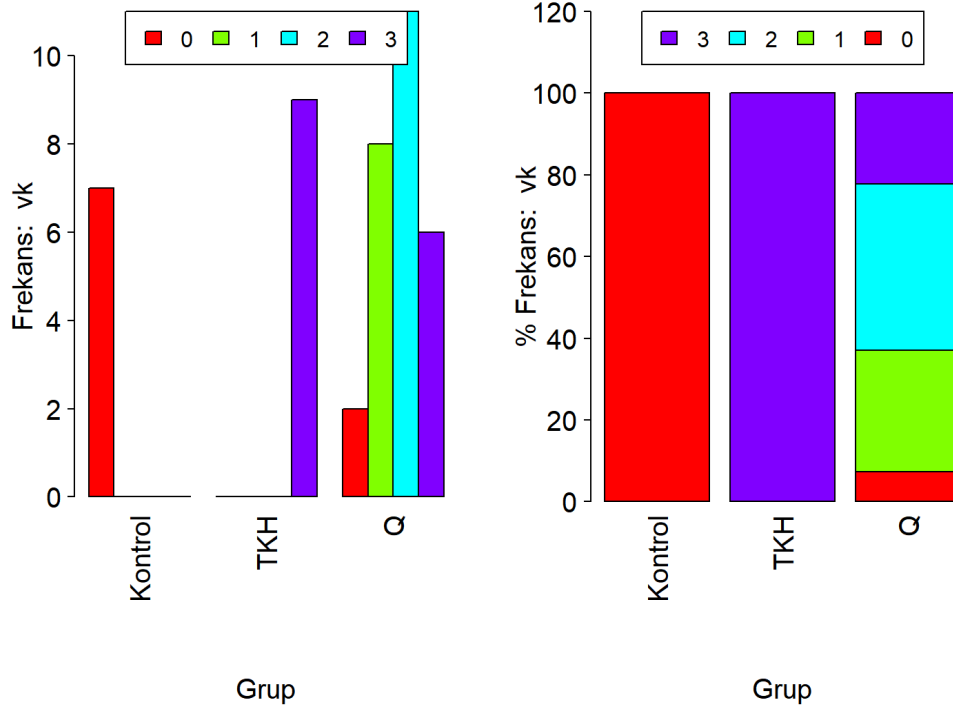
İntramiyokardiyal hemoraji değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada

verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.15: Vasküler konjesyon grafiği (tam model)

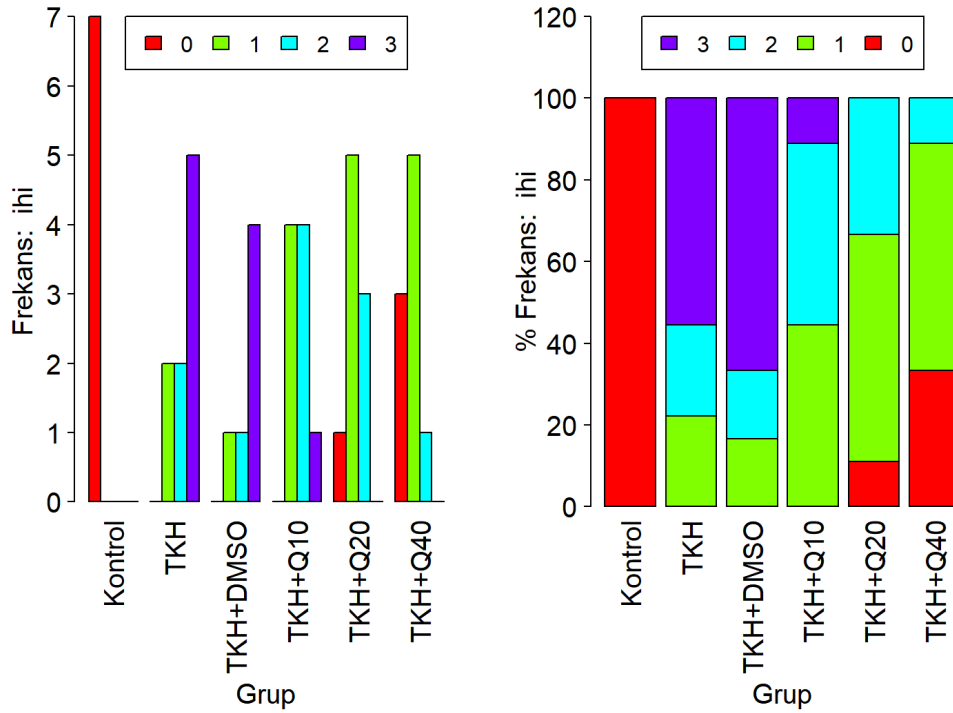
Shapiro-Wilk testi sonucu, vasküler konjesyon değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi (Bonferroni düzeltmeli). Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.05$). Tablo 4.3 ve Şekil 4.15 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



Şekil 4.16: Vasküler konjesyon grafiği (indirgenmiş model)

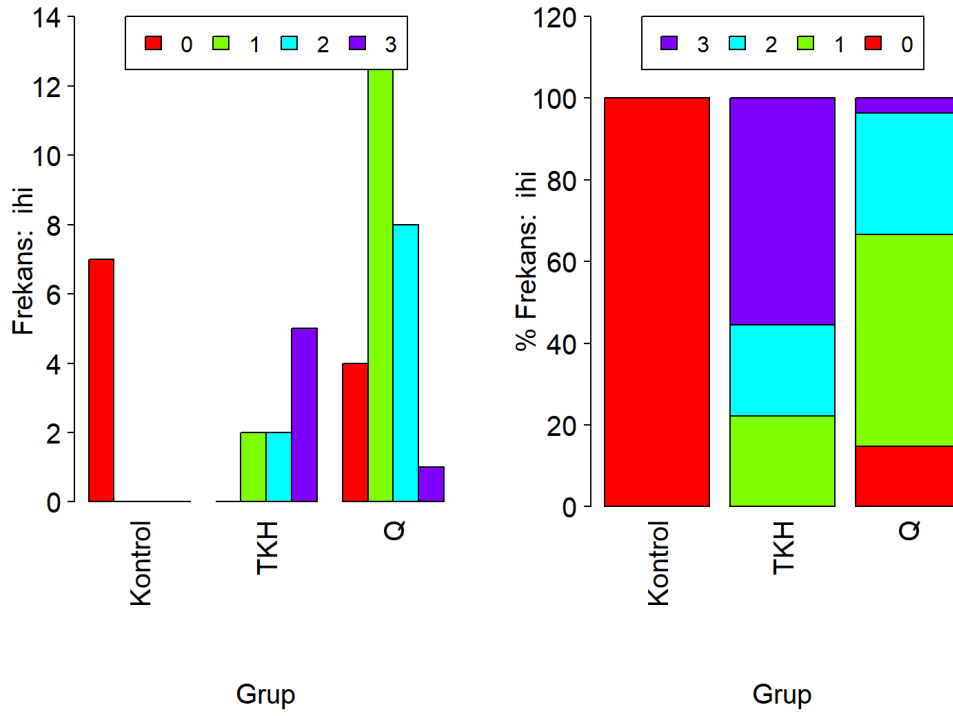
Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, vasküler konjesyon değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu üç grubun ortanca değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Ortanca değer açısından büyükten küçüğe doğru sıralama ise; TKH (3.0), Q grubu (2.0) ve kontrol grubu (0.0) olacak şekilde tespit edildi. Tablo 4.4 ve Şekil 4.16 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

Vasküler konjesyon değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında en az bir grubun istatistiksel açıdan farklı olduğu durum tespit edilmiş olmasına rağmen; burada indirgenmiş modelin verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.17: İnflamatuar hücre infiltrasyonu grafiği (tam model)

Shapiro-wilk testi sonucu, inflammatuar hücre infiltrasyonu değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). Tek yönlü varyans analizi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortalama değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Tukey testi gerçekleştirildi. Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10 ve TKH+Q20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q40 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Tablo 4.3 ve Şekil 4.17 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

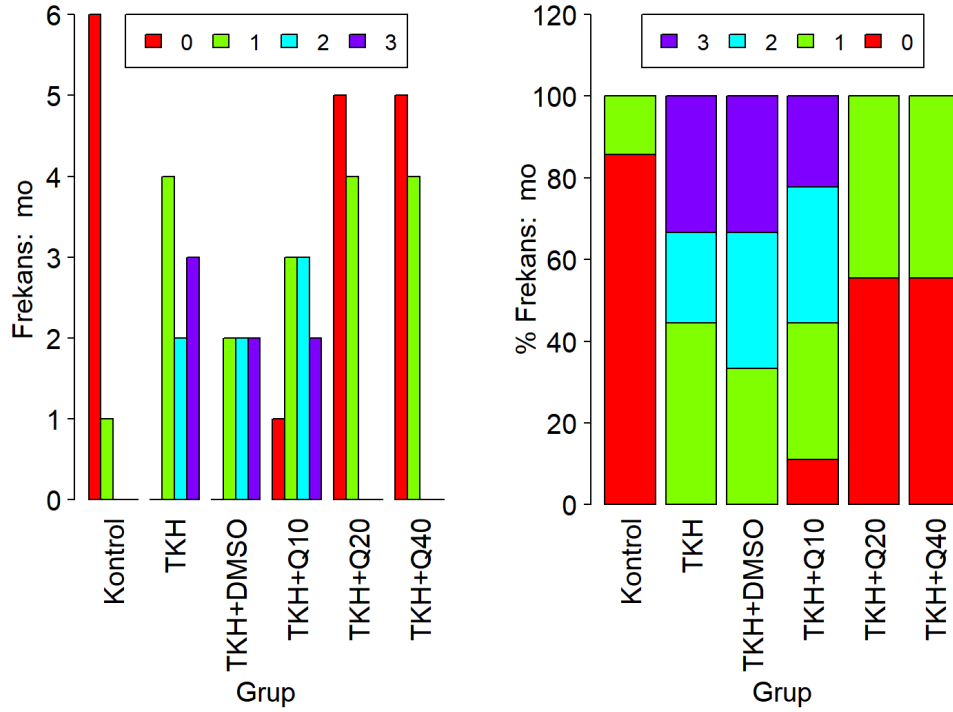


Şekil 4.18: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu grafiği (indirgenmiş model)

Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu üç grubun ortanca değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Ortanca değer açısından büyükten küçüğe doğru sıralama ise; TKH, Q grubu ve kontrol grubu (sırasıyla 3.0, 1.0, 0.0) olacak şekilde tespit edildi. Tablo 4.4 ve Şekil 4.18 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

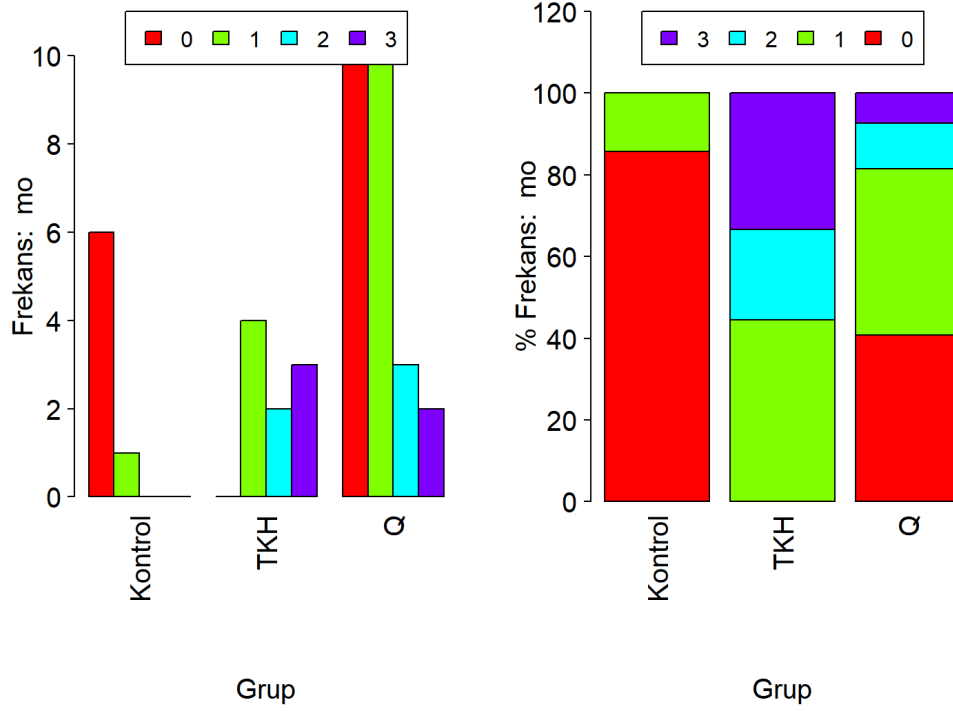
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada

verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.19: Miyokardiyal ödem grafiği (tam model)

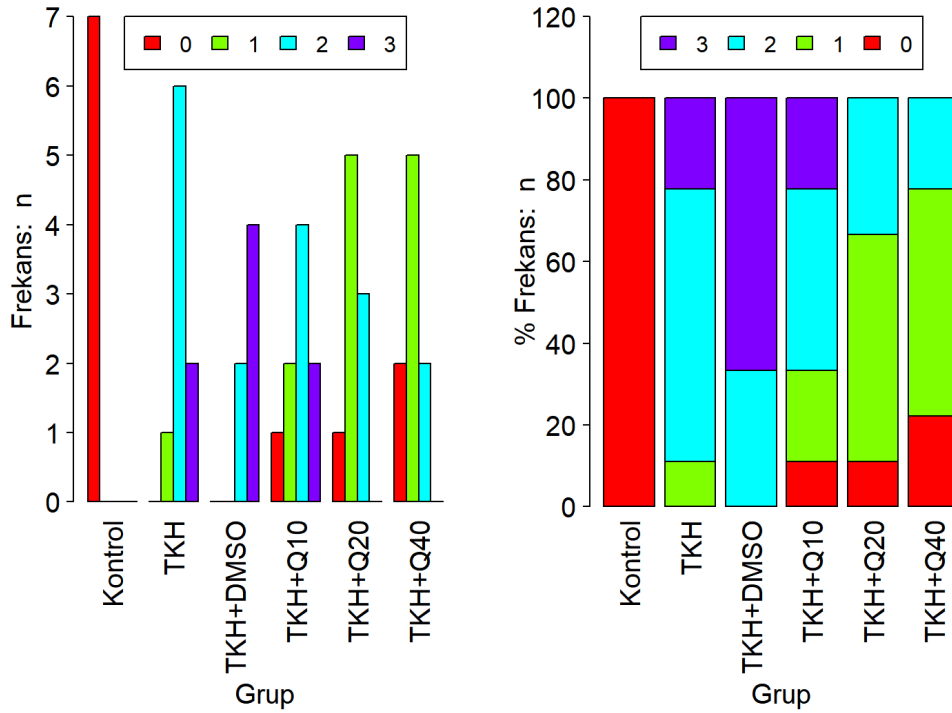
Shapiro-wilk testi sonucu, miyokardiyal ödem değişkeninin normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p > 0.05$). Tek yönlü varyans analizi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortalama değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Tukey testi gerçekleştirildi. Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Tablo 4.3 ve Şekil 4.19 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.



