

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AKUT AKCİĞER KONTÜZYONU OLUŞTURULAN RATLARDA  
CARNOSOL VE DEKSAMETAZONUN TEDAVİDE  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Hasan Ekrem ÇAMAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Rasih YAZKAN**

**ISPARTA - 2017**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimleriyle mesleki ve kişisel gelişimime büyük katkıları olan, anabilimdalı başkanımız ve tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Rasih YAZKAN'a tezimin her aşamasında, her kelimesinde harcadığı emek, bu süreçte gösterdiği ilgi ve sabır için içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatımda büyük emekleri olan mesleki ve hayati bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım diğer hocalarıma da sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tezimin istatistiki analizlerini yapan, büyük desteğini gördüğüm Halk Sağlığı Anabilimdalı'ndan Dr. Serdar YILDIRIM'a,

Asistanlık döneminde yanımda olan tüm asistan, hemşire, sekreter ve klinik personeli arkadaşlarıma,

Desteklerini her daim hissettiğim başta Halk Sağlığı Uzmanı Dr. Selçuk ORHAN'a, Ortopedi Uzmanı Dr. Özgür BAŞAL'a, Genel Cerrahi Uzmanı Dr. Tevfik BÜLBÜL'e olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca yanımda olan ve her anımda desteklerini hissettiğim fedakar anneme, babama ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Yoğun çalışma hayatına rağmen, zorluklarımı paylaşan, varlığıyla bana güç veren en büyük destekçim olan eşim Gülen Güloğlu ÇAMAŞ'a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|  |          |
|--|----------|
| ÖNSÖZ.....   | ii       |
| İÇİNDEKİLER .....  | iii      |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....                       | vi       |
| TABLolar DİZİNİ .....                                      | vii      |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                      | viii     |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                      | ix       |
| GRAFİKLER DİZİNİ .....                                     | x        |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>                              | <b>1</b> |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                              | <b>4</b> |
| 2.1. Toraksın Anatomik Yapısı.....                         | 4        |
| 2.2. Künt Toraks Travması.....                             | 4        |
| 2.3. Epidemiyoloji .....                                   | 5        |
| 2.4. Toraks Travmasına Bağlı Patolojik Değişiklikler ..... | 5        |
| 2.4.1. Kosta Fraktürleri .....                             | 5        |
| 2.4.2. Akciğerde Parankimal Laserasyon .....               | 6        |
| 2.4.3. Akciğerde Hematom .....                             | 6        |
| 2.4.4. Travmatik Akciğer Kisti .....                       | 6        |
| 2.4.5. Kosta Kartilaj Yaralanmaları .....                  | 7        |
| 2.4.6. Hemotoraks .....                                    | 7        |
| 2.4.7. Pnömotoraks .....                                   | 8        |
| 2.4.8. Cilt Altı Amfizemi .....                            | 9        |
| 2.4.9. Sternum Fraktürleri.....                            | 9        |
| 2.4.10. Yelken Göğüs .....                                 | 9        |
| 2.4.11. Diyafragma Yaralanmaları .....                     | 10       |
| 2.4.12. Travmatik Asfiksi .....                            | 11       |
| 2.4.13. Trakeobronşial Yaralanmalar .....                  | 11       |
| 2.4.14. Künt Kalp ve Büyük Damar Yaralanmaları .....       | 12       |
| 2.4.15. Kardiyak Tamponad .....                            | 13       |
| 2.4.16. Özofagus Yaralanması.....                          | 13       |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.5. Akciğer Kontüzyonu .....  | 14        |
| 2.5.1. Akciğer Kontüzyonunda Klinik.....   | 17        |
| 2.5.2. Akciğer Kontüzyonunda Radyoloji .....   | 18        |
| 2.5.3. Akciğer Kontüzyonunda Tedavi Yaklaşımı .....  | 19        |
| 2.5.4. Akciğer Kontüzyonunda Hücresel ve Moleküler Yanıt .....                               | 20        |
| 2.6. Akut Akciğer Hasarı (Acute Lung Injury -ALI) .....                                      | 23        |
| 2.6.1. Epidemiyoloji .....   | 24        |
| 2.6.2. Fizyopatoloji .....   | 24        |
| 2.6.3. Klinik .....  | 24        |
| 2.6.4. Tanı .....  | 25        |
| 2.6.5. Tedavi .....  | 25        |
| 2.7. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) .....  | 25        |
| 2.7.1. Epidemiyoloji .....   | 26        |
| 2.7.2. Fizyopatoloji .....   | 26        |
| 2.7.3. Klinik .....  | 28        |
| 2.7.4. Tanı .....  | 29        |
| 2.7.5. Radyolojik Bulgular.....  | 30        |
| 2.7.6. Tedavi .....  | 31        |
| <b>3. MATERYAL METOD .....</b>   | <b>33</b> |
| 3.1. Travma Modeli .....   | 35        |
| 3.2. Anestezi ve Uygulama.....   | 35        |
| 3.3. Doku Homojenatı ve Serum Örneklerinin Hazırlanması .....                                | 36        |
| 3.4. TAS (Total Antioxidant Status) ve TOS (Total Oxidant Status) Düzeylerinin Analizi ..... | 36        |
| 3.5. İstatiksel Analiz ve Değerlendirme .....  | 37        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>  | <b>38</b> |
| 4.1. Histopatolojik Analiz.....  | 38        |
| 4.1.1. İnterstisyel Ödemin İncelenmesi .....   | 39        |
| 4.1.2. İnterstisyel Hemoraji Histopatolojik Analizi.....                                     | 40        |
| 4.1.3. Alveolar Konjesyon Histopatolojik Analizi .....                                       | 42        |
| 4.1.4. Alveolar Parçalanma Histopatolojik Analizi .....                                      | 43        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.1.5. Lökosit İnfiltrasyonun Histopatolojik Analizi..... | 45        |
| 4.2. Biyokimyasal Analiz .....                            | 47        |
| 4.2.1. Doku Total Oksidan Seviyeleri .....                | 47        |
| 4.2.2. Serum Total Oksidan Seviyesi.....                  | 48        |
| 4.2.3. Doku Total Antioksidan Seviyeleri .....            | 49        |
| 4.2.4. Serum Total Antioksidan Seviyeleri.....            | 50        |
| 4.2.5. Doku Oksidatif Stres İndeksi.....                  | 51        |
| 4.2.6. Serum Oksidatif Stres İndeksi .....                | 52        |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                  | <b>54</b> |
| <b>ÖZET.....</b>  | <b>59</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                     | <b>60</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                    | <b>61</b> |