Şekil 4.20: Miyokardiyal ödem grafiği (indirgenmiş model)

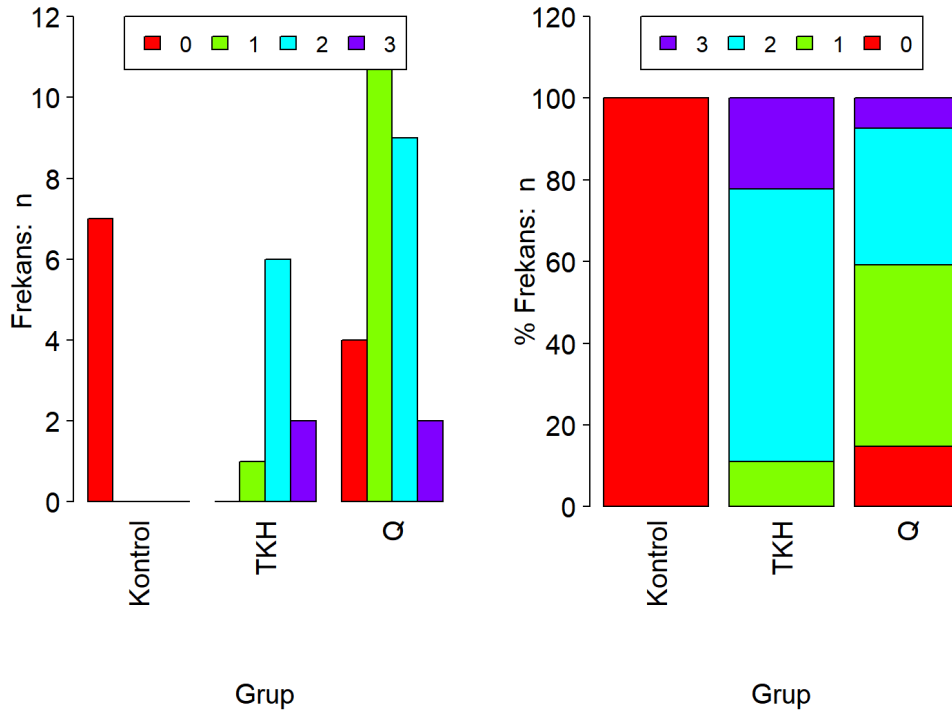
Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, miyokardiyal ödem değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p = 0.001$). Ardından Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu Q grubu ortanca değerinin, TKH grubunun ortanca değerinden (sırasıyla 1.0, 2.0) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Ancak Q grubunun ortanca değeri ile kontrol grubunun ortanca değeri (sırasıyla 1.0, 0.0) arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Tablo 4.4 ve Şekil 4.20 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

Miyokardiyal ödem değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında en az bir grubun istatistiksel açıdan farklı olduğu durum tespit edilmiş olmasına rağmen; burada indirgenmiş modelin verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.21: Nekroz grafiği (tam model)

Shapiro-Wilk testi sonucu, nekroz değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi (Bonferroni düzeltmeli). Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10, TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10 ve TKH+Q20 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q40 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 4.3 ve Şekil 4.21 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

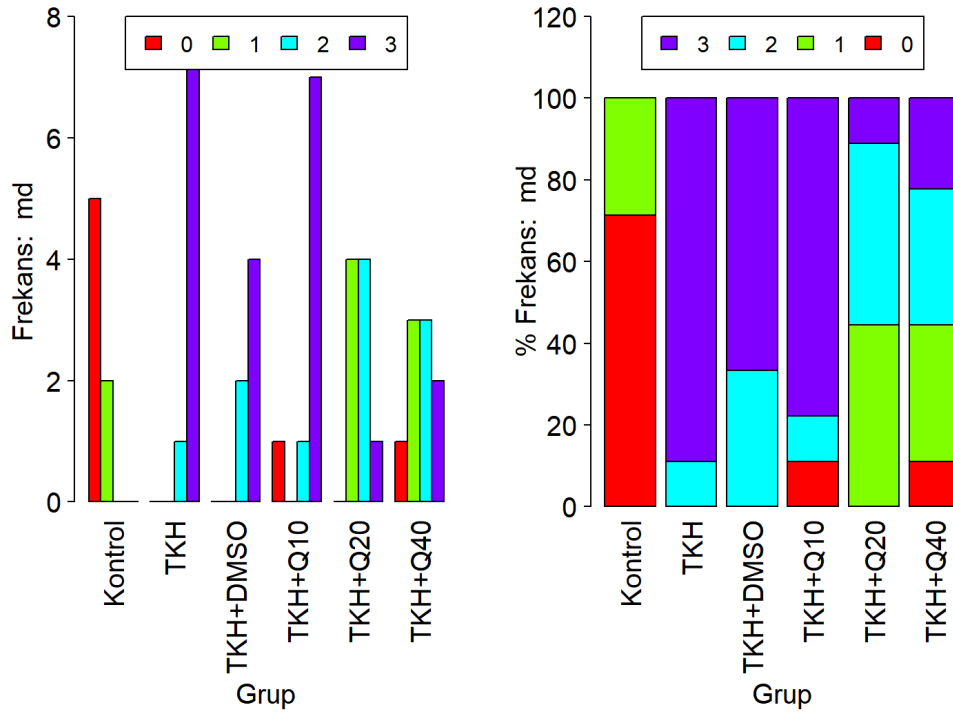


Şekil 4.22: Nekroz grafiği (indirgenmiş model)

Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, nekroz değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu üç grubun ortanca değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Ortanca değer açısından büyükten küçüğe doğru sıralama ise; TKH, Q grubu ve kontrol grubu (2.0,1.0,0.0) olacak şekilde tespit edildi. Tablo 4.4 ve Şekil 4.22 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

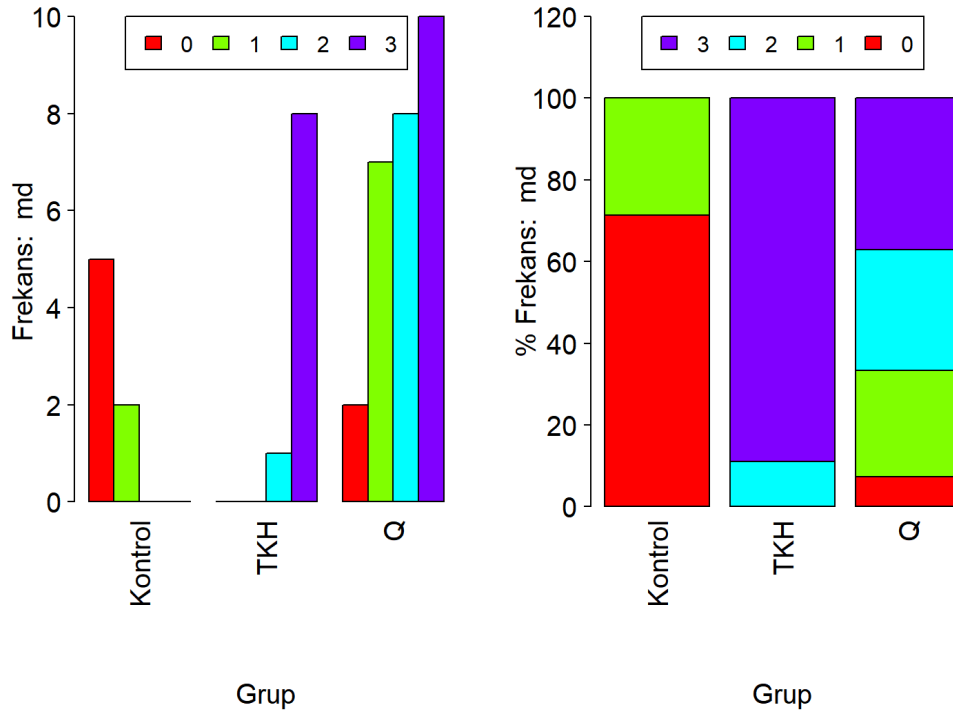
Nekroz değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada verilmiş olması, sadece diğer

değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.23: Miyokardiyal dejenerasyon grafiği (tam model)

Shapiro-Wilk testi sonucu, miyokardiyal dejenerasyon değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma sonucu en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi gerçekleştirildi (Bonferroni düzeltmeli). Bu istatistiksel analize göre, kontrol grubu ile TKH grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q10 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). TKH grubu ile TKH+Q20 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q10 ve TKH+Q20 grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile TKH+Q40 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 4.3 ve Şekil 4.23 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

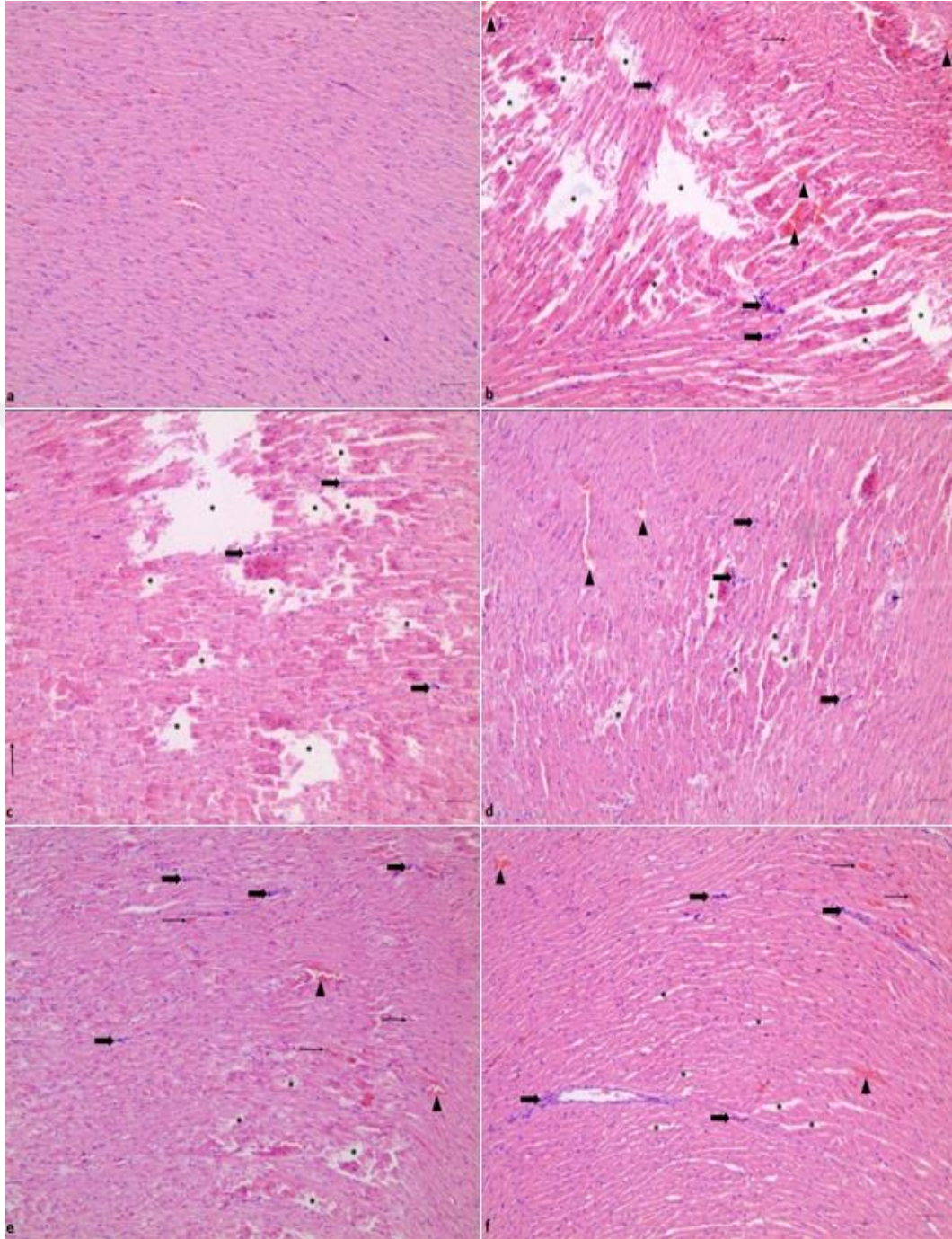


Şekil 4.24: Miyokardiyal dejenerasyon grafiği (indirgenmiş model)

Quercetin verilen grupların birleştirilmesi ile oluşan yeni grup seviyelerinin (Kontrol, TKH ve Q) istatistiksel analizinde, Shapiro-Wilk testi sonucu, miyokardiyal dejenerasyon değişkeninin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis testi ile yapılan çoklu karşılaştırma neticesinde en az bir grubun ortanca değerinin diğerlerinden farklı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Ardından Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu üç grubun ortanca değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Ortanca değer açısından büyükten küçüğe doğru sıralama ise; TKH, Q grubu ve kontrol grubu (3.0, 2.0, 0.0) olacak şekilde tespit edildi. Tablo 4.4 ve Şekil 4.24 detaylı istatistiksel analizleri göstermektedir.

Miyokardiyal dejenerasyon değişkenine ait olan tam modelde, quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızda amaçlamış olduğumuz, kontrol grubu ve quercetin uygulanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemesi, TKH grubu ile bu iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesi hedefi, indirgenmiş grupta saptanmadı. Dolayısıyla indirgenmiş modelin burada

verilmiş olması, sadece diğer değişkenlerle tutarlılık olması açısından değerlendirilmiştir. Geçerli model olarak tam model baz alınmıştır.



Şekil 4.25: Kalp dokusu histopatolojik görüntüler

Normal histolojik görünüm (a); TKH grubu (b); TKH+DMSO grubu (c); TKH+Quercetin (10mg) grubu (d); TKH+Quercetin (20mg) grubu (e); TKH+Quercetin (40mg) grubu (f) . Miyokardiyal dejenerasyon (*), inflamasyon (kalın ok), konjesyon (ok başı), hemoraji (ince ok). H&E boyama X100 büyütme

5. TARTIŞMA

Künt kardiyak yaralanma, motorlu taşıtların kullanımının sıklaştığı, bilim ve teknolojiye süregelen gelişmelerin görüldüğü çağımızda, sıklığı artan ve sonuçları üzerine değerlendirmelerin halen arada kalabildiği ciddi bir sağlık problemidir. KKY sonrası meydana gelen süreçlerin, travmanın ciddiyeti düşünüldüğünde ve bu travmatik sürecin genellikle yüksek enerjili travmalara ikincil olarak ortaya çıktığı göz önüne alındığında, hukuki, tıbbi ve cerrahi açıdan önem arz etmekte olup, toplum sağlığı, ekonomik ve insan gücü kaybı açısından da ayrıca bir önem arz etmektedir. Bu travmanın ciddiyeti nazarında düşünüldüğünde, yüksek enerjili bir travma sonrası hastaların sakat kalma gibi bir durumu söz konusu olmayıp ya takip ya da ölüm ile sonuçlanan bir sürecin mevcut olduğu görülmektedir. Bu durum bütün dünyada insan kaybı riski açısından büyük bir sorun teşkil etmekte olup, motorlu taşıt kazalarına ikincil olarak ortaya çıkabilen bu travmatik durumun genç nüfusun kaybına neden olabiliyor olması da bir diğer ele alınması gereken husustur. KKY, KGT ve yüksek enerjili diğer travmalar da ölümden sorumlu olabilmektedir ve bu durumun da multi-travmalı hastalarda KKY'den hem şüphe edilme kısmında hem anamnez ile şüpheyeye yönelinebilmesi hususunda hem de spesifik olarak değerlendirme yapılabilecek ajanların mevcut olmaması yönüyle bir çok faktöre bağlı olarak ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Rapor edildiği üzere kardiyak travmanın %6'dan %76'ya kadar değişen oranlarda göğüs travması olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Bu yönüyle de travmanın tanınması ve yerinde, erken müdahalenin ne kadar zor olduğu görülmekte olup, bir çok travma hastasının tanı koyma sürecine bile ilerleyemeyecek şekilde olay yeri yaşamını yitirmesi durumu da gerçekliğini korumaktadır (7, 14, 63, 64, 86, 284, 285).

Bütüncül bir yaklaşım ile bakıldığında, kardiyak yaralanma için mevcut kılavuzlar, modaliteler, topluluk bildirgeleri, literatür taramaları ve diğer yönergeler incelendiğinde, KKY'nin günümüzde halen netlik kazanmamış bir sürecinin olduğu ve bu durumun araştırmacılar için hem gelişim ve ilerleme kat edilecek bir açık alan olduğu ve bu yönüyle çalışmaların devam ettiği hem de bu çabaların mevcut duruma odaklanıldığında yeterli olmadığı ve ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir (86).

Mortalite ve morbiditenin yüksek olması, tanısal süreçte spesifik bir belirtinin olmaması durumları birbiri ile ilişki göstermekte olup, teknolojik gelişmelerin ivme kazandığı çağımızda, ne zaman bu yönüyle bir kazanım elde edileceği gerçekliği halen daha bir belirsizlik teşkil etmektedir. KKY'nin teşhisindeki zorlukların bir diğer yandan hastayı değerlendirme aşamasında da ortaya çıkan karmaşa ile beraber olduğu ancak tanısal sürecin travmanın acil tedavi gerektirdiği gerçekliğinin bu süreçlerin hepsinin önünde bir alarm durumu oluşturduğu aşıkardır. Kardiyak enzimler, ultrason, BT, ve klinik şüphe-anamnez halen klinisyenlerin elindeki görünür imkanlar olup, gelecekte bunlara hali hazırda üzerinde çalışmaların devam ettiği yeni biyokimyasal parametrelerin ve belki görüntüleme yöntemlerinde ki gelişmelerin beraber ivmelendiği bir sürecin, hastalığa yaklaşım ve takip-tedavi aşamalarına kolaylık sağlayacak şekilde sonuç alınabileceği ve kılavuzlarda daha net bir yer edinebileceği görülecektir (4, 63, 127, 286).

Süperoksit radikali ve radikal oluşumuna zemin hazırlayan H_2O_2 gibi reaktif oksijen türlerinin mitokondriyal olarak ya da enzimatik yollar aracılığı ile tüm hücrelerde üretildiği bilinmektedir. Kontrol edilmediği süreçler sonrasında bu reaktif türlerin başta DNA olmak üzere, birçok protein ve zar lipidlerinde oksidatif hasar meydana getirebilmektedir. GPx, tam olarak burada reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini sınırlama üzerine ve H_2O_2 'nin enzimatik yollar ile suya indirgenilmesi suretiyle işlev gösteren antioksidan bir enzimdir. H_2O_2 ise vücuttaki birçok dengeleme ve iletim aracılı süreçlerde yer alarak, travma ve sonrasında ki olumsuz sürecin bir parçası olmaktadır ve bu durum GPx'in H_2O_2 'nin birikimini sınırlamak suretiyle modüle etmesi ile dengelenmektedir. Bildirilen literatür çalışmaları göz önüne alındığında, GPx'in kardiyovasküler hastalıklarda, hastalığın gelişim sürecinde ve önlenmesi açısından karmaşık bir yol izleyen bir ajan olduğu görülmektedir. SOD ise süperoksit radikallerinin ortadan kaldırılması noktasında en önemli antioksidan enzimdir. Bu yönüyle SOD, H_2O_2 ve moleküler oksijenin dismutasyonunu katalize ederek işlevini yerine getirmektedir. GPx ise H_2O_2 ile su arasında dönüşüm sağlamak suretiyle işlev gösteren bir enzim olup, SOD ve GPx arasındaki ilişki bu yönüyle dikkat çekmektedir. Mekanizmaları gereği bu iki enzim oksidan saldırıyı doğrudan dengeleyebileceği gibi hücresel boyutta DNA hasarlanmasına karşı da koruyucu etki gösterebilir. Yine yapılan birçok çalışmada raporlandığı üzere, inflamatuvar süreçlerin ROS üretimi ile ilişkili

olduğu ve oksidatif sürecin aracılığı ile sinyal yollarının aktive edildiği, bütün bunların sonucunda inflamatuvar hücrelerin göçünün indüklendiği ve doku hasarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (287-292).

Mevcut literatür çalışmaları incelendiğinde, quercetin'in invitro güçlü bir ajan olduğu ve ROS üzerinden güçlü antioksidan etkileri olduğu rapor edilmiştir. Yine oksidatif hasarın hücresel mekanizmalar düzeyinde zararlı etkileri ile kardiyovasküler hastalıkların oluşum sürecinde yer aldığı raporlanmıştır. Bu yönüyle antioksidan mekanizmanın önemi anlaşılmakta olup, quercetin'in antioksidan ajanlar arasında ki konumu bir çok literatür çalışmasında rapor edilmiştir (213-216).

Çalışmamızda yukarıdaki antioksidan süreçlerin yansıması görülmüş olup, başta histopatolojik değerlendirme sonuçlarında, quercetin'in kardiyak hasarda koruyucu etki gösterdiği ve bu etkinin doza bağlı olarak istatistiksel anlamlı bir sonuç alındığı ve kardiyak koruma sağlandığı görüldü. Tam modelimiz incelendiğinde, sadece hasar oluşturulan TKH grubunun GPx düzeyleri ile, TKH+Q10 ve TKH+Q20 gruplarının karşılaştırması sonucunda; TKH grubuna kıyasla quercetin verilen bu iki travma grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edildi. TKH+Q40 grubunda ise sayısal olarak yükseklik mevcut olup bu durum istatistiksel açıdan anlamlılık ifade etmemektedir. İndirgenmiş modelimiz incelendiğinde ise, Q grubunun GPx düzeylerinin, TKH grubu GPx düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi. Bu yönleriyle quercetin uygulanması sonrası antioksidan enzimlerden olan GPx enzimidaki anlamlı yüksekliğin, travma sonrası antioksidan mekanizmanın devreye girip oksidatif hasarın baskılanmasına ve travmanın olumsuz etkilerinin azalmasına yardımcı olduğu tarafımızca düşünülmüştür. Çalışmaya anlam katan bir diğer tespit ise histopatolojik olarak quercetin uygulanan hasar gruplarında travmatik sürecin sonrasında görülebilecek histolojik değişikliklerin ise anlamlı bir şekilde gerilediğinin saptanmış olmasıdır. Bütün bunlar beraber değerlendirildiğinde umut verici bir şekilde quercetin ile beraber kardiyak travmanın olumsuz etkilerinin baskılandığı, mevcut sonuçların bir kazanımı olarak ortaya çıkmakta olup, bu durumun ileri araştırmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür. KKY'nin tanısal sürecinde dahi bir takım çelişkilerin olduğu literatür bilgileri ile anlatıldığı üzere, tedavi sürecinde de tıbben netliğin olmaması durumu mevcuttur. Konservatif tedavi yada takip amaçlı gözlem altına alınan

hastalara yönelik olarak bu süreçte, antioksidan mekanizmaların ön plana çıkarılabileceği şekilde bir tedavi yöneliminin, hastaların morbidite ve sakatlık açısından, tedavi sürecinin daha hızlı ve daha az sekel ile sonlandırılması için bir alternatif yaklaşım olarak yer edinebileceği gerçekliği görülmüş olup, bu yönüyle ileri çalışmalar ile desteklenmesinin tıbbi literatüre katkısı olabileceği kanaatindeyiz (291, 293).

GPx ile SOD arasındaki enzimatik ilişki yukarıda anlatılmış olup, sonuçlarımızda bu yönüyle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İki enzim arasındaki ilişkinin beraber değerlendirilmesi neticesinde, bu durumun ileri ve daha fazla denek üzerinde yapılabilecek çalışmalarla netlik kazanmasına ihtiyaç vardır. Aynı şekilde O₂'den oksijen radikallerinin oluştuğu enzimatik süreçte yer alan Mitokondriyal p 450 oksidaz enzim sistemlerinin ve sonrasında SOD ile ürünlerin yeniden enzimatik reaksiyona girerek, GPx'in substratı olan H₂O₂ oluşumunun gerçekleştiği bu yollar düşünülüğünde, travmatik kardiyak hasarın yada travmaların sonrasında meydana gelen süreçler silsilesinin enerji ihtiyacını doğurduğu ancak travma sonrası yetersiz kalan yada hasar gören mitokondriyal sisteme alternatif olarak anaerobik solunum ile destekleme çabasının ortaya çıkmış olabileceği hücresel anlamda mitokondriyal O₂ kullanımı ve belki de bu sürecin mitokondriyal p 450 enzim sistemlerinin aktivitesinde bir disregülasyon meydana getirebileceği düşüncesi ile ileri çalışmaların bu yönüyle de değer katabileceği düşüncesindeyiz (291, 293, 294).

KKY sonrası yaralanmaya uğrayan miyokardiyal dokudan, hasarlı dokunun ortadan kaldırılması maksadıyla inflamatuvar bir temizlenme sürecinin başladığı ve bu süreçle beraber yaralanmanın da uzayabildiği bir dizi yollar devreye girmektedir. Bu yolların başında gelen IL-1 ailesi ile ilgili literatür çalışmaları raporlandığı üzere git gide artan kanıtlar göstermektedir ki, enfarktüsle ya da hasarlı kardiyak dokunun hem yaralanma sürecinde hem de onarım ve yeniden şekillenmesinde IL-1 önemli bir ajandır. Literatür çalışmaları incelendiğinde IL-1'in patofizyolojik mekanizmalarında terapötik yönüne yönelik olarak tartışmalar devam etmektedir. IL-1 ailesinin bir üyesi olan IL-33 eksprese olduktan sonra inflamatuvar yanıtı arttırmak üzere hücre içi ve dışı etkileri olan bir ajandır. Temelde çekirdekte transkripsiyon düzenleyicisi olarak görev almakta olup inflamatuvar sitokinler ya da nekroz sonrası salınımının ardından sST2 tarafından baskılanıma uğramaktadır. IL-33 yaralanmaya bir yanıt olması yönüyle dokunun korunması ve onarım sürecinde

önemli bir rol oynamakla beraber, bir nevi tuzak reseptör görevi gören ve travma alanındaki birçok bağışıklık hücresi tarafından üretilen sST2'nin çözünebilir formu olan sST2 tarafından baskılanmaktadır. Literatür çalışmaları incelendiğinde kanıtlar göstermektedir ki, sST2'nin koroner arter hastalığı, miyokardiyal enfarktüs, ateroskleroz gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta rol almaktadır. Çalışmamızda birbiri ile ilişkili olan bu üç parametreyi travmatik süreç sonrasında inceledik. IL-1 düzeylerinin biyokimyasal analiz sonuçları göstermektedir ki, kontrol ve TKH grubu ile quercetin verilen gruplar arasında kıyaslama yapıldığında, quercetin verilen gruplarda sayısal olarak farklılık ortaya koyan yükseklik tespit edildi. Bu yüksekliğin, quercetin 10 mg ve 40 mg olarak uygulandığı iki grup arasında ise 40 mg uygulanan grup lehine daha fazla olduğu tespit edildi. Tam modelde, IL-1 düzeylerine yönelik olarak uygulanan istatistik sonuçlarına göre çoklu karşılaştırma testlerinde anlamlı bir sonuç tespit edildi ancak gruplar arası fark açısından ikili karşılaştırma testlerinde bir anlamlılık tespit edilmedi. İndirgenmiş model incelendiğinde ise Q grubunun kontrol ve TKH grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir yüksekliğin mevcut olduğu görülmektedir. Yine IL-33 düzeylerin tam modeli incelendiğinde kontrol ve TKH grupları ile quercetin verilen gruplar arasında düzey açısından sayısal bir farklılık görülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak indirgenmiş modelde, Q grubunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yükseklik gösterdiği, TKH grubuna kıyasla ise sayısal bir yüksekliğin mevcut olduğu tespit edildi. Her iki parametre için quercetin ile beraber ortaya çıkan anlamlı bir yükseklik mevcut olup, bu yüksekliğin kardiyak koruyucu etkiye destekçi olduğu tarafımızca düşünülmektedir. sST2 düzeyleri için yapılan analizde ise seviyelerin birbirine yakın olduğu gözükte ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkmadı. Bu üç parametrenin birbiriyle olan ilişkisi, her iki IL'nin artış göstermiş olması yönüyle, inflamatuvar sürecin bir nevi yansıması olarak değerlendirilmiştir. Travma sonrası nekrotik dokular yada hasarlı dokulardan salınım olması aracılığıyla hem travmatik süreçlerin ortadan kaldırılması hem de travmatik sürecin daha da derinleştirilmesi noktasında, bu iki IL ailesi üyesinin dengeli bir şekilde travmatik süreçte olumlu etkilerinin olduğu bilinmekte olup, dengenin bozulduğu süreçlerde travmatik süreci derinleştirebileceği ve yaralanmanın iyileşmesini geciktirebileceği gerçeklikleri de yapılan literatür çalışmalarının incelenmesi ve sonuç olarak çalışmamızda düzeylerinin yüksek bulunması ile bir bağdaşım

gösteriyor olabileceği tarafımızca düşünülmüş olup, daha ileri ve sitokin bazlı yapılacak destekleyici çalışmalar ile bu durumun daha iyi anlaşılabilmesinin kanaatini vermektedir. Yine histopatolojik açıdan gelen sonuçlarımızdaki quercetin alan gruplardaki hasar göstergelerinin diğer gruplara kıyasla gerilemiş yada geride olması sonucu ile beraber düşünüldüğünde, IL ailesinin bu iki ajanındaki yükselme ve bu iki ajanın bilinen inflamatuvar etkilerinin varlığı dolayısıyla bu süreçteki etkilerinin daha iyi anlaşılması gerekmekte olup, bu yönüyle de daha ileri bir çalışmanın gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Yine histopatoloji sonuçlarına göre inflamatuvar hücre infiltrasyonunun incelendiği değerlendirmede travma alan TKH, TKH+DMSO gruplarına kıyasla TKH+Q10 grubunda çok az olan ve TKH+Q20 ve TKH+Q40 gruplarında ise hiç olmayan şiddetli infiltrasyon değerlendirmesinin, inflamatuvar süreçte etkisi olan IL-1 ve IL-33 ajanlarının düzeylerinde ki yükseklik ile beraber ele alınması sonucunda; IL yüksekliğinin kardiyak yenilenme, onarım ve hasarın baskılanması süreçlerinde rolünün olduğunun bir göstergesi olup daha ileri çalışmalarda ise düzeylerinin belki de koruyucu yönleri açığa çıkarılabilecek yada daha anlamlı ve farklı kazanımlarla ilerlenebilecek olduğu tarafımızca düşünüldü (295-297).