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| <b>ARDS</b>  | Akut respiratuar distress sendromu |
| <b>IL-6</b>  | İnterlökin-6                       |
| <b>M.Ö</b>   | Milattan önce                      |
| <b>BT</b>    | Bilgisayarlı tomografi             |
| <b>EKG</b>   | Elektrokardiyografi                |
| <b>EKO</b>   | Ekokardiyografi                    |
| <b>CK-MB</b> | Kreatin kinaz                      |
| <b>CVP</b>   | Santral venöz basınç               |
| <b>SOR</b>   | Serbest oksijen radikallerinin     |
| <b>ALI</b>   | Akut akciğer hasarı                |
| <b>PMNL</b>  | Polimorf nüveli lökosit            |
| <b>NO</b>    | Nitrik oksit                       |
| <b>NOS</b>   | Nitrik oksit sentetaz              |
| <b>PK</b>    | Pulmoner kontüzyon                 |
| <b>TAS</b>   | Total Antioksidan Seviye           |
| <b>TOS</b>   | Total Oksidan Seviye               |
| <b>OSİ</b>   | Oksidatif Stres İndeksi            |
| <b>NAC</b>   | N-asetil sistein                   |
| <b>AU</b>    | Arbitrary unit                     |

## TABLolar DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> ARDS’de tanı kriterleri .....  | 29 |
| <b>Tablo 2.</b> Histopatolojik skorlama .....  | 38 |
| <b>Tablo 3.</b> Lökosit infiltrasyonu skoru .....  | 38 |
| <b>Tablo 4.</b> İnterstisyel ödemin histopatolojik analizi .....                           | 39 |
| <b>Tablo 5.</b> Denek gruplarının interstisyel ödem açısından karşılaştırılması .....      | 40 |
| <b>Tablo 6.</b> İnterstisyel hemorajinin histopatolojik analizi .....                      | 41 |
| <b>Tablo 7.</b> Denek gruplarının interstisyel hemoraji açısından karşılaştırılması .....  | 41 |
| <b>Tablo 8.</b> Alveolar konjesyonun histopatolojik analizi.....                           | 42 |
| <b>Tablo 9.</b> Denek gruplarının alveolar konjesyon açısından karşılaştırılması.....      | 43 |
| <b>Tablo 10.</b> Alveolar parçalanma histopatolojik analizi.....                           | 44 |
| <b>Tablo 11.</b> Denek gruplarının alveolar parçalanma açısından karşılaştırılması.....    | 45 |
| <b>Tablo 12.</b> Lökosit infiltrasyonun histopatolojik analizi .....                       | 46 |
| <b>Tablo 13.</b> Denek gruplarının lökosit infiltrasyonu açısından karşılaştırılması ..... | 47 |
| <b>Tablo 14.</b> Tüm gruplara ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması .....      | 53 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1.</b> Alveolokapiller membran hasarı ve solunum yetmezliği ..... | 17 |
| <b>Şekil 2.</b> NO'nun akut akciğer travmasındaki rolü .....               | 23 |
| <b>Şekil 3.</b> ARDS de patofizyoloji .....                                | 28 |





## RESİMLER DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Resim 1.</b> Künt Toraks Travması için Kullanılan Düzenek ve Ratin Sabitlemesi.... | 35 |
| <b>Resim 2.</b> A) Belirgin ödem yok B) Orta derecede ödem.....                       | 39 |
| <b>Resim 3.</b> A) Hafif derecede B) Şiddetli derecede.....                           | 41 |
| <b>Resim 4.</b> A) Hafif derecede B) Şiddetli derecede.....                           | 42 |
| <b>Resim 5.</b> A)Belirgin parçalanma yok B) Orta derecede .....                      | 44 |
| <b>Resim 6.</b> A) Hafif derecede B) Şiddetli derecede.....                           | 46 |



## GRAFİKLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Grafik 1.</b> Tüm gruplara ait doku TOS değerleri.....    | 48 |
| <b>Grafik 2.</b> Tüm gruplara ait serum TOS seviyeleri ..... | 49 |
| <b>Grafik 3.</b> Tüm gruplara ait doku TAS seviyeleri .....  | 50 |
| <b>Grafik 4.</b> Tüm gruplara ait serum TAS seviyeleri ..... | 51 |
| <b>Grafik 5.</b> Tüm gruplara ait doku OSİ seviyeleri .....  | 52 |
| <b>Grafik 6.</b> Tüm gruplara ait serum OSİ seviyeleri.....  | 53 |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genç erişkin nüfusun en sık ölüm nedenini oluşturmakta olan travma, sıklıkla trafik kazaları, iş kazaları ve şiddet olayları nedeniyle görülmekte olup, göğüs travmaları, kafa ve ekstremiteler travmalarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Tüm travma ölümleri içerisinde, göğüs travmalarına bağlı ölümler %25 yer kaplar (2). Hızlı, doğru tanı ve uygun cerrahi yaklaşım ile morbidite ve mortalite azaltılabilir (1).

Major toraks travmaları genellikle trafik kazaları, delici kesici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları nedeniyle oluşmaktadır. Ülkemizde olduğu gibi bölgemizde de başta trafik kazaları olmak üzere travma sıklığı gittikçe artmaktadır. Travmaya maruz kalan hastalarda major cerrahi gereksinimi künt travmalarda yaklaşık %10 oranında iken penetran toraks travmalarında oran %15-30'dur (4). Toraks travmalarında mortalite major vasküler yapıların ve visseral yapıların hasarına bağlı olarak gelişir.

Parankimal yaralanmalar penetran veya şiddetli künt yaralanmalar sonucu ortaya çıkabilir. Travma hastalarının yaklaşık 1/3'ünde akciğer parankiminde yaralanma izlenmektedir (5). 1971 yılında Morgagni tarafından tarif edilen akciğer kontüzyonu göğüs travmasına bağlı olarak sık görülen bir yaralanmadır. Akciğer kontüzyonu parankimal yaralanmalar içerisinde %17-70 gibi bir oran ve sahip olduğu potansiyel morbidite ve mortalite özelliği nedeniyle önemli bir yere sahiptir (5). Hem künt hem de penetran yaralanmalarla birlikte görülmekte olup, sıklıkla motorlu araç kazalarında göğsün direksiyon ya da kapıya çarpması nedeniyle görülür. Ayrıca yüksekten düşme, blast tarzındaki yaralanmalar ve yüksek hızlı mermilerle de görülebilir (6).

Akciğer kontüzyonu çocuklarda izole yaralanmalar şeklinde görülürken erişkinlerde diğer organ yaralanmaları ile birlikte ve mortalite oranı kontüzyonun genişliğine, şiddetine ve birlikte olduğu diğer yaralanmalara bağlı olarak %14 ile %40 arasında değişmektedir (5). Akciğer kontüzyonunda ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması nedeniyle hipoksi ön plandadır. Bu nedenle hipoksinin öncelikle

giderilmesi, geniş kontüzyonu bulunan hastalarda ise mekanik ventilasyon uygulaması gerekebilir (6).