sST2 düzeyinde hem değersel olarak hem de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamış olup, bu durumun ise travmatik sürecin 72. saatinde kan örneklerinin alınması, aralıklı düzeyinin görülmemiş olması, biyokimyasal kitlerle ilgili problemlerden kaynaklanmış olabileceği, üzerinde çalışmaların halen devam ettiği, literatür ve klinik yaklaşıma henüz net bir şekilde girmemiş olan sST2 ajanının anlamlı sonuç vermemesi durumunun daha ileri çalışmalar ile araştırılması gerekliliği mevcuttur.

MDA, organik bir bileşik olup, oksidatif stresin bir belirteci olarak doğal yoldan oluşmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin kesin oksidasyonuna yol açan zincir reaksiyonların parçalanma ürünü olan bu ajan, mekanizması gereği oksidatif stresin güvenli bir belirtecidir. Oksidatif sürecin işlediği akut miyokardiyal enfarktüs gibi kardiyak birçok klinik süreçte seviyesinde yükselme görüldüğü raporlanmıştır. Dolayısıyla antioksidan sürecin ön plana çıktığı süreçlerde, oksidatif sürecin bir belirteci olan MDA seviyelerinde anlamlı bir düşüklük beklemek yerinde olacaktır. Çalışmamızda MDA ile beraber bu durumun daha iyi incelenebilmesini amaçlanmış olup, antioksidan flavonoid olan quercetinin devamlı ve aralıklı olarak uygulanması sonrası alınan kan örneklerinde antioksidan

enzim yüksekliğinin eşlik ettiği MDA düzeyi düşüklüğü ile desteklenen bir sonuç tarafımızca arzulanmış olup bu yönüyle biyokimyasal analiz yapılmıştır. Tam model incelendiğinde yalnızca hasar verilen ve antioksidan destek görmeyen TKH grubu ile TKH+Q40 grubu MDA düzeyi açısından incelendiğinde, TKH+Q40 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük olduğu görüldü. Bu duruma TKH+Q10 ve TKH+Q20 grupları için bakıldığında ise sayısal olarak bir farklılık mevcut olup, gruplar arası ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. İndirgenmiş model incelendiğinde ise TKH grubuna kıyasla Q grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edildi. Bu yönleriyle bakıldığında quercetin uygulanması sonrası antioksidan sürecin desteklenmesi neticesinde, oksidatif süreç baskılanmış olup, oksidatif stresin belirteci olan MDA düzeyindeki bu anlamlı düşüklüğün, quercetin uygulanması ile kardiyak koruyucu etkisinin tespit edilmesi açısından önem arz etmektedir. TKH grubuna kıyasla, TKH+DMSO grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük tespit edilmiş olup, DMSO verilen bu grupta, DMSO'nun antioksidan süreci kamçılamış olabileceği ve bu yüzden MDA seviyelerinde anlamlı bir düşüklük olduğu düşünüldü. Literatür çalışmaları incelendiğinde ise zaten bu çekincenin araştırıldığı çalışmalar bulunmakta olup, DMSO'nun antioksidan süreçte bir yerinin olduğu görülmüştür. Neyse ki çözücü olarak kullanılan bu molekülün ayrı bir grup olarak incelenmesi sayesinde quercetin verilen gruplarla kıyas yapılabilmesi ve sonucun etkilenmediği tam tersi antioksidan sürecin tarafımızca zaten ön plana çıkarılmasına yönelik olan çalışmamıza bu yönüyle bir anlam kattığını değerlendirmiş olduk. Özetlemek gerekirse travma neticesinde oluşan hasarın oksidatif strese sebep olduğu ve quercetin daha yüksek dozda antioksidan aktivitesiyle lipid peroksidasyonunu azaltarak hasarı anlamlı derecede önlediği tespit edilmiştir. Bu durum, antioksidan marker yüksekliği ile beraber bu sürecin bir nevi destekleyicisi hükmünde olan MDA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğü bir arada değerlendirildiğinde hipotezimizi desteklemektedir (247-249, 298).

Histopatolojik olarak yapılan incelemede intramiyokardiyal hemoraji, miyokardiyal dejenerasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, miyokardiyal ödem, vasküler konjesyon ve miyokardiyal nekroz değerlendirilmiştir. Genel manada histopatolojik sonuçlar bütünüyle değerlendirildiğinde; quercetin kardiyak hasarda koruyucu etki gösterdiği ve doza bağlı olarak da bu etkinin daha da anlamlı

bir koruma sağladığı görülmüş olup antioksidan sürecin devreye girmesi sonrası biyokimyasal olarak ortaya konulan sonuçların histopatolojik olarak desteklenmiş olmasının yanı sıra, bir nevi dokudaki harabiyetin görülmesine fırsat veren bu histopatolojik sonuçlar ile travmatik durumun gerilediği yada direk travmatik sürecin devamında şiddetinin düşürülmesi noktasında antioksidan ajanların ciddi bir katkısı olduğu görülmektedir. TKH grubunda şiddetli hemoraji oranı yüksekken, quercetin verilen gruplardan TKH+Q10 grubunda bu düzey daha düşük tespit edildi. Quercetin dozu daha yüksek olarak uygulanan gruplarda ise şiddetli hemoraji tespit edilmedi. Bu yönüyle quercetin 10 mg verilen grupta az hemoraji oranı düşüken, 20 mg grubunda bu oran artmakta olup, 40 mg uygulanan grupta ise daha yüksek tespit edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, TKH ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Bu sonuçlar eşliğinde, quercetin artan dozlarda, travma sonrası ortaya çıkan intramiyokardiyal hemorajinin şiddetinde düşme sağladığı tespit edildi.

Miyokardiyal dejenerasyon açısından quercetin verilmeyen TKH grubu ile quercetin verilen gruplar arasında yapılan kıyaslama neticesinde, quercetin uygulaması ile travma sonrası miyokardiyal dejenerasyon az miktarda görülürken, quercetin dozunun düşürülmesi ile yüksek oranda şiddetli dejenerasyona kaçış olduğu ve hatta quercetin verilmeyen TKH grubunda ise bunun kıyasen şiddetli dejenerasyon yüksekliğinin en fazla olduğu tespit edildi. Tam modelde TKH ile TKH+Q10, TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında klinik açıdan oransal olarak travmatik skorlamanın farklılık ortaya koyduğu tespit edildi. İstatistiksel açıdan grupların karşılaştırılması noktasında ise TKH ve TKH+Q20 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. İndirgenmiş modele bakıldığında ise, Q grubunun TKH grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük ortaya koyduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla quercetin uygulanması ile travma sonrası süreçte antioksidan yolların devreye girmesi ile beraber miyokardiyal dejenerasyon düzeylerinde gerileme tespit edilmiş olup, bu durumun bir diğer bakış açısıyla değerlendirildiğinde, travmatik kardiyak hasarda gerileme tespit edildiğinin anlaşılması noktasında önem arz ettiği görülmektedir. Sonuç olarak bir kez daha quercetin kardiyak protektif etkisi ortaya çıkmaktadır.

İnflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin quercetin ile beraber yükseklik gösterdiği biyokimyasal parametreler incelenirken anlatılmış olup, bu yönüyle histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu sonuçları incelendiğinde,

TKH grubunda yüksek seviyede şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüş olup bu oran 10 mg quercetin uygulanan grupta çok düşük bir şiddetli infiltrasyon görülmesine ancak 20 mg ve 40 mg olarak uygulanan gruplarda ise şiddetli infiltrasyonun hiç görülmediği bir sonuç ortaya çıkarmıştır. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapıldığında, TKH grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Bu incelemede de görüldüğü üzere, quercetin daha yüksek dozda uygulaması sonucu inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha az şiddette olurken dozun azaltılması ile infiltrasyon düzeyinin daha da yükseldiği ve quercetin uygulanmayan grupta ise bu oranın şiddetli infiltrasyon lehine kayma gösterdiği tespit edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerle beraber değerlendirildiğinde, IL sitokinlerinin arttığı süreçte inflamatuvar hücre oranının quercetin dozu artışı ile gerilediği görülmüş olup, bu durumun IL-1 ve IL-33 ile inflamatuvar kaskadın devreye girmesini takip eden süreçte yolakların belirli bir denge sağlaması sonrası inflamatuvar hücre infiltrasyonunun baskılandığı ve bunun da onarım sürecinde ya da travmanın ilerlemesi sürecinde bir olumlu etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Benzer durum miyokardiyal ödem açısından da geçerli olmaktadır. Quercetin dozunun artırılması ile beraber daha az ödem görülürken, dozun düşürülmesi ile ödem şiddeti artarken, hiç quercetin uygulanmayan travma grubunda ise bu oran en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Gruplar arası kıyaslama noktasında ise TKH grubu ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Bu yönleriyle quercetin artan dozlarda travma sonrası miyokardiyal ödem açısından anlamlı bir koruma sağladığı saptandı.

Travma sonrası histopatolojik olarak vasküler konjesyonun incelenmiş olup burada, quercetin verilmeyen grubun tamamında şiddetli vasküler konjesyon görülmüştür. Bu oran quercetin 10 mg grubunda azalırken, 20 mg ve 40 mg gruplarında ise doza bağımlı bir şekilde az konjesyon görülecek şekilde gerilemektedir. Gruplar arası karşılaştırmada ise TKH ile TKH+Q20 ve TKH+Q40 grupları arasında quercetin artan dozlarda travmatik sürecin bir bulgusu olan vasküler konjesyonda gerileme sağladığı ve travmatik sürecin olumsuz etkilerini ortadan kaldırdığı saptanmıştır.

Yaptığımız travma sonrası TKH grubunda yine benzer şekilde quercetin verilen gruplara kıyasla daha fazla nekroz ortaya çıkmış olup, quercetin uygulanması ile gerileme gösterdiği tespit edilmiştir. Nekroz açısından incelemeye

genel olarak bakıldığında şiddetli nekrozun kıyaslanan gruplar arasında çok yüksek bir oranda seyir göstermediği ve genel manada çoğunluğun orta ve az nekroz gösteren gruplarda olduğu saptandı. İndirgenmiş model incelendiğinde ise Q grubundaki nekroz düzeyinin TKH grubu nekroz düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük ortaya koyduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak quercetin artan dozlarda nekroz açısından gerileme sağladığı tespit edildi.

Bütün bunların yukarıda da bahsedildiği üzere genel bir bakış açısı ile bakıldığında ve biyokimyasal parametreler ve onların yansımaları ile beraber değerlendirildiğinde quercetin kardiyoprotektif etkisinin görüldüğü ve doza bağımlı bir şekilde de bu etkinin daha da anlamlı bir koruma sağladığı görülmekte olup, daha ileri çalışmalarla hem bu durumun geniş çaplı denekler ile desteklenmesi hem de alternatif ya da yeni belirteçler eklenmesi suretiyle sonuçların anlamının daha da değer kazanacağını düşünmekteyiz.

Çalışma hazırlık sürecinde ve sonrasında yapılan literatür incelemeleri sonucunda, künt kardiyak yaralanmanın hem ciddi bir travmatik süreç olması sebebiyle olay yerinde hayatını kaybeden hastaların olması hem de tanısallık sürecinde ki birçok zorluklar ve bunların bütüncül değerlendirilmesi neticesinde raporlanma sıkıntısının olması durumu görülmüştü. Ancak bu klinik durumun deneysel açıdan da birçok eksik yönünün olduğu ve araştırmaya gebe yönünün aşikâr bir şekilde belirgin olduğunu tespit etmiştik. Bu yönleri düşünüldüğünde KKY'nin kazazedenin yaşamını hızlı bir şekilde kaybedebildiği ciddi bir klinik travmatik durum olduğu göz önüne alındığında ileri boyutlu birçok çalışmanın gerekliliği de ortaya çıkmaktadır. Yine mevcut kılavuzlarda da bu eksiklik göze çarpmakta olup kesinleşmiş bir yaklaşımı içermeyen daha çok hekim inisiyatifine bırakılmış olan klinik durumun ilerleyen yıllarda yapılacak olan çalışmalarla beraber daha da netlik kazanacağını düşünmekteyiz ve bunun bir yaklaşım olmaktan daha çok bir mecburiyet olduğu da aşikardır. Ne yazık ki hastaların birçoğunun olay yerinde yaşamını yitirdiğini bilmekle beraber, klinik raporlamanın zor bir durum olduğunu anlattığımız bu klinik sürecin insidansı ile ilgili bilgilerde bile ciddi bir çelişki mevcuttur. Bütün bunların yanında, bu travmanın daha çok multi-travma şeklinde ortaya çıktığı ve multi-travmanın olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılması ya da bir diğer yönüyle hafifletilmesi açısından gerekli olan önlemlerin alınması her şeyden önce ayrı bir ciddiyet arz etmektedir. İnsidansı tam net olmamakla beraber trafik kazaları ve motorlu araç kazaları ile başvuran ya da olay

yeri ex kabul edilen hasta profilleri göz önüne alındığında, araç içi sürücü ya da yolcuların emniyet kemerini takmalarının önemi belirgin olup yine önemi bugüne kadar kanıtlandığı için bir zorunluluk olan trafik kurallarına uyulmasının da bu travmaların önüne geçmekte önemli bir basamak olacağı kanısını korumaktayız. İlerleyen yıllarda bilimin daha da gelişmesi ile tanısal süreçteki zorlukların bulunacak belirli sistemler ya da parametreler ile daha kolay ve daha hızlı bir yol kat ettireceğini düşünmekteyiz.

Yine deney hayvanları ile ilgili literatür çalışmalarını incelediğimizde antioksidan süreçlerin devreye konulduğu, parametreler ve histoloji ile incelemelerin daha da derinleştirildiği multidisipliner bir yaklaşım göremediğimiz için bu çalışmamızın bilime katkı sağlamak açısından güzel bir sonuç ortaya koyacağını umut edip, sonuçlarının da antioksidan mekanizmaların önemini ve belki de ilerleyen zaman dilimlerinde bunların tedavi amaçlı kullanımlarının klinik uygulamalara girebileceği gerçekliği de bir kenarda durmaktadır. Bütün bunların ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ve gelişmelerin bu yönleriyle önem arz ettiğini vurgulamak istiyoruz.

Bu çalışmayı yaparken fark ettiğimiz, kurumsal manada şartlarımız dolayısıyla imkanlarımız ölçüsünde davrandığımız ya da tecrübe eksikliği nedeniyle ortaya çıkmış olabilecek birtakım eksiklerimizin de bulunduğunu belirtmek isteriz;

- Mevcut birçok çalışma yukarıda daha derin bahsettiğimiz üzere kardiyak enzimler üzerinden ilerleme göstermişti. Biz çalışmamızda temel manada antioksidan sürece odaklanmış olup, kardiyak enzim takibinin var olan kardiyak hasarın zaten bir göstergesi olacağını düşünüp çalışmaya dahil etmemiş bulunmaktayız. Ancak bir kolerasyon gösterip göstermediği noktasında bir bakış açısı da kazanamamış bulunmaktayız.
- Daha fazla denek kullanılması ile çalışmanın istatistiksel olarak daha anlamlı ve daha çeşitli bir sonuca varması ihtimali de mevcut olup, ileri çalışmalar ile bu durumun geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.
- Mevcut literatür de sıçanlarda EKG ve EKO ile değerlendirme yapıldığı görülmüş olup, çalışmayı yürüttüğümüz merkezde bu yönüyle bir imkân olmayıp, bunların temininin maddi yönden zorlu

bir süreç olduğu ve ekibimizde de sıçanların EKO ile değerlendirme açısından tecrübe eksikliği olduğu gerçeklikleri nedeniyle bu yönlerimizde zayıf kalmış olup ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmanın antioksidan diğer ajanlar ile daha da kuvvetlendirildiği ve parametrelerin birden çok kez farklı zamanlarda ölçüldüğü, oral ajanların da sürece dahil edildiği ileri çalışmalar ile desteklenmesi ve geliştirilmesi gerektiğini görmekteyiz ve bu çalışmaların bilime katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamızda travmatik kardiyak hasar meydana getirip antioksidan bir molekül olan quercetin ile desteklediğimiz sıçanlarda oksidatif stresin baskılandığı ve bu sürecin sıçan kardiyak dokusunda olumlu etkilerinin hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak görüldüğü bir sonuç ortaya çıkmış olup maddeler halinde sonuç ve önerilerimizi aşağıda sıraladık;

- Quercetinin antioksidan olumlu etkileri sıçan kardiyak dokusunda belirgin bir şekilde hem histopatolojik hem de biyokimyasal parametreler ile desteklenerek tespit edilmiştir.
- Antioksidan ajan verilmesi (quercetin) ve bu ajanın antioksidan enzimler (GPx, SOD) ile veriminin ve işlevselliğinin değerlendirilmesi, oksidatif yıkımın markerı (MDA) ile bu sürecin bir nevi yeniden desteklenmesi ve daha netlik kazanmasının yanı sıra histolojik olarak da inceleme yapılması ve sonuçların destekleyici bir şekilde olması, bunların yanında ayrıca inflamatuvar belirteçlerinde (IL-1, IL-33) çalışılması ile ayrı alanların da incelendiği ve sonuçların antioksidan mekanizmanın kardiyak doku üzerine olumlu etkilerinin görülmesi şeklinde neticelendiği bir çalışma olarak rapor edilmiştir.
- Quercetinin kardiyak koruyucu olarak olumlu etkisinin artan dozlarda daha da belirginleştiği çalışmada rapor edilmiştir.
- Seri kardiyak enzim takibi, EKG ve EKO ile destek verilmesi, daha fazla denek kullanılması, oral ajan kullanımının yeniden değerlendirilmesi ve daha fazla inflamatuvar belirteçlerin ve bunları destekleyecek başka parametreler ile daha ileri çalışmalara ya da alternatif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Mevcut literatür taramalarında bu travmatik süreç ile ilgili yeterli araştırmanın olmadığı ve rapor edilen mevcut klinik bilgileri ya da çalışmaların yeterli bir yaklaşım sağlamaya elverişli olmadığı gibi, kılavuz bilgileri ve yönergelerin de yeterli seviyede ya da tam kabul görmediği görülmektedir. Ciddi bir travma olan ve ölümcül seyredebilen bu sürecin daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

- Raporlanma, kılavuz ve literatür bilgilerinin bu denli netlik kazanmadığı ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ortada olan travmatik bu sürecin bir parçası olarak, yeni bir yaklaşım kazandırma açısından elde ettiğimiz verilerin olumlu sonuçlarının ileri çalışmalar ile beraber klinik açıdan farklı bir yaklaşım ortaya koyabileceği kanısını, quercetin ile oluşturduğumuz antioksidan sürecin olumlu etkilerini hem biyokimyasal hem de histoloji açıdan gördüğümüz için, belirtmek ve rapor etmek istedik.
- Sadece kardiyak protektif etkilerine odaklandığımız quercetin ile ilgili birçok çalışma mevcut olup, travmatik diğer süreçlerde de kullanılabileceği ve bu durumun klinik yaklaşıma zaman içinde girebileceği ve bunun için de çoklu çalışmaların ortaya konulması gerektiği ancak birçok alanda umut verici çalışmaların devam ettiği ve yine birçok alanda ilerleyen yıllarda uygulamaya girebileceği görülmüş olup, çalışmamızın da bu yönüyle bir başka anlam ifade ettiği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Warrington SJ, Mahajan K. Cardiac trauma. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
2. Dokoupil M, Marecová K, Uvíra M, Joukal M, Mrázková E, Chmelová J, et al. Fatal delayed hemopericardium and hemothorax following blunt chest trauma. *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2019;15:272-5.
3. Singh S, Heard M, Pester J. Blunt Cardiac Injury.[Updated 2021 Sep 20]. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
4. Huis MA, Craft CA, Hood RE. Blunt cardiac trauma review. *Cardiology Clinics*. 2018;36(1):183-91.
5. Yousef R, Carr JA. Blunt cardiac trauma: a review of the current knowledge and management. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;98(3):1134-40.
6. Leite L, Gonçalves L, Vieira DN. Cardiac injuries caused by trauma: Review and case reports. *Journal of forensic and legal medicine*. 2017;52:30-4.
7. Schultz JM, Trunkey DD. Blunt cardiac injury. *Critical care clinics*. 2004;20(1):57-70.
8. Bahar A, Nouri M, Alizadeh L, Namvar F, Asadi M. Estimated incidence of cardiac contusion using transthoracic echocardiography in patients suffering from severe blunt trauma to the chest. *Acta Chirurgica Belgica*. 2014;114(2):105-9.
9. Bertinchant J-P, Polge A, Mohty D, Nguyen-Ngoc-Lam R, Estorc J, Cohendy R, et al. Evaluation of incidence, clinical significance, and prognostic value of circulating cardiac troponin I and T elevation in hemodynamically stable patients with suspected myocardial contusion after blunt chest trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2000;48(5):924-31.
10. GAO J, KONG L, LI H, DU D, LI C, YANG J, et al. Blunt cardiac injury: experience in 43 cases treated operatively. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019:541-5.
11. Clancy K, Velopulos C, Bilaniuk JW, Collier B, Crowley W, Kurek S, et al. Screening for blunt cardiac injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(5):S301-S6.
12. Heidelberg L, Uhlich R, Bosarge P, Kerby J, Hu P. The depth of sternal fracture displacement is not associated with blunt cardiac injury. *Journal of Surgical Research*. 2019;235:322-8.
13. Berk WA. ECG findings in nonpenetrating chest trauma: a review. *The Journal of emergency medicine*. 1987;5(3):209-15.
14. TENZER ML. The spectrum of myocardial contusion: a review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1985;25(7):620-7.
15. Hammer MM, Raptis DA, Cummings KW, Mellnick VM, Bhalla S, Schuerer DJ, et al. Imaging in blunt cardiac injury: computed tomographic findings in cardiac contusion and associated injuries. *Injury*. 2016;47(5):1025-30.
16. Dancer SC, Le Roux C, Fosgate GT, Kirberger RM. Radiography is less sensitive relative to CT for detecting thoracic radiographic changes in dogs affected by blunt trauma secondary to a motor vehicle accident. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2019;60(6):648-58.
17. Kettunen P, Nieminen M. Creatine kinase MB and M-mode echocardiographic changes in cardiac contusion. *Annals of Clinical Research*. 1985;17(6):292-8.
18. Rosenbaum R, Johnston G. Posttraumatic cardiac dysfunction: assessment with radionuclide ventriculography. *Radiology*. 1986;160(1):91-4.
19. Nagy KK, Krosner SM, Roberts RR, Joseph KT, Smith RF, Barrett J. Determining which patients require evaluation for blunt cardiac injury following blunt chest trauma. *World journal of surgery*. 2001;25:108-11.
20. Joseph B, Jokar TO, Khalil M, Haider AA, Kulvatunyou N, Zangbar B, et al. Identifying the broken heart: predictors of mortality and morbidity in suspected blunt cardiac injury. *The American Journal of Surgery*. 2016;211(6):982-8.
21. Gao J-M, Li H, Wei G-B, Liu C-P, Du D-Y, Kong L-W, et al. Blunt cardiac injury: a single-center 15-year experience. *The American Surgeon*. 2020;86(4):354-61.
22. Kato K, Mashiko K, Kushimoto S, Olsuka T. Blunt traumatic rupture of the heart: An experience in Tokyo. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1993;35(1):164.
23. PARMLEY LF, MANION WC, MATTINGLY TW. Nonpenetrating traumatic injury of the heart. *Circulation*. 1958;18(3):371-96.

24. de la Vega MR, Dodson M, Gross C, Mansour HM, Lantz RC, Chapman E, et al. Role of Nrf2 and autophagy in acute lung injury. *Current pharmacology reports*. 2016;2:91-101.
25. HC NTSPH, CB YCP. Increased protein stability as a mechanism that enhances Nrf2-mediated transcriptional activation of the antioxidant response element. Degradation of Nrf2 by the 26 S proteasome *J Biol Chem* 278:4536-41 2003. 344.
26. Nguyen T, Sherratt PJ, Huang HC, Yang CS, and Pickett CB. Increased protein stability as a mechanism that enhances Nrf2-mediated transcriptional activation of the antioxidant response element. Degradation of Nrf2 by the 26 S proteasome. *J Biol Chem*. 2003;278:4536-41.
27. Mahmoud MF, Hassan NA, El Bassossy HM, Fahmy A. Quercetin protects against diabetes-induced exaggerated vasoconstriction in rats: effect on low grade inflammation. *PloS one*. 2013;8(5):e63784.
28. Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, Morris ME. Quercetin pharmacokinetics in humans. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2008;29(4):205-17.
29. Liu H, Guo X, Chu Y, Lu S. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats. *Gene*. 2014;545(1):149-55.
30. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacological Reports*. 2009;61(1):67-75.
31. Yousefi B, Samadi N, Ahmadi Y. Akt and p53R2, partners that dictate the progression and invasiveness of cancer. *DNA repair*. 2014;22:24-9.
32. Montazami N, Kheirandish M, Majidi J, Yousefi M, Yousefi B, Mohamadnejad L, et al. siRNA-mediated silencing of MDR1 reverses the resistance to oxaliplatin in SW480/OxR colon cancer cells. *Cellular and Molecular Biology*. 2015;61(2):98-103.
33. Li X, Wang H, Gao Y, Li L, Tang C, Wen G, et al. Protective effects of quercetin on mitochondrial biogenesis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 signaling pathway. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164237.
34. Asensio JA, Petrone P, Pereira B, Peña D, Prichayudh S, Tsunoyama T, et al. Penetrating cardiac injuries: a historic perspective and fascinating trip through time. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(3):462-72.
35. Sinan D, RAY M, Gustavo ROLDAN M, Rattaplee P, Eric KUNCIR M. Penetrating cardiac injuries. Complex injuries and difficult challenges. *Ulus Travma Derg*. 2003;9(1):1-16.
36. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes. 1930.
37. Beck CS. Wounds of the heart: the technic of suture. *Archives of Surgery*. 1926;13(2):205-27.
38. Adams F. The Genuine Works of Hippocrates, Vol. 2. New York: William Wood. 1886:293.
39. Paré A. Apologie and Treatise. Keynes G, ed. Chicago: University of Chicago Press; 1952.
40. Paré A. The Case Reports and Autopsy Records of Ambroise Paré: Translated from JP Malgaigne's "Oeuvres Completes D'Ambroise Paré": Thomas; 1960.
41. ab Aquadependente F. Opera chirurgica, ch 21. Patavii, 1666, p 144. As quoted by Beck CS. Wounds of the heart. *Arch Surg*. 1926;13:205-27.
42. Hollerius J. Communis aphorismi allegati. Quoted from Fischer G: Die Wunden des Herzeus und des Herzbeutels. *Arch Klin Chir* 1868; 9; 571. As quoted by Beck CS. Wounds of the heart. *Arch Surg*. 1926;13:205-27.
43. de Senac M. Traité de la structure du coeur: de son action, et de ses maladies: Chez Jacques Vincent; 1749.
44. Morgagni J. De Sedibus et causis Morborum, Lipsiae sumptibus Leopoldi Vossii, 1829. As quoted by Beck CS. Wounds of the Heart. The Technic of suture. *Arch Surg*. 1926;13:205-27.
45. Larrey D. New surgical procedure to open the pericardium in case of fluid in its cavity. *Clin chir*. 1829;2:303-7.
46. Jobert J. Reflexions sur les places penetrantes du coeur. *Arch Gen Med*. 1839;6:1.
47. Fischer G. Die wunden des herzens und des hertzbeutels. *Arch Klin Chir*. 1968;9:571.
48. Billroth T. Offenes schreiben and herr der wittelshofer uver dic crste mil gustingen susgange ausgefuhrte pylorctomic. *Wiener Med Wochensch*. 1881;31:161.
49. Roberts JB. The surgery of the pericardium. *Ann Anat Surg*. 1881;4:247.
50. Block M. Verhandlung der Deutschen Gessellshof fur Chirurgie. Elfren Congress, Berlin, 1882; part I: 108. As quoted by Beck CS Wounds of the heart. *Arch Surg*. 1926;13:205-27.
51. Del Vecchio S. Sutura del cuore. *Riforma med*. 1895;11(38):205-27.
52. Cappelen A. Vulnus cordis: sutur af hjertet. *Norsk Mag Laegevidensk*. 1896;11:285.
53. Rehn L. Ueber penetrierende herzwunden und herznaht. *Arch Klin Chir*. 1897;55:315-29.