Pulmoner kontüzyonlu hastalarda dispne, takipne, hemoptizi, siyanoz ve hipotansiyon sık görülen semptomlardır. Pulmoner kontüzyonda primer patoloji alveollerin içinde ve intersitisyel alanda anormal sıvı birikerek, bronşiyollerde ve alveollerde gaz değişiminin bozulması ile hipoksemi ve hiperkarbi oluşmasıdır. Bu hastalarda hızlı klinik kötüleşme görülebileceği için, tüm hastalar erken dönemde yakından takip edilmelidir. Eğer kontüzyon masif tarzda ise aspirasyon, bakteri pnömonisi, ARDS gibi majör komplikasyonlar gelişebilir. Serbest oksijen radikalleri, adezyon molekülleri ve sitokinler doku ve kan damarlarındaki endotel ve nötrofiller arasındaki ilişkinin belirleyicileridir. Yaralanma sırasında hipovolemi, arteryal tromboz ve direkt arter hasarı yüzünden dokularda nekroz gelişebilir. Nekrozdan önce kan akımının tekrar sağlanması bu süreci tersine çevirebilir. Bununla birlikte, reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşması genellikle doku hasarını daha da ağırlaştırır. Akciğer kontüzyonlu hastalarda serbest radikallerin bu zararlı etkilerini azaltmak gerekmektedir.

İskemi-Reperfüzyon hasarının önlenmesinde endojen antioksidan sistemler etkili olduğu gibi eksojen antioksidan sistemler de etkilidir. Eksojen antioksidanlar konusunda literatürde çok farklı ilaçlar ve gıdalar üzerinde çalışmalar bulunmaktadır (7). Biberiye (*Rosmarinus officinalis*) bitkisinden elde edilen carnosol bir çok çalışmada antioksidan özelliği üzerinde durulmuştur. Carnosolun antikarsinojenik, antiproliferatif, antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra antioksidan özelliklerinin de olduğu gösterilmiştir (8). Ji-Hong Yao ve ark. (9) yapmış olduğu karaciğer iskemi reperfüzyon modelinde carnosolun antioksidan, antiproliferatif ve antikanser etkisi üzerinde durulup biyokimyasal ve histopatolojik etkileri araştırılmıştır. Xiao-Feng Tian ve ark. (10) yapmış olduğu barsak iskemi reperfüzyonunun sebep olduğu akciğer hasarında carnosolun koruyucu etki modelinde proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6) down regülasyonu etkisi üzerinde durmuşlardır.

Son 60 yıldır travmaya bağlı akciğer kontüzyonunda belirgin ilerleme sağlanmasına rağmen tedavide steroid kullanımının yeri net değildir. Buna rağmen bazı verilerde kısa süreyle yüksek doz kortikosteroid vermek önerilmektedir.

Deksametazon bir kortikosteroid turevidir. Şiddetli inflamatuvar patolojilerde kullanılan antiinflamatuvar ve potent immunsüpresif bir ajandır. Fibroblast ve makrofajların diferansiyasyonu ve proliferasyonu glukokortikoidler tarafından inhibe edilmektedir. Ayrıca birçok proinflamatuvar endotelial hücrelerin cevabını inhibe etmektedir.

Sonuç olarak toraks travmaları sonrası gelişen akut akciğer kontüzyonu göğüs cerrahlarının oldukça sık karşılaştıkları ve tedavisi hakkında literatürde bir çok deneysel çalışmanın olduğu bir klinik tablodur. Bu çalışmada kontüzyon tedavisi için en doğru ajanı bulmak amaçlanmıştır. Bizim çalışmamızın amacı akciğer kontüzyonunda mortalite ve morbiditenin azalması için erken dönemde uygulanan carnosol ve deksametazonun etkinliğinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Toraksın Anatomik Yapısı

Toraks, akciğer, mediasten ve kalbi içeren, üst ekstremiteye ve kafaya destek sağlayan vücudun üst kısmıdır. Esnekliğiyle akciğerin kompliyansına yardımcı olmaktadır. İç organları koruyan bilateral on iki adet kaburga akciğer kompliyansı için kova sapı hareketi yaparak toraks çapını genişletmektedir. Toraksın iç yüzeyi endotorasik fasya ve pariyatel plevra ile örtülü iken hiler bölgeden mediastene tutunan akciğerler visseral plevra ile kaplıdır. Pariyatel ve visseral plevra hilus bölgesinde birleşir (11). Topografik olarak anatomide belli başlı noktalar toraks organlarının lokalizasyonlarını tariflemek için kullanılır. Bunlar; angulus sterni (Luis açısı), meme başı, skapula medial kenarı ve alt ucu, ksifoid çıkıntısıdır (12). Kaburgalar arka tarafta vertebraların korpus ve transvers süreçleri ile baş ve boyun kısımları aracılığı ile sıkı bir bağlantı halindeyken ön tarafta korpus sterni ile kostakondral ve sternokondral bileşkeleri oluşturarak daha esnek ve yumuşak birleşim göstermektedir. Birinci kaburga skapula ve klavikula altında korunaklı bir halde kontrolateral birinci kaburga ile torasik inletini oluşturmaktadır. Torasik outlet ise 6., 7., 8., 9. ve 10. kaburgaların anteriorunda kırık yapılarının birleşmesi ile oluşan angulus kosta, posteriorunda 11. ve 12. kosta, torakal 12. vertebra hizasında diyaframın oluşturduğu yapıdır (13).

### 2.2. Künt Toraks Travması

M.Ö 1600 yıllarında toraks travmaları ile ilgili ilk ayrıntılı bilgiler Edwin Smith papiruslarında anlatılmıştır. Hipokrates M.Ö 5. yüzyılda kot kırıklarına bağlı ortaya çıkan hemoptizileri tanımlamış olup, böyle bir durumun daha ciddi bir patoloji olduğunu, akciğer dokusunda da bir yaralanma olabileceğini belirtmiştir. 1773'te William Bromfield travmatik pnömotoraks için ilk torasentezi yapıp tansiyon pnömotoraksı belirtmiştir. 19. yüzyılda hekimlerin toraks cerrahilerinde başarı sağlamasını artıran, göğüsün kapalı olarak drene edilmesidir. Sualtı drenaj yöntemi 1875 yılında ilk kez Playfair tarafından uygulanmıştır (14) .