53. Duval P. Le incision median thoraco-laparotomie. Bull Mem Soc Chir Paris. 1907;33:15.
54. Peck CH. XI. The operative treatment of heart wounds: report of a case of wound of the right auricle; suture; recovery. Tabulation of 158 cases of sutured heart wounds. Annals of Surgery. 1909;50(1):100.
55. Hill LL. A report of a case of successful suturing of the heart, and table of thirty-seven other cases of suturing by different operators with various terminations, and the conclusions drawn. Medical Record (1866-1922). 1902;62(22):846.
56. Spangaro S. Sulla tecnica da seguire negli interventi chirurgici per ferite del cuore e su di un nuovo processo di toracotomia. Clin Chir. 1906;14:227.
57. Sauerbruch F. Uber die Verwendbarkeit der pneumatischen Kammer fur die Herzschirurgie. Central Chir. 1907;34:44.
58. Ballance CA. The Bradshaw lecture on the surgery of the heart: Macmillan; 1920.
59. Pugh WS. War medicine: a symposium. 1942.
60. Griswold A. Penetrating wounds of the heart and pericardium. Surg Gynecol Obstet. 1942;74:406-18.
61. Blalock A. A consideration of the nonoperative treatment of cardiac tamponade resulting from wounds of the heart. Surgery. 1943;14:157-62.
62. Aviado JR DM, Schmidt CF. Reflexes from stretch receptors in blood vessels, heart and lungs. Physiological Reviews. 1955;35(2):247-300.
63. Marcolini EG, Keegan J. Blunt cardiac injury. Emergency Medicine Clinics. 2015;33(3):519-27.
64. Singh S, Heard M, Pester JM, Angus LD. Blunt cardiac injury. 2018.
65. Chen X, Miao Q, Yu Y, Zhang F, Sun L, Meng Y, et al. Blunt Trauma–Induced Pericardial Tamponade After Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. The Annals of Thoracic Surgery. 2019;107(6):e381-e3.
66. Šimek M, Konečný J, Hájek R, Čížmář I, Kutěj V, Lonský V. Penetrating Injuries of the Heart and Great Vessels-Fifteen Years of Experience of the Cardiac Surgery Service as a Part of the Major Trauma Centre. Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca. 2018;85(2):144-8.
67. Martin M, Mullenix P, Rhee P, Belzberg H, Demetriades D, Salim A. Troponin increases in the critically injured patient: mechanical trauma or physiologic stress? Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2005;59(5):1086-91.
68. Roy-Shapira A, Levi I, Khoda J. Sternal fractures: a red flag or a red herring? Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 1994;37(1):59-61.
69. Pasquale MD, Nagy K, Clarke J. Practice management guidelines for screening of blunt cardiac injury. J Trauma. 1998;44(6):941-57.
70. Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, Ball CG, Kozar R, Alam HB, et al. Trauma: McGraw-Hill Medical New York; 2008.
71. Hwang NC, Ooi PJLL. Acute surgical management: World Scientific; 2004.
72. Chih HN, Ooi LL. Acute surgical management. Copyright by World Scientific Publishing Co Pte Ltd. 2004.
73. Turan AA, Karayel FA, Akyildiz E, Pakis I, Uzun I, Gurpinar K, et al. Cardiac injuries caused by blunt trauma: an autopsy based assessment of the injury pattern. Journal of forensic sciences. 2010;55(1):82-4.
74. Turk EE, Tsang Y-W, Champaneri A, Pueschel K, Byard RW. Cardiac injuries in car occupants in fatal motor vehicle collisions—an autopsy-based study. Journal of forensic and legal medicine. 2010;17(6):339-43.
75. Vargas-Barrón J, Roldán FJ, Romero-Cárdenas Á, Molina-Carrión M, Vázquez-Antona CA, Zabalgoitia M, et al. Dissecting intramyocardial hematoma: clinical presentation, pathophysiology, outcomes and delineation by echocardiography. Echocardiography. 2009;26(3):254-61.
76. Julie Ottosen MD WAG, MD, PhD, . <https://www.aast.org/resources-detail/blunt-cardiac-injury> 2012 [
77. Hadjizacharia P, O'Keeffe T, Brown CV, Inaba K, Salim A, Chan LS, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for atrial arrhythmias in trauma patients. The American Surgeon. 2011;77(5):634-9.
78. Ismailov RM. Trauma associated with cardiac conduction abnormalities: population-based perspective, mechanism and review of literature. European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2010;36:227-32.
79. Ismailov R, Ness R, Redmond C, Talbott E, Weiss H. Trauma Associated with Cardiac Arrhythmias: Results From a Large Matched Case-Control Study. Oxford University Press; 2006.

80. Patel KM, Kumar NS, Desai RG, Mitrev L, Trivedi K, Krishnan S. Blunt trauma to the heart: a review of pathophysiology and current management. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2022;36(8):2707-18.
81. Maron BJ, Estes III NM. Commotio cordis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(10):917-27.
82. Maron BJ, Poliac LC, Kaplan JA, Mueller FO. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(6):337-42.
83. Maron BJ, Link MS. Don't forget commotio cordis. Elsevier; 2021. p. 134-5.
84. Alsheikh-Ali AA, Madias C, Supran S, Link MS. Marked variability in susceptibility to ventricular fibrillation in an experimental commotio cordis model. *Circulation*. 2010;122(24):2499-504.
85. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Garberich RF, Estes III NM, Link MS. Increasing survival rate from commotio cordis. *Heart Rhythm*. 2013;10(2):219-23.
86. Fadel R, El-Menyar A, ElKafrawy S, Gad MG. Traumatic blunt cardiac injuries: an updated narrative review. *International journal of critical illness and injury science*. 2019;9(3):113.
87. Clark DE, Wiles CS, Lim MK, Dunham CM, Rodriguez A. Traumatic rupture of the pericardium. *Surgery*. 1983;93(4):495-503.
88. Wielenberg AJ, Demos TC, Luchette FA, Bova D. Cardiac herniation due to blunt trauma: early diagnosis facilitated by CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;187(2):W239-W40.
89. Neto J, Figueredo A, Fontes B, Poggetti R, Birolini D. Cardiac herniation mimics cardiac tamponade in blunt trauma. Must early resuscitative thoracotomy be done? *International surgery*. 2001;86(1):72-5.
90. Sherren PB, Galloway R, Healy M. Blunt traumatic pericardial rupture and cardiac herniation with a penetrating twist: two case reports. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2009;17(1):1-7.
91. Verma N, Robinson JD, Gunn ML. Pericardial rupture and cardiac herniation in blunt trauma. *Radiology case reports*. 2018;13(3):573-5.
92. Baldwin D, Chow K, Mashbari H, Omi E, Lee J. Case reports of atrial and pericardial rupture from blunt cardiac trauma. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2018;13(1):1-4.
93. Krasna MJ, Flancbaum L, editors. Blunt cardiac trauma: clinical manifestations and management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*; 1992: Elsevier.
94. Akcay A, Akyildiz E, Uzün I, KIR MZ. Cardiac injuries caused by blunt trauma: an autopsy based assessment of the injury pattern. *J Forensic Sci*. 2009;55(1).
95. Teixeira PG, Inaba K, Oncel D, DuBose J, Chan L, Rhee P, et al. Blunt cardiac rupture: a 5-year NTDB analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;67(4):788-91.
96. Bansal M, Maraj S, Chewaproug D, Amanullah A. Myocardial contusion injury: redefining the diagnostic algorithm. *Emergency medicine journal*. 2005;22(7):465-9.
97. Menaker J, Tesoriero RB, Hyder M, Sikorski R, Scalea TM. Traumatic atrial septal defect and papillary muscle rupture requiring mitral valve replacement after blunt injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;67(5):1126.
98. Pasquier M, Sierro C, Yersin B, Delay D, Carron P-N. Traumatic mitral valve injury after blunt chest trauma: a case report and review of the literature. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2010;68(1):243-6.
99. Avegliano G, Corneli M, Conde D, Ronderos R. Traumatic rupture of the tricuspid valve and multi-modality imaging. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2014;4(5):401.
100. Kim J, Lee M, Lee JY, Lee JY, Choi KH, Lim SH, et al. Traumatic tricuspid valve detachment from annulus diagnosed on 3-D transesophageal echocardiography. *Circulation Journal*. 2014;78(1):259-61.
101. Bateson B, Ham III PB, Patel V, Shah R. Delayed presentation of traumatic tricuspid valve injury during index hospitalization. *The American Surgeon*. 2018;84(2):67-9.
102. Hill GE, Thorsen TN, Goelz AP, Miller RE, Almassi GH, Pagel PS. A rare consequence of remote blunt chest trauma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33(10):2875-81.
103. Longfellow E, Aberle C, Lamelas J, Fabbro M, Johnson E, Yu S, et al. Traumatic Injury of the Tricuspid Valve—Navigating the Challenges in Diagnosis and Management. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2022;36(3):906-14.

104. van Son JA, Danielson GK, Schaff HV, Miller Jr FA. Traumatic tricuspid valve insufficiency: experience in thirteen patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1994;108(5):893-8.
105. Baum V. Anesthetic complications during emergency noncardiac surgery in patients with documented cardiac contusions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1991;5(1):57-60.
106. El-Menyar A, Al Thani H, Zarour A, Latifi R. Understanding traumatic blunt cardiac injury. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2012;15(4):287-95.
107. Harling L, Ashrafian H, Casula RP, Athanasiou T. Late surgical repair of a traumatic ventricular septal defect. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2014;9(1):1-6.
108. Yun JH, Byun JH, Kim SH, Moon SH, Park HO, Hwang SW, et al. Blunt traumatic cardiac rupture: single-institution experiences over 14 years. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;49(6):435.
109. Hazeleger R, van der Wieken R, Slagboom T, Landsaat P. Coronary dissection and occlusion due to sports injury. *Circulation*. 2001;103(8):1174-5.
110. Oghlakian G, Maldjian P, Kaluski E, Saric M. Acute myocardial infarction due to left anterior descending coronary artery dissection after blunt chest trauma. *Emergency radiology*. 2010;17:149-51.
111. Christensen MD, Nielsen PE, Sleight P. Prior blunt chest trauma may be a cause of single vessel coronary disease; hypothesis and review. *International journal of cardiology*. 2006;108(1):1-5.
112. James MM, Verhofste M, Franklin C, Beilman G, Goldman C. Dissection of the left main coronary artery after blunt thoracic trauma: Case report and literature. 2010.
113. Lin Y-L, Yu C-H. Acute myocardial infarction caused by coronary artery dissection after a blunt chest trauma. *Internal medicine*. 2011;50(18):1969-71.
114. Namai A, Sakurai M, Fujiwara H. Five cases of blunt traumatic cardiac rupture: success and failure in surgical management. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;55:200-4.
115. Wang M, Scott SR, Koniaris LG, Zimmers TA. Pathological responses of cardiac mitochondria to burn trauma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6655.
116. Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, Dettmeyer R. Sudden cardiac death—update. *International Journal of Legal Medicine*. 2021;135:483-95.
117. Aljakna A, Fracasso T, Sabatasso S. Molecular tissue changes in early myocardial ischemia: from pathophysiology to the identification of new diagnostic markers. *International journal of legal medicine*. 2018;132:425-38.
118. Scholl K, Huhn R, Ritz-Timme S, Mayer F. The impact of sex and myocardial ischemic preconditioning on immunohistochemical markers of acute myocardial infarction. *International Journal of Legal Medicine*. 2019;133:529-38.
119. Tousson E, Hafez E, Zaki S, Gad A. The cardioprotective effects of L-carnitine on rat cardiac injury, apoptosis, and oxidative stress caused by amethopterin. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23:20600-8.
120. Elma B, Mammadov R, Süleyman H, Gündoğdu B, Yurt Ş, Bilgin Y, et al. The effect of rutin on experimentally induced acute heart contusion in rats: Biochemical and histopathological evaluation. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2022;28(8):1073-81.
121. Bellister SA, Dennis BM, Guillamondegui OD. Blunt and penetrating cardiac trauma. *Surgical Clinics*. 2017;97(5):1065-76.
122. Tintinalli JE. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 8th Edition 2021.
123. Pasquale M, Fabian TC. Practice management guidelines for trauma from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998;44(6):941-56.
124. Salim A, Velmahos GC, Jindal A, Chan L, Vassiliu P, Belzberg H, et al. Clinically significant blunt cardiac trauma: role of serum troponin levels combined with electrocardiographic findings. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2001;50(2):237-43.
125. Sybrandy K, Cramer M, Burgersdijk C. Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. *Heart*. 2003;89(5):485-9.
126. Velmahos GC, Tatevossian R, Demetriades D. The “seat belt mark” sign: a call for increased vigilance among physicians treating victims of motor vehicle accidents. *The American Surgeon*. 1999;65(2):181-5.

127. Emet M, Akoz A, Aslan S, Saritas A, Cakir Z, Acemoglu H. Assessment of cardiac injury in patients with blunt chest trauma. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2010;36:441-7.
128. Türk EE, Tsokos M. Blunt cardiac trauma caused by fatal falls from height: an autopsy-based assessment of the injury pattern. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2004;57(2):301-4.
129. Richardson JD, McELVEIN RB, Trinkle JK. First rib fracture: a hallmark of severe trauma. *Annals of surgery*. 1975;181(3):251.
130. Sammy IA, Chatha H, Lecky F, Bouamra O, Fragoso-Iñiguez M, Sattout A, et al. Are first rib fractures a marker for other life-threatening injuries in patients with major trauma? A cohort study of patients on the UK Trauma Audit and Research Network database. *Emergency medicine journal*. 2017;34(4):205-11.
131. Shenoy KS, Jeevanavar SS, Baindoor P, Shetty S. Fatal blunt cardiac injury: are there any subtle indicators? *Case Reports*. 2014;2014:bcr2013203149.
132. Hanschen M, Kanz K-G, Kirchhoff C, Khalil PN, Wierer M, Van Griensven M, et al. Blunt cardiac injury in the severely injured—a retrospective multicentre study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131362.
133. Garcia-Fernandez MA, Lopez-Perez JM, Pérez-Castellano N, Quero LF, Virgós-Lamela A, Otero-Ferreiro A, et al. Role of transesophageal echocardiography in the assessment of patients with blunt chest trauma: correlation of echocardiographic findings with the electrocardiogram and creatine kinase monoclonal antibody measurements. *American Heart Journal*. 1998;135(3):476-81.
134. Velmahos GC, Karaiskakis M, Salim A, Toutouzas KG, Murray J, Asensio J, et al. Normal electrocardiography and serum troponin I levels preclude the presence of clinically significant blunt cardiac injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2003;54(1):45-51.
135. Adams III JE, Dávila-Román VG, Bessey PQ, Blake DP, Ladenson JH, Jaffe AS. Improved detection of cardiac confusion with cardiac troponin I. *American Heart Journal*. 1996;131(2):308-12.
136. Rajan GP, Zellweger R. Cardiac troponin I as a predictor of arrhythmia and ventricular dysfunction in trauma patients with myocardial contusion. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2004;57(4):801-8.
137. Collins JN, Cole FJ, Weireter LJ, Riblet JL, Britt L. The usefulness of serum troponin levels in evaluating cardiac injury. *The American surgeon*. 2001;67(9):821-6.
138. Fulda GJ, Giberson F, Hailstone D, Law A, Stillabower M. An evaluation of serum troponin T and signal-averaged electrocardiography in predicting electrocardiographic abnormalities after blunt chest trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1997;43(2):304-12.
139. Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste MJ, Zimmerman KW, ten Duis HJ. Troponin I, troponin T, CKMB-activity and CKMB-mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clinica chimica acta*. 1998;272(2):171-81.
140. Shoar S, Hosseini FS, Naderan M, Khavandi S, Tabibzadeh E, Khavandi S, et al. Cardiac injury following blunt chest trauma: diagnosis, management, and uncertainty. *International journal of burns and trauma*. 2021;11(2):80.
141. Keskpaik T, Starkopf J, Kirsimägi Ü, Mihnoviř V, Lomp A, Raamat E-M, et al. The role of elevated high-sensitivity cardiac troponin on outcomes following severe blunt chest trauma. *Injury*. 2020;51(5):1177-82.
142. Pfortmueller CA, Lindner G, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK. Diagnostic significance of high sensitivity troponin in diagnosis of blunt cardiac injury. *Intensive care medicine*. 2014;40:623-4.
143. Barrios Jr C, Pham J, Malinoski D, Dolich M, Lekawa M, Cinat M. Ability of a chest X-ray and an abdominal computed tomography scan to identify traumatic thoracic injury. *The American journal of surgery*. 2010;200(6):741-5.
144. Holscher CM, Faulk LW, Moore EE, Burlew CC, Moore HB, Stewart CL, et al. Chest computed tomography imaging for blunt pediatric trauma: not worth the radiation risk. *Journal of surgical research*. 2013;184(1):352-7.
145. Choi J, Forrester JD, Spain DA. Necessity of routine chest radiograph in blunt trauma resuscitation: time to evaluate dogma with evidence. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020;89(3):e69-e70.
146. Helling TS, Duke P, Beggs CW, Crouse LJ. A PROSPECTIVE EVALUATION OF 68 PATIENTS SUFFERING BLUNT CHEST TRAUMA FOR EVIDENCE OF CARDIAC INJURY. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1988;28(7):1088.

147. Karalis DG, Victor MF, Davis GA, McAllister M, Covalesky VA, Ross Jr JJ, et al. The role of echocardiography in blunt chest trauma: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *The Journal of trauma*. 1994;36(1):53-8.
148. ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, International ATLS working group: Advanced trauma life support (ATLS®): the tenth edition. *J Trauma Acute Care Surg* 2018.
149. Bock JS, Benitez RM. Blunt cardiac injury. *Cardiology clinics*. 2012;30(4):545-55.
150. Ali H, Furlanello F, Lupo P, Foresti S, De Ambroggi G, Epicoco G, et al. Clinical and electrocardiographic features of complete heart block after blunt cardiac injury: A systematic review of the literature. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):1561-9.
151. Baxi AJ, Restrepo C, Mumbower A, McCarthy M, Rashmi K. Cardiac injuries: a review of multidetector computed tomography findings. *Trauma Monthly*. 2015;20(4).
152. Terry NL, Watts Jr JR, Sonavane SK, Beasley TM, Munden R, Nath PH, et al. Improved identification of sternal injuries with multidetector computed tomography (MDCT): sagittal reconstructions. *Clinical Imaging*. 2016;40(4):739-44.
153. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang H-J, Bluemke DA, et al. Adenosine stress 64-and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(3):174-82.
154. Kaewlai R, Avery LL, Asrani AV, Novelline RA. Multidetector CT of blunt thoracic trauma. *Radiographics*. 2008;28(6):1555-70.
155. Restrepo CS, Gutierrez FR, Marmol-Velez JA, Ocazonez D, Martinez-Jimenez S. Imaging patients with cardiac trauma. *Radiographics*. 2012;32(3):633-49.
156. Vignon P, Boncoeur M-P, François B, Rambaud G, Maubon A, Gastinne H. Comparison of multiplane transesophageal echocardiography and contrast-enhanced helical CT in the diagnosis of blunt traumatic cardiovascular injuries. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;94(4):615-22.
157. Nabeel M, Williams KA. A broken heart: right ventricular rupture after blunt cardiac injury. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2013;7(2):133-5.
158. Park MR, Min MK, Ryu JH, Lee DS, Lee KH. Extension of a coronary intramural hematoma after blunt chest trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018;24(1):78-81.
159. SADR AMA, Amiri E, Pouraliakbar H, Heidarali M. LEFT ANTERIOR DESCENDING CORONARY ARTERY DISSECTION AFTER BLUNT CHEST TRAUMA (CASE REPORT). 2014.
160. Vasileiou G, Qian S, Al-Ghamdi H, Pace D, Rattan R, Mulder M, et al. Blunt trauma: what is behind the widened mediastinum on chest X-ray (CXR)? *Journal of Surgical Research*. 2019;243:23-6.
161. Ugalde IT, Prater S, Cardenas-Turanzas M, Sanghani N, Mendez D, Peacock J, et al. Chest x-ray vs. computed tomography of the chest in pediatric blunt trauma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2021;56(5):1039-46.
162. Bayer MJ, Burdick D. Diagnosis of myocardial contusion in blunt chest trauma. *Journal of the American College of Emergency Physicians*. 1977;6(6):238-42.
163. Burrell AJ, Kaye DM, Fitzgerald MC, Cooper DJ, Hare JL, Costello BT, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in suspected blunt cardiac injury: a prospective, pilot, cohort study. *Injury*. 2017;48(5):1013-9.
164. Rozycki GS, Ballard RB, Feliciano DV, Schmidt JA, Pennington SD. Surgeon-performed ultrasound for the assessment of truncal injuries: lessons learned from 1540 patients. *Annals of surgery*. 1998;228(4):557.
165. Rozycki GS, Ochsner MG, Jaffin JH, Champion HR. Prospective evaluation of surgeons' use of ultrasound in the evaluation of trauma patients. *The Journal of trauma*. 1993;34(4):516-26; discussion 26.
166. Manasia AR, Nagaraj HM, Kodali RB, Croft LB, Oropello JM, Kohli-Seth R, et al. Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography performed by noncardiologist intensivists using a small hand-carried device (SonoHeart) in critically ill patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2005;19(2):155-9.
167. Shimbo M, Watanabe H, Watanabe K, Yamaura G, Ito H. Blunt traumatic rupture of the right ventricle: visualization of spurting blood using transthoracic echocardiography. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2016;17(11):1258-.

168. Smith MD, Cassidy JM, Souther S, Morris EJ, Sapin PM, Johnson SB, et al. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of traumatic rupture of the aorta. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(6):356-62.
169. Qamar SR, Wu Y, Nicolaou S, Murray N. State of the art imaging review of blunt and penetrating cardiac trauma. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2020;71(3):301-12.
170. Benjamin E, Cho J, Recinos G, Dilektasli E, Lam L, Brunner J, et al. Negative computed tomography can safely rule out clinically significant intra-abdominal injury in the asymptomatic patient after blunt trauma: Prospective evaluation of 1193 patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2018;84(1):128-32.
171. Teixeira PG, Georgiou C, Inaba K, DuBose J, Plurad D, Chan LS, et al. Blunt cardiac trauma: lessons learned from the medical examiner. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;67(6):1259-64.
172. Huang J-F, Hsieh F-J, Fu C-Y, Liao C-H. Non-operative management is feasible for selected blunt trauma patients with pericardial effusion. *Injury*. 2018;49(1):20-6.
173. Thorson CM, Namias N, Proctor KG. Re: Does hemopericardium after chest trauma mandate sternotomy? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(1):291-2.
174. Witt CE, Linnau KF, Maier RV, Rivara FP, Vavilala MS, Bulger EM, et al. Management of pericardial fluid in blunt trauma: Variability in practice and predictors of operative outcome in patients with computed tomography evidence of pericardial fluid. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2017;82(4):733.
175. Tanizaki S, Nishida S, Maeda S, Ishida H. Non-surgical management in hemodynamically unstable blunt traumatic pericardial effusion: A feasible option for treatment. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(9):1655-8.
176. Mishra B, Gupta A, Sagar S, Singhal M, Kumar S. Traumatic cardiac injury: experience from a level-1 trauma centre. *Chinese journal of traumatology*. 2016;19(6):333-6.
177. Mikaszewska-Sokolewicz M, Zatorski P, Łazowski T, Jankowski K, Piotrowski M. Multiple organ failure after a fall from heights complicated by cardiac rupture and subacute cardiac tamponade. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2019;44(3):173-7.
178. Moore HB, Moore EE, Burlew CC, Biffl WL, Pieracci FM, Barnett CC, et al. Establishing benchmarks for resuscitation of traumatic circulatory arrest: success-to-rescue and survival among 1,708 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;223(1):42-50.
179. Rhee PM, Acosta J, Bridgeman A, Wang D, Jordan M, Rich N. Survival after emergency department thoracotomy: review of published data from the past 25 years. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;190(3):288-98.
180. Ueda S, Ito Y, Konnai T, Suzuki S, Isogami K. Delayed cardiac rupture occurring two months after blunt chest trauma. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;59:45-7.
181. Tang AL, Inaba K, Branco BC, Oliver M, Bukur M, Salim A, et al. Postdischarge complications after penetrating cardiac injury: a survivable injury with a high postdischarge complication rate. *Archives of Surgery*. 2011;146(9):1061-6.
182. Mori F, Zuppiroli A, Ognibene A, Favilli S, Galeota G, Peris A, et al. Cardiac contusion in blunt chest trauma: a combined study of transesophageal echocardiography and cardiac troponin I determination. *Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2001;2(3):222-7.
183. Bischoff SC. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2008;11(6):733-40.
184. Dueñas M, González-Manzano S, González-Paramás A, Santos-Buelga C. Antioxidant evaluation of O-methylated metabolites of catechin, epicatechin and quercetin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;51(2):443-9.
185. Nabavi SF, Russo GL, Daglia M, Nabavi SM. Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: you are what you eat! *Food chemistry*. 2015;179:305-10.
186. Kumari A, Yadav SK, Pakade YB, Singh B, Yadav SC. Development of biodegradable nanoparticles for delivery of quercetin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010;80(2):184-92.
187. Anandam S, Selvamuthukumar S. Fabrication of cyclodextrin nanosponges for quercetin delivery: physicochemical characterization, photostability, and antioxidant effects. *Journal of materials science*. 2014;49:8140-53.
188. Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, Wang Q, Nanua S, Hershenson MB, et al. Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. *Antiviral research*. 2012;94(3):258-71.
189. Rattanachaikunsopon P, Phumkhachorn P. extracted from leaves of *Psidium guajava*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010;4(5):393-6.

190. Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, Zadelaar S, van Erk MJ, Wielinga PY, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):44-52.
191. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30.
192. Lee KW, Bode AM, Dong Z. Molecular targets of phytochemicals for cancer prevention. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(3):211-8.
193. Kim H, Seo E-M, Sharma AR, Ganbold B, Park J, Sharma G, et al. Regulation of Wnt signaling activity for growth suppression induced by quercetin in 4T1 murine mammary cancer cells. *International journal of oncology*. 2013;43(4):1319-25.
194. Yang D, Wang T, Long M, Li P. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020.
195. Manca ML, Castangia I, Caddeo C, Pando D, Escibano E, Valenti D, et al. Improvement of quercetin protective effect against oxidative stress skin damages by incorporation in nanovesicles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2014;123:566-74.
196. Oh WY, Ambigaipalan P, Shahidi F. Preparation of quercetin esters and their antioxidant activity. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2019;67(38):10653-9.
197. Tang Y, Li Y, Yu H, Gao C, Liu L, Xing M, et al. Quercetin attenuates chronic ethanol hepatotoxicity: Implication of “free” iron uptake and release. *Food and Chemical Toxicology*. 2014;67:131-8.
198. Babenkova I, Osipov A, Teselkin YO. The effect of dihydroquercetin on catalytic activity of iron (II) ions in the fenton reaction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(3):347-51.
199. Lim BO, Yu BP, Cho SI, Her E, Park DK. The inhibition by quercetin and ganhuangenin on oxidatively modified low density lipoprotein. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 1998;12(5):340-5.
200. Mbikay M, Sirois F, Simoes S, Mayne J, Chrétien M. Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake by Huh7 human hepatocytes in culture. *FEBS open bio*. 2014;4:755-62.
201. Xu D, Hu M-J, Wang Y-Q, Cui Y-L. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019;24(6):1123.
202. Odbayar T-O, Kimura T, Tsushida T, Ide T. Isoenzyme-specific up-regulation of glutathione transferase and aldo-keto reductase mRNA expression by dietary quercetin in rat liver. *Molecular and cellular biochemistry*. 2009;325:121-30.
203. Wang J, Qian X, Gao Q, Lv C, Xu J, Jin H, et al. Quercetin increases the antioxidant capacity of the ovary in menopausal rats and in ovarian granulosa cell culture in vitro. *Journal of ovarian research*. 2018;11:1-11.
204. Buchner N, Krumbein A, Rohn S, Kroh LW. Effect of thermal processing on the flavonols rutin and quercetin. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*. 2006;20(21):3229-35.
205. Odriozola-Serrano I, Soliva-Fortuny R, Martín-Belloso O. Phenolic acids, flavonoids, vitamin C and antioxidant capacity of strawberry juices processed by high-intensity pulsed electric fields or heat treatments. *European Food Research and Technology*. 2008;228:239-48.
206. Boots AW, Balk JM, Bast A, Haenen GR. The reversibility of the glutathionyl-quercetin adduct spreads oxidized quercetin-induced toxicity. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;338(2):923-9.
207. Dehghan G, Khoshkam Z. Tin (II)-quercetin complex: Synthesis, spectral characterisation and antioxidant activity. *Food Chemistry*. 2012;131(2):422-6.
208. Price KR, Bacon JR, Rhodes MJ. Effect of storage and domestic processing on the content and composition of flavonol glucosides in onion (*Allium cepa*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997;45(3):938-42.
209. Cai X, Fang Z, Dou J, Yu A, Zhai G. Bioavailability of quercetin: problems and promises. *Current medicinal chemistry*. 2013;20(20):2572-82.
210. Priprem A, Watanatorn J, Sutthiparinyanont S, Phachonpai W, Muchimapura S. Anxiety and cognitive effects of quercetin liposomes in rats. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*. 2008;4(1):70-8.