### **2.3. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri'nde travma 40 yaş ve üzerindeki kişilerde kanser ve kalp hastalıklarından sonra 3. sıklıkla izlenen ölüm nedeni iken 40 yaş altında 1. sıklıkla izlenen ölüm nedenidir (15). Bu ölümlerin de yaklaşık %20-25'i toraks travmalarına bağlıdır. Toraks travmalarının %70'i künt, %30'u penetran yaralanmalara bağlıdır. İzole basit kot fraktüründen acil torakotomi gerektirecek vasküler yaralanmalara kadar geniş bir durum söz konusudur. Akciğer kontüzyonu ise künt toraks travması sonrası en sık görülen intratorasik patolojidir. Ciddi göğüs travmaları genellikle multiple travmaların olduğu hasta popülasyonunda gözlenmektedir. Hastaneye giriş yapan göğüs travmalarında mortalite oranı %4-12'dir. Bu oran ek bir organ sistemi yaralanmışsa %12-15, multiple organ yaralanması varsa %30-35'e kadar yükselmektedir (16).

Künt toraks travması ile birlikte bulunan ek patolojik durumlar sıklık sırasına göre: Ekstremité kırıkları (%54), kafa travması (%44), batin yaralanmaları (%21), pelvis kırıkları (%12) ve spinal yaralanmalar (%6)'dır. Ölümle sonuçlanan trafik kazalarının %50'sinde ciddi göğüs travmasının bulunduğu saptanmıştır (17, 18).

### **2.4. Toraks Travmasına Bağlı Patolojik Değişiklikler**

#### **2.4.1. Kosta Fraktürleri**

Toraks travmalarında en sık gözlenen komplikasyondur. Genellikle 4-9. kaburgalar etkilenir. 1-2. kaburgalarda fraktür travmanın şiddetli olduğunu gösterir ve beraberinde subklavyan damarlarda ve brakial pleksusta yaralanma olabileceği akılda tutulmalıdır. Kırılma yeri en çok midaksiller hattır. Alt kaburga kırıklarında (9-12. kaburgalar) abdominal organ hasarı araştırılmalıdır. Özellikle 10 ve 11. kaburgalardaki fraktürlerde karaciğer ve dalak yaralanmaları gözlenebilir. Analjezi sağlanmalı ve hızla pulmoner rehabilitasyon başlanmalıdır. Analjezik olarak oral ve/veya parenteral non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar, narkotikler, interkostal blokaj ve epidural katater uygulanabilir.

### **2.4.2. Akciğerde Parankimal Laserasyon**

Pulmoner laserasyon genellikle penetran göğüs yaralanmalarından sonra görülse de künt travmadan sonra da görülebilir. Şiddetli künt göğüs travmasının ciddi bir sonucudur ve kot fraktürü veya deselerasyon tipi yaralanmalara bağlı gelişen plevra veya akciğer perforasyonu nedeniyle olabilir. Pulmoner laserasyon sıklıkla hemoptizi ve hemotoraksla birlikte. Hem vasküler yapılar hem de hava yolları yaralanması vardır. Laserasyon visseral plevrayı içeriyor ve plevral boşlukla ilişkili ise hemotoraks, pnömotoraks veya hemopnömotoraks gelişir. Ancak laserasyonla başvuran hastaların çoğunda major problem pnömotorakstır. Visseral plevra sağlam kalırsa kan, hava veya her ikisi birden parankim içinde birikebilir. Bu durum hematoma, kist veya kan içeren bir kistik lezyonun oluşmasına neden olur (5).

### **2.4.3. Akciğerde Hematom**

Künt veya penetran yaralanmaların neden olduğu pulmoner laserasyonlar kanla dolarak pulmoner hematoma haline gelebilirler. Pulmoner kontüzyonda hematoma oluşma insidansı %4-10'dur. Etrafındaki intraparakimal hemoraji nedeniyle pulmoner kontüzyondan ayırımı zor olabilir. Ancak tipik olarak yaralanmadan 24-48 saat sonra belirgin kenarlı, çapı 2-5 cm arasında değişen ayrı nodüller görünümü ortaya çıkar. Bu ayırıda BT yardımcı olabilir. Genellikle asemptomatiktir. Ancak orta derecede ağrı ve hemoptiziye neden olabilir. Çoğu hastada gaz değişimini bozmaz ve yaklaşık 2-6 hafta içinde spontan rezorbe olur. Travmatik pulmoner hematomlarda nadiren sekonder enfeksiyon ve drenaj gereken apseleşme görülür. Bu durum ateş ve nefes darlığına sebep olabilir. Künt travmadan hemen sonra çekilen grafilerde hematomlar belirsiz görünümündedir (5).

### **2.4.4. Travmatik Akciğer Kisti**

Göğüs travmaları nadiren de olsa, içinde hava, sıvı veya kanla dolu, epitelle döşeli olmayan, iyi sınırlı pulmoner psödokistlere neden olurlar. Bu komplikasyon genellikle künt göğüs travmaları sonrası ortaya çıkar. İntrapulmoner hematoma veya pulmoner kontüzyonlara göre nadirdir (19). Psödokistlerin oluşumunda genellikle



yüksek hızlı trafik kazalarında oluşan akciğerin önemli derecede kuvvete maruz kalması ile ilgili iki mekanizma öne sürülmektedir; Birincisi, akciğerin bir alanının ani kompresyonu periferik bronşiyal ağacın bir segmentini kapatır ve bu kapalı alan içinde yarıлма meydana getiren bir basınç oluşur. Kapalı alan daha sonra alveolar duvarların rüptürü ile genişler. İkinci olası mekanizma, akciğer parankimini yırtan, koparan güçleri yaratan kontüzyon dalgalarının üretilmesi aracılığıyla olmasıdır (20). Çocuklar ve genç erişkinler, akciğer parankimine masif güçler uygulanmasına rağmen visseral plevranın intakt kalmasını sağlayan göğüs duvarlarının aşırı fleksibilitesi nedeni ile bu tür yaralanmalara daha açıktırlar. Bu nedenle travmatik psödokistli hastaların %85'i 30 yaş altındadır (21). Travmatik pulmoner psödokistler tek veya multiple, oval veya sferik lezyonlar ve boyutları 2 ile 14 cm arasında değişebilen özelliklerle karşımıza çıkabilir (22). Yaklaşık yarısı sıvı seviyeli veya seviyesiz ince duvarlı hava boşlukları olarak görünür (20).

#### **2.4.5. Kostal Kartilaj Yaralanmaları**

Özellikle çocuklarda önden gelen darbelerde kaburgalar kırıldık kaburgadan veya sternumdan ayrılır. Ağrı dışında bir sorun yaratmazlar ve kendiliğinden birkaç hafta içinde geçer.

#### **2.4.6. Hemotoraks**

Hemotoraks, interkostal arter, akciğer, diyafragma, kalp ve perikard, aorta veya dalları yaralanması sonucu oluşur. Nadiren batın içi kanamanın diyafragmadan geçmesi ile ortaya çıkar. Hemotoraks değişik miktarlarda olabilir. Grafide hastanın pozisyonu da önemlidir. Tercihen lateral dekübit veya ayakta çekilen grafiler daha az yanıltıcıdır. Künt travma sonucu solda hemotoraks nedenleri, orta dereceli ve üstü kanamalarda aorta isthmusu rüptürü olabileceği gibi kırık kaburgaya bağlı interkostal veya internal mammarian arteri kesisi, aortadan çıkan dalların kopması veya rüptürü, pulmoner laserasyon ve perikard/kalp rüptürü olabilir. Sağ tarafta ise aorta rüptürü nadiren vuku bulur. İki taraflı olduğu zaman diyafragmatik rüptürden geçen karın içi kanama söz konusu olabilir (23).

#### 2.4.7. Pnömotoraks

Pnömotoraks kısaca plevral boşluğa hava girmesi olarak tanımlanabilir. Normalde visseral ve paryetal plevra yaprakları arasında 5-10 ml sıvı bulunur, ancak hava bulunmaz. Pnömotoraksta hava girişi paryetal ya da viseral plevrada oluşan bir açıklık nedeniyle gerçekleşir. Bu açıklık göğüs duvarında künt ya da delici travmaya bağlı oluşabildiği gibi akciğer parankiminin komşu visseral plevrayla birlikte yırtılması nedeniyle de oluşabilir. Hava girişi trakeobronşial yapıların ya da özofagusun yırtılması nedeniyle mediastenden de olabilir. Plevra yaprakları arasında yapışıklıklar bulunduğu lokalize (loküle, ankiste), bulunmadığı durumlarda ise yaygın pnömotoraks izlenir. Solunum sırasında potansiyel plevral boşluğa hava serbestçe girip çıkıyorsa açık pnömotoraks, hava giriş-çıkışı yoksa kapalı pnömotoraks tanımları kullanılır. İspirasyonda giren havanın ekspirasyonda plevral boşluğu terk etmemesine bağlı olarak intraplevral basıncın artması ise tansiyon pnömotoraks olarak adlandırılır. Hidropnömotoraksta plevral boşlukta havanın yanında sıvı da bulunur. Künt ya da delici toraks yaralanmaları, kronik interstisyel akciğer hastalığı, metastatik akciğer hastalığı ve iyatrojenik nedenler (akciğer biyopsisi torasentez ya da kardiyopulmoner cerrahi vb.) pnömotoraksa yol açabilen nedenlerden bazılarıdır. Ancak pnömotoraks en sık genç, uzun boylu ve sağlıklı erişkinlerde kendiliğinden meydana gelir. Altta yatan plöroparankimal bir patoloji olmaksızın görülen, tetikleyici bir etkenin eşlik etmediği ve spontan pnömotoraks olarak adlandırılan bu tip sıklıkla subplevral yerleşimli küçük konjenital bleblerin rüptürüne bağlıdır. Bu blebler bilateral olabilir. Spontan pnömotoraks erkeklerde sekiz defa daha sık görülür. Spontan pnömotoraks tekrarlayıcıdır; ilk ataktan sonraki iki yıl içerisinde aynı tarafta %50 oranında pnömotoraks saptanır. Genel olarak karşı tarafta %10 oranında tekrarlar. Pnömotoraksla ilişkili klinik bulgular özgün olmayıp ender olarak tanısız değer taşır. Hastalar genellikle ani başlayan göğüs ağrısı ve dispne yakınmalarıyla başvururlar. Öyküde toraks travması, geçirilmiş pnömotoraks, astım, amfizem, interstisyel fibrozis gibi akciğer patolojilerinin bulunması tanıda yardımcıdır. Perküsyonda hiperrezonans, kalp seslerinde zayıflama, solunum seslerinde azalma gibi fizik inceleme bulguları özellikle küçük ya da orta derece pnömotoraksta saptanamayabilir. Tansiyon pnömotoraksta bu bulgulara ek olarak siyanoz görülebilir (24).

#### **2.4.8. Cilt Altı Amfizemi**

Havanın cilt altına çıkması ile olur. Başlıca nedenleri; dışarıdan yara vasıtasıyla, pnömotoraksta pariyetal plevrada yırtılma oluşursa, mediastinal amfizemin dışarı açılması halinde, plevrası yapışık kimsede lokalize pnömotoraksın cilt altına geçmesi ile oluşur. Bazen de travmadan sonra nedeni saptanamayan mediastinum, boyun ve yüzde görülen masif amfizemle karşılaşılır. Bu amfizem bütün vücut cilt altına yayılır. Bazen aponevrozlar arasındaki bu hava vena kavalara baskı oluşturarak kompresyona neden olabilir. Bu durumda mediastinotomi faydalıdır (23).

#### **2.4.9. Sternum Fraktürleri**

Günümüzde sık olarak görülür. Kırık hattı çoğunlukla transverstir. Kırık hattı inspeksiyon ve palpasyonla saptanır. Lateral grafide doğrulanır. Sternum ya direkt darbe sonucu veya indirekt olarak aşırı fleksiyon sonucu kırılabilir. Olguların %57'sinde ciddi intratorasik yaralanma birliktedir. Eğer sternum kırığı deplase ise şiddetli ağrı yapar. Redüksiyon traksiyon yöntemleri veya direkt cerrahi ile yapılabilir. Solunum fizyoterapisi uygulanır ve ağrı kesiciler verilir. Yaklaşık bir ay içinde sabitlenir. Psödoartrozu nadirdir (23).

#### **2.4.10. Yelken Göğüs**

Toraks duvarının segmental anstabilizasyonu olarak tanımlanan yelken göğüs, ardışık en az üç kostanın en az iki yerden kırılması sonucunda meydana gelir. LoCicero'ya göre erişkin toraks travmalı hastaların %5'inde görülmektedir (25). Paradoks hareket sonucunda vital kapasite azalır, ventilasyon inefektif olur ve beraberinde bulunan pulmoner kontüzyon ile solunum yetersizliği gelişebilir (26). Kısıtlı bir alanda yelken göğüsü olan hastalarda iyi bir analjezi, sekresyon temizliği, oksijen ve sıvı tedavisi uygulanır. Hastanın genel durumu aldaticı olabilir, kan gazı ile takip şarttır. Sadece paradoks hareket varlığı mekanik ventilasyon kriteri değildir (27). Mekanik ventilasyon desteği, üç günden göğüs duvarının fibröz stabilizasyonu oluncaya, yani üç haftaya kadar gerekebilir (28). Göğüs travmalarında yelken göğüs gelişme oranı Galan ve arkadaşlarında (29) %8, Çağırıcı ve arkadaşlarında (30) %1,5,

LoCicero’da (25) %5’dir. Mekanik ventilator ihtiyacı olan hastaları Buduneli (31) ve Haeneli’nin (32) belirttiği şekilde entübe edilerek, ortalama 20 cmH<sub>2</sub>O düzeyinde intermittent pozitif basınçlı ventilasyonla stabilizasyonları sağlanmaktadır. Yelken göğüste mortalite, akciğer kontüzyonu, masif hemotoraks ve ARDS gelişimi ile yakından ilgilidir (33). Mortalite oranı izole kontüzyonda %11, ek patoloji varlığında %22 civarında bildirilmektedir (34).

#### **2.4.11. Diyafragma Yaralanmaları**

Penetran toraks travmaları diyafragmada küçük delikler oluştururken, künt travmalar sonrasında geniş radyal yırtıklar gelişebilir. Künt travmalar konjenital olarak zayıf olan posterior diyaframa bölgesinde rüptüre neden olabilir. Künt travmalara bağlı yaralanmalar basınç değişikliği sonucu olarak meydana gelir ve aniden yükselen intra-abdominal basıncın iletimi nedeniyle oluşur. Motorlu araç kazaları ve yüksekten düşme gibi yüksek enerjili mekanizmalar sonucu oluşan kazalarda diyaframda büyük hasar gelişir ve solunum mekaniğinde oluşan aksama sonucu tanı erken konulabilir (35, 36). Penetran diyafram yaralanmaları alt göğüs veya üst abdomen kısmına isabet eden ön, yan veya arka taraftan olabilen kesici-delici veya ateşli silah yaralanmalarına bağlı gelişir. Diyafram bölgesindeki bıçaklı veya ateşli silahlı yaralanmaları daha küçük defekler oluşturabilir. Delici alet yaralanmaları sonucu oluşan travmalar, başlangıçta sessiz seyretme eğilimindedir; bununla birlikte uzun dönemde ciddi komplikasyonlara da yol açma potansiyeline sahiptir. Sol taraf yaralanmaların sayısının çok olması birçok saldırgan sağ elini kullanıyor olmasının da etkisi vardır. Sağ elle yapılan saldırılar mağduru daha çok sol taraftan yaralamaktadır (37). Sağ diyafragma göreceli olarak karaciğer tarafından korunduğu için sol tarafta diyafragma rüptürleri daha sık görülür. Bunun yanında sağ tarafta gelişen diyafragma rüptürlerinde mortalite daha yüksektir. Diyafragma rüptürü gelişmesi aynı zamanda ciddi bir abdominal yaralanma olduğunun işaretidir. Akciğer grafisi ile tanı koyma oranı sol taraf yaralanmalarda %27-62, sağ taraf yaralanmalarda %17 olarak bulunmuştur (38,39). Bir tarafta diyafragmanın yükselmesi ve alt lob atelektazisi, sol hemitoraksta nazogastrik tüp görülmesi, göğüs boşluğunda mide, barsak veya kolona ait gaz gölgelerinin bulunması gibi radyolojik bulgular görülebilir. Mekanik ventilasyona bağlı hastalarda pozitif basınç abdominal organların herniasyonunu

önleyebileceğinden göğüs röntgeninde herhangi bir patoloji saptanmayabilir. Ekstübasyon sonrası çekilen grafide herniasyon bulguları görülebilir. Organ herniasyonu olmadığı durumlarda tanı BT ile de konulamayabilir. Diyafragmadaki yaralanmanın laparotomi, laparoskopi, torakotomi veya torakoskopi sırasında doğrudan görülmesi tanıda altın standarttır. Diyafragma yaralanmaları genellikle cerrahi tamir gerektirir. İnspiryumda toraks boşluğundaki negatif basınç abdominal organ herniasyonunu kolaylaştırır ve geç komplikasyon olarak strangülasyon gelişebilir. Acil onarım genellikle laparotomi ile diyafragmaya konulan non-absorbable aralıklı matress dikişler konularak yapılır. Kronik herniasyonda herniye organları batına indirebilmek için torakotomi gerekebilir.

#### **2.4.12. Travmatik Asfiksi**

Travmatik asfiksi toraksa gelen kuvvetli künt yaralanmalar sonrası oluşur. Hastalarda yüzde ve göğsün üst bölgesinde peteşiler oluşur. Subkonjunktival hemoraji, servikal siyanoz ve az sıklıkta nörolojik bozukluklar da gelişebilir. Nadiren retinal ödeme bağlı geçiçi görme kaybı da görülebilir. Derin inspiryumdaki bir kişinin glottisi kapalı iken göğsün ve karnın ani basıya uğraması bu patolojinin gelişiminden sorumludur. Williams, Lee ve ark bu hastalara ek yaralanmanın olmadığı kesinleştirildiği durumlarda sadece destek tedavisi önermiştir (40, 41).

#### **2.4.13. Trakeobronşial Yaralanmalar**

Trakeobronşial yaralanmalar genellikle otomobil kazaları sonrası oluşur. Bu yaralanmalar yaklaşık %30 oranında ölümcül seyreder. Bronş rüptürlerinin %80'inden fazlası karinadan 2.5 cm mesafe içinde oluşur (42). Servikal trakeanın önde mandibula ve sternum tarafından, arkada vertebralar tarafından korunması nedeni ile ana bronşların ve intratorasik trakeanın hasarı daha sık görülür. Trakeanın büyük damarlarla, akciğerlerle ve kalple komşuluğu göz önüne alındığında trakea travmalarında eşlik edecek patolojilerde tahmin edilebilir. Klinik iki şekilde olabilir. Ekstraplevral rüptürde hastada cilt altı amfizemi ve pnömomediastinum görülür.

İntraplevral rüptürde hastada giderek artan solunum sıkıntısı gelişir. Toraks tüpü takıldığında masif hava kaçağı görülür ve dren takılmasına rağmen akciğer

ekspanse olmaz. Trakeobronşial yaralanması gelişen hastaların %90'ında göğüs röntgeninde patolojik bulgular saptanır. Bu bulgular pnömotoraks, plevral effüzyon, cilt altı amfizemi, aynı tarafta kosta kırığı ve mediastinal hematoma görünümü olabilir.

Trakeobronşial yaralanmalara spesifik bulgular peribronşial hava görünümü, derin servikal amfizem (prevertebral fasya boyunca radyolusen bir çizgi görülür), mediastinal amfizem ve fallen lung işaretidir. Trakeobronşial yaralanma düşünülen hastaya hemen %100 oksijen solutulur. Hastanın durumu stabil ise hemen bronkoskopi yapılmalıdır. Yaralanma bronşial seviyede ise endotrakeal tüp sağlam ana bronşa doğru ilerletilir. Bu şekilde hastanın hem ventilasyonu düzeltilir, hem de sağlam tarafa diğer taraftan gelen hemorajik sekresyonla dolması engellenir. Bu amaçlar için, şartlar uygunsa çift lümenli tüp kullanılmalıdır. Kesin tedavi absorbable olmayan, aralıklı dikişlerle tamir veya anastomoz yapılmalıdır (43).

#### **2.4.14. Künt Kalp ve Büyük Damar Yaralanmaları**

Travma sonrası en sık gözden kaçırılabilen fatal patoloji kardiyak kontüzyondur. Genellikle kalbin doğrudan kompresyonu veya hızlı deselerasyon travmaları sonrası oluşur. Kardiyak kontüzyon genellikle sternum fraktürleri ile birlikte gelişir ve hasar sağ ventrikülde gerçekleşir. Tanı travma mekanizmasının öyküsü, seri kardiyak enzim ölçümleri, EKG değişiklikleri, EKO'da ventrikül duvar disfonksiyonunun görülmesi ile konur. Kardiyak kontüzyon sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde sinus taşikardisi, supraventriküler taşikardi, ventriküler ekstrasistoller gibi ritm bozuklukları görülür. Dal blokları ve tam blok gibi ileti bozuklukları da gelişebilir. Fakat ileti bozuklukları nedeni ile pacemaker gereksinimi nadirdir. Künt travma sonrası gelişen myokard kontüzyonu azalmış kardiyak kontraktileteye, azalmış ventriküler kompliansa ve bunlara bağlı gelişen kalp yetmezliği nedeni ile düşük debi tablosuna yol açar. EKG'de non-spesifik ST-T değişiklikleri görülür. Troponin I ve troponin T seviyelerinin myokard hasarında sensitiviteyi yüksektir. EKG ve troponin ölçümleri ile kardiyak kontüzyon riski taşıyan hastalar belirlenebilir (44).

Künt toraks travması sonrası EKG ve CK-MB değerlerinin birlikte değerlendirilmesi ilk başvuru ünitelerinde kardiyak kontüzyo tanısını kolaylaştıracaktır. Ölümcül olabilecek komplikasyonların veya moniterize edilmesi

gereken hastaların önceden tespit edilmesi için bu iki parametrenin birlikte değerlendirilmesi daha faydalı olacaktır (45).

#### **2.4.15. Kardiak Tamponad**

Perikardial tamponad çoğunlukla penetran göğüs yaralanmalarından sonra gelişir. Erişkin bir hastada perikardial boşlukta akut olarak 150-200cc kanama gelişmesi bile tamponad fizyolojisine neden olabilir (46). Bilinci açık hastalarda anksiyete vardır ve ölüm korkusu ifade edebilirler. Hastada etkin kan ve sıvı desteğine rağmen devam eden hipotansiyon, asidoz, baz defisiti varsa perikardial tamponad tanısı akla gelmelidir. Beck triadı bulguları (juguler venöz dolgunluk, hipotansiyon, kalp seslerinin derinden gelmesi) hastaların sadece %33'ünde vardır (47). Pulsus paradoksus (inspiryum sırasında sistolik kan basıncının 10mmHg'den daha fazla düşmesi) ve Kussmaul sign (spontan solunumu olan hastada inspiryum sırasında santral venöz basınç yükselmesi) görülebilir. Hipotansiyonla birlikte sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasındaki farkta azalmada tamponad lehine bir bulgudur. Boyundaki venöz dolgunluk belirginleşir ve santral venöz basınç (CVP) artar. Akciğer grafisinde mediasten geniştir. EKG'de düşük amplitüdü QRS kompleksleri görülebilir. EKO'da perikardial boşlukta mayi görülmesi tanıyı kesinleştirir.

#### **2.4.16. Özofagus Yaralanması**

Travma sonrası özofagus yaralanması nadir görülür. Sıklıkla penetran travmalar sonrasında oluşurlar. Özofagus yaralanmalarında tanı koyulamadığında hastalar mediastinit nedeni ile kaybedilir. Hastalar epigastriumda başlayan ve göğüse doğru yayılan kıvrandırıcı tarzda ağrıdan şikayet ederler. Hızlı bir şekilde dispne, siyanoz ve şok tablosu gelişebilir. Fizik muayenede cilt altı amfizemi; radyografide pnömotoraks, hidropnömotoraks görülebilir. Özofagoskopide özofagus duvarında lokalize hematoma veya lacerasyon görülmesi tanı koydurucudur. Özofagus yaralanmalarında tedavi cerrahi onarımla birlikte mediastenin ve plevral boşluğun drene edilmesidir. Hastalara agresif bir şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır (48). Attar ve ark.nın çalışmasında özofagus perforasyonu sonrası ilk

24 saatte opere edilen hastalarda sağ kalım %87 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada daha geç dönemde opere edilen hastalarda bu oranın %55'e düştüğü belirtilmiştir (49).

## 2.5. Akciğer Kontüzyonu

Travma sonrası meydana gelen enerji öncelikli olarak göğüs duvarı tarafından absorbe edilir ve absorbe ettiği bu enerjiyi akciğere iletir. Bunun sonucu olarak, alveollerde meydana gelen aşırı gerilme ve yırtılma, alveollerin bronşiolardan ayrılması, intraalveolar kanama, interstisyel ödem ve sonuçta meydana gelen alveolokapiller hasar akciğer kontüzyonu olarak ifade edilir. Toraks travması sonrası intratorasik olarak en sık görülen yaralanma şekli akciğer kontüzyonudur. Major göğüs travmaları sonrası %30-77 oranında olduğu belirtilmektedir. Kontüzyon, akciğerin temas alanları olan toraks duvarı, diyafram ve mediasten komşuluğunda daha sık görülür. Kinetik enerjinin iletiminin daha kolay olmasından dolayı bu bölgedeki kontüzyonlar da daha ağırdır. Akciğer kontüzyonunun ciddiyeti travmanın ağırlığına ve alveolokapiller hasarın derecesine bağlıdır. Akciğer kontüzyonu çocuklarda izole yaralanmalar şeklinde görülürken erişkinlerde diğer organ yaralanmaları ile birlikte (5).

Göğüs travmaları klasik olarak künt, penetran ve blast olarak üçe ayrılırlar. Künt ve blast yaralanmalarda, penetran olanın aksine, göğüs içi organları dış ortamlarla ilişki halinde olmayıp yaralanma direkt ve indirekt maruziyete bağlı olarak gelişir. Direkt maruziyet ile oluşan hasarın şiddeti, uygulanan kuvvetin yönü ve büyüklüğü, uygulama sahasının genişliği ve etki süresi ile ilişkilidir. İndirekt maruziyet ise toraks içinde meydana gelen hasardan sorumlu olanıdır ve oluşan hasar kuvvetin akselerasyon-deselerasyonu, kompresyon-dekompresyonu, torsiyon ve makaslama mekanizmaları ile ilişkilidir (16).

Akciğer kontüzyonunun oluşum mekanizması hakkında üç görüş vardır.

- 1) Çarpan enerji dalgasının pozitif basıncı nedeniyle alveollerin gerilmesi ve lasere olması
- 2) Enerji dalgasının alveol ve bronşları farklı hızlarda hareket ettirmesi sonucu alveol ve bronşların ayrılması.



- 3) Enerji dalgasının alveol yüzeyindeki sıvı-gaz temas yüzeyine çarparak ortak yüzeyin parçalanması (6).

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

Tip 1 yaralanmalar, en sık ve genellikle 49 yaşının altındakilerde görülen elastik göğüs duvarının sıkışması sonucu hava ile dolu akciğerlerin yırtılması ile oluşur.

Tip 2 yaralanmalar, oldukça nadir görülürler ve genellikle gençlerde göğüs duvarının alt bölgesinin sıkışması ile alt lobun omurga boyunca ani yer değiştirmesi sonucunda lasere olmasındır.

Tip 3 yaralanmalar, kot kırıklarına yakın oluşan, kot kırıklarının batması sonucu küçük yırtılmalar şeklinde ortaya çıkan, ikinci sıklıkla rastlanan ve genellikle yaşlı hastalarda görülen yaralanmalardır.

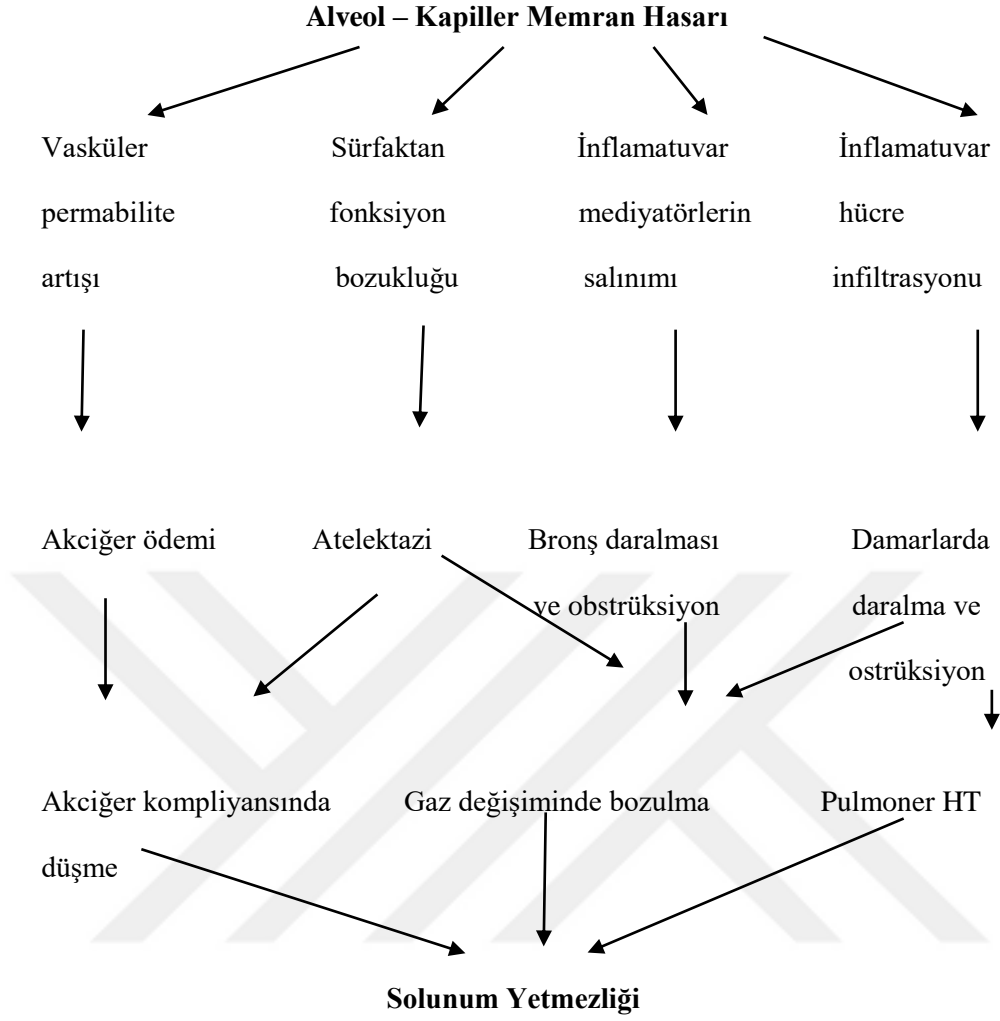
Tip 4 yaralanmalar ise göğüs duvarının ani sıkışması ile akciğerlerin ani yer değiştirmesi sonucu önceden mevcut plevral yapışıklıklara yakın akciğer parankiminde meydana gelen yırtılmalar. Çoğunlukla ameliyat sırasında ve otopsi esnasında görülürler (6, 50).

Travmanın ilk anında merkezi bir kanama odağını takiben birkaç saat sonra kanamanın etrafında ödem gelişmeye başlar. İlk günün sonunda yapısı bozulan alveollerin etrafı yoğun infiltrasyon hücrelerinin göçüne maruz kalır. Bu nedenle kontüzyona maruz kalmış alveoller işlevini yerine getiremez ve oksijenizasyonu normal bölgelere göre daha bozulmuş durumdadır. Akciğer kontüzyonunda ortaya çıkan patolojik bulguların alveolokapiller duvardaki hasardan kaynaklandığı belirtilmektedir. Bu fizyopatolojik bozulma sonucu parsiyel oksijen basıncında ilk 24 saatte düşüşler gözlenebilir. Kontüzyona uğramamış bölgelerde de artmış sekresyon, bronş ağacının hemorajik mayi ile dolması nedeni ile gelişen atelektazi ve konsolidasyon da klinik tablonun ağırlaşmasına sebep olur. Akciğer kompliyansı, sürfaktan içeriği azalır, kanlanma bozulur. Pulmoner vasküler direnç ve alveolar-arteriyel oksijen farkı artar. Sonuçta akciğerdeki dolaşım bozulur, mikrosirküler şok meydana gelir. Bu nedenle serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumu gözlenir. Buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve membran hasarı gelişir (51).

Travma sonrası kapiller permabilite hem sistemik hem de pulmoner olarak artar ve ödem gelişir. Künt toraks travması, kafa travması ile beraber olsun ya da olmasın, çoğunlukla nörolojik bir yanıt ya da sistemik nöral boşalmaya sebep olur. Bu durum periferik vasküler direnci artırır. Kardiyak outputta artışa neden olur. Bu artış endotel hücreleri üzerinde strese neden olan hasarlanma yapar. Genel anlamda toraks dışı yaralanmalarda bile travma hastalarında sürfaktan