211. Gao L, Liu G, Wang X, Liu F, Xu Y, Ma J. Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;404(1-2):231-7.
212. Demir U, Edremitlioğlu M, Kandaş E, Şchitoğlu MH, Kılınç N. Quercetin associated with dimethylsulfoxide has a curative effect on experimental colon anastomosis injury. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2020;35:e202000602.
213. Kukongviriyapan U, Sompamit K, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Donpunha W. Preventive and therapeutic effects of quercetin on lipopolysaccharide-induced oxidative stress and vascular dysfunction in mice. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2012;90(10):1345-53.
214. Luangaram S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P. Protective effects of quercetin against phenylhydrazine-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats. *Food and chemical toxicology*. 2007;45(3):448-55.
215. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
216. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of carcinogenesis*. 2006;5:14.
217. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(1):38-50.
218. Wang X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(1):1-11.
219. Yamagata K, Tagami M, Yamori Y. Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. *Nutrition*. 2015;31(1):28-37.
220. Jalili T, Edwards R, Lyon T, Symons J. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *Am Heart Assoc*; 2006.
221. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *British journal of nutrition*. 2009;102(7):1065-74.
222. Overman A, Chuang C, McIntosh M. Quercetin attenuates inflammation in human macrophages and adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *International Journal of Obesity*. 2011;35(9):1165-72.
223. Chuang C-C, Martinez K, Xie G, Kennedy A, Bumrungpert A, Overman A, et al. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- α -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(6):1511-21.
224. Prince PSM, Sathya B. Pretreatment with quercetin ameliorates lipids, lipoproteins and marker enzymes of lipid metabolism in isoproterenol treated cardiotoxic male Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*. 2010;635(1-3):142-8.
225. Jing Z, Wang Z, Li X, Li X, Cao T, Bi Y, et al. Protective effect of quercetin on posttraumatic cardiac injury. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-10.
226. Demir F, Güzel A, Katı C, Karadeniz C, Akdemir U, Okuyucu A, et al. A combination of methylprednisolone and quercetin is effective for the treatment of cardiac contusion following blunt chest trauma in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47:766-72.
227. Pascual-Figal DA, Lax A, Perez-Martinez MT, del Carmen Asensio-Lopez M, Sanchez-Mas J. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54(1):29-35.
228. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature reviews Drug discovery*. 2008;7(10):827-40.
229. Yao H-C, Li X-Y, Han Q-F, Wang L-H, Liu T, Zhou Y-H, et al. Elevated serum soluble ST2 levels may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;186:303-4.
230. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2016;74(10):1037-147.
231. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e61.
232. Wojtczak-Soska K, Sakowicz A, Pietrucha T, Janikowski K, Lelonek M. Soluble ST2 protein and hospitalizations due to worsening chronic heart failure during a one-year follow-up in a population with reduced ejection fraction. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(6).
 233. Najjar E, Faxén UL, Hage C, Donal E, Daubert J-C, Linde C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2019;53(1):21-7.
 234. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280-6.
 235. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunological reviews*. 2008;223(1):20-38.
 236. Contassot E, Beer H-D, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss medical weekly*. 2012;142(2122):w13590-w.
 237. Yndestad A, Kristian Damås J, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure—the whys and wherefores. *Heart failure reviews*. 2006;11:83-92.
 238. Liu SJ, Zhou W, Kennedy RH. Suppression of β -adrenergic responsiveness of L-type Ca^{2+} current by IL-1 β in rat ventricular myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999;276(1):H141-H8.
 239. Tatsumi T, Matoba S, Kawahara A, Keira N, Shiraishi J, Akashi K, et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5):1338-46.
 240. Szekely Y, Arbel Y. A review of interleukin-1 in heart disease: where do we stand today? *Cardiology and therapy*. 2018;7:25-44.
 241. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(3):418-26.
 242. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(6):684-91.
 243. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(13):2515.
 244. McLaren JE, Michael DR, Salter RC, Ashlin TG, Calder CJ, Miller AM, et al. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *The Journal of Immunology*. 2010;185(2):1222-9.
 245. Nair V, O'Neil CL, Wang PG. Malondialdehyde. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 2001.
 246. Marnett LJ. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1999;424(1-2):83-95.
 247. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, Jareño EJ, Romero B, Marín N, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental health perspectives*. 1998;106(suppl 5):1229-34.
 248. Diaz J, Serrano E, Acosta F, Carbonell LF. Reference intervals for four biochemistry analytes in plasma for evaluating oxidative stress and lipid peroxidation in human plasma. *Clinical chemistry*. 1998;44(10):2215-7.
 249. Pucheu S, Coudray C, Vanzetto G, Favier A, Machecourt J, De Leiris J. Assessment of radical activity during the acute phase of myocardial infarction following fibrinolysis: utility of assaying plasma malondialdehyde. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995;19(6):873-81.
 250. Polidori MC, Savino K, Alunni G, Freddio M, Senin U, Sies H, et al. Plasma lipophilic antioxidants and malondialdehyde in congestive heart failure patients: relationship to disease severity. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(2):148-52.
 251. Tamer L, Sucu N, Polat G, Ercan B, Aytacoglu B, Yücebilgiç G, et al. Decreased serum total antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associated with increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients. *Archives of medical research*. 2002;33(3):257-60.
 252. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Ze, Green M, Fainaru M, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney international*. 1999;56(3):1078-83.
 253. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Ze, Green M, Fainaru M, et al. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 1999;34(3):438-44.
 254. Lim CC, Bryan NS, Jain M, Garcia-Saura MF, Fernandez BO, Sawyer DB, et al. Glutathione peroxidase deficiency exacerbates ischemia-reperfusion injury in male but not female myocardium:

insights into antioxidant compensatory mechanisms. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009;297(6):H2144-H53.

255. Thu VT, Kim HK, Ha SH, Yoo J-Y, Park WS, Kim N, et al. Glutathione peroxidase 1 protects mitochondria against hypoxia/reoxygenation damage in mouse hearts. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010;460:55-68.

256. Ardanaz N, Yang X-P, Cifuentes ME, Haurani MJ, Jackson KW, Liao T-D, et al. Lack of glutathione peroxidase 1 accelerates cardiac-specific hypertrophy and dysfunction in angiotensin II hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):116-23.

257. Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022.

258. Gao J, Xiong Y, Ho Y-S, Liu X, Chua CC, Xu X, et al. Glutathione peroxidase 1-deficient mice are more susceptible to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2008;1783(10):2020-9.

259. Xiong Y, Liu X, Lee C-P, Chua BH, Ho Y-S. Attenuation of doxorubicin-induced contractile and mitochondrial dysfunction in mouse heart by cellular glutathione peroxidase. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;41(1):46-55.

260. Kangralkar V, Patil SD, Bandivadekar R. Oxidative stress and diabetes: a review. *Int J Pharm Appl*. 2010;1(1):38-45.

261. Yasui K, Baba A. Therapeutic potential of superoxide dismutase (SOD) for resolution of inflammation. *Inflammation Research*. 2006;55:359-63.

262. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological chemistry*. 1969;244(22):6049-55.

263. Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS, Richardson DC. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature*. 1983;306(5940):284-7.

264. Noor R, Mittal S, Iqbal J. Superoxide dismutase--applications and relevance to human diseases. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2002;8(9):RA210-5.

265. İnal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clinica chimica acta*. 2001;305(1-2):75-80.

266. Corvo ML, Jorge JC, van't Hof R, Cruz MEM, Crommelin DJ, Storm G. Superoxide dismutase entrapped in long-circulating liposomes: formulation design and therapeutic activity in rat adjuvant arthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2002;1564(1):227-36.

267. Bravard A, Sabatier L, Hoffschir F, Ricoul M, Luccioni C, Dutrillaux B. SOD2: A new type of tumor-suppressor gene? *International journal of cancer*. 1992;51(3):476-80.

268. Church SL, Grant JW, Ridnour LA, Oberley LW, Swanson PE, Meltzer PS, et al. Increased manganese superoxide dismutase expression suppresses the malignant phenotype of human melanoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(7):3113-7.

269. Greenlund LJ, Deckwerth TL, Johnson Jr EM. Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death. *Neuron*. 1995;14(2):303-15.

270. Riley DP. Functional mimics of superoxide dismutase enzymes as therapeutic agents. *Chemical Reviews*. 1999;99(9):2573-88.

271. Troy CM, Shelanski ML. Down-regulation of copper/zinc superoxide dismutase causes apoptotic death in PC12 neuronal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(14):6384-7.

272. Masini E, Cuzzocrea S, Mazzon E, Marzocca C, Mannaioni PF, Salvemini D. Protective effects of M40403, a selective superoxide dismutase mimetic, in myocardial ischaemia and reperfusion injury in vivo. *British journal of pharmacology*. 2002;136(6):905-17.

273. Campana F, Zervoudis S, Perdereau B, Gez E, Fourquet A, Badiu C, et al. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2004;8(1):109-16.

274. Levin ED. Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) quenches free radicals and attenuates age-related cognitive decline: opportunities for novel drug development in aging. *Current Alzheimer Research*. 2005;2(2):191-6.

275. Salvemini D, Wang Z-Q, Zweier JL, Samouilov A, Macarthur H, Misko TP, et al. A nonpeptidyl mimic of superoxide dismutase with therapeutic activity in rats. *Science*. 1999;286(5438):304-6.

276. Massaad CA, Washington TM, Pautler RG, Klann E. Overexpression of SOD-2 reduces hippocampal superoxide and prevents memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(32):13576-81.

277. Persichilli S, Gervasoni J, Di Napoli A, Fuso A, Nicolia V, Giardina B, et al. Plasma thiols levels in alzheimer's disease mice under diet-induced hyperhomocysteinemia: effect of s-adenosylmethionine and superoxide-dismutase supplementation. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;44(4):1323-31.
278. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405-12.
279. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International journal of health sciences*. 2018;12(3):88.
280. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski JD, Marschke CJ, Manderscheid P, Woytash JA, et al. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(5):1482-9.
281. Lwin OM, Giribabu N, Kilari EK, Salleh N. Topical administration of mangiferin promotes healing of the wound of streptozotocin-nicotinamide-induced type-2 diabetic male rats. *Journal of Dermatological Treatment*. 2021;32(8):1039-48.
282. Elma B, Mammadov R, Süleyman H, Gündoğdu B, Yurt Ş, Bilgin Y, et al. The effect of rutin on experimentally induced acute heart contusion in rats: Biochemical and histopathological evaluation. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery/Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2022;28(8).
283. Gürbüz S, Şahin F. Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri. Ankara: Seçkin Yayıncılık. 2014;271.
284. Potkin RT, Werner JA, Trobaugh GB, Chestnut 3rd C, Carrico CJ, Hallstrom A, et al. Evaluation of noninvasive tests of cardiac damage in suspected cardiac contusion. *Circulation*. 1982;66(3):627-31.
285. Biondi NL, Bhandari M, Bhyan P. Transient right bundle branch block resulting from a blunt cardiac injury during a motor vehicle accident. *Cureus*. 2020;12(9).
286. Gosavi S, Tyroch AH, Mukherjee D. Cardiac trauma. *Angiology*. 2016;67(10):896-901.
287. Kesarwala AH, Krishna MC, Mitchell JB. Oxidative stress in oral diseases. *Oral diseases*. 2016;22(1):9-18.
288. Gurudath S, Naik RM, Ganapathy K, Guruprasad Y, Sujatha D, Pai A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in oral submucous fibrosis, oral leukoplakia, and oral cancer: A comparative study. *Journal of Orofacial Sciences*. 2012;4(2):114-9.
289. Gargouri B, Nasr R, ben Mansour R, Lassoued S, Mseddi M, Attia H, et al. Reactive oxygen species production and antioxidant enzyme expression after Epstein–Barr virus lytic cycle induction in Raji cell line. *Biological trace element research*. 2011;144:1449-57.
290. Hu J, Li H, Luo X, Li Y, Bode A, Cao Y. The role of oxidative stress in EBV lytic reactivation, radioresistance and the potential preventive and therapeutic implications. *International journal of cancer*. 2017;141(9):1722-9.
291. Strycharz-Dudziak M, Fołtyn S, Dworżański J, Kielczykowska M, Malm M, Drop B, et al. Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) in oropharyngeal cancer associated with EBV and HPV coinfection. *Viruses*. 2020;12(9):1008.
292. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. 2011.
293. Zhang Y-M, Zhang Z-Y, Wang R-X. Protective mechanisms of quercetin against myocardial ischemia reperfusion injury. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:956.
294. Ahn T, Yun C-H. Molecular Mechanisms Regulating the Mitochondrial Targeting of Microsomal Cytochrome P450 Enzymes. *Molecular Mechanisms Regulating the Mitochondrial Targeting of Microsomal Cytochrome P450 Enzymes*. Current drug metabolism. 2010;11(10):830-8.
295. Frangogiannis NG. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries*. 2015;3(1).
296. Altara R, Ghali R, Mallat Z, Cataliotti A, Booz GW, Zouein FA. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis. *Cardiovascular research*. 2018;114(12):1578-94.
297. Billiar IM, Guardado J, Abdul-Malak O, Vodovotz Y, Billiar TR, Namas RA. Elevations in circulating sST2 levels are associated with in-hospital mortality and adverse clinical outcomes after blunt trauma. *Journal of surgical research*. 2019;244:23-33.
298. Sanmartín-Suárez C, Soto-Otero R, Sánchez-Sellero I, Méndez-Álvarez E. Antioxidant properties of dimethyl sulfoxide and its viability as a solvent in the evaluation of neuroprotective antioxidants. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 2011;63(2):209-15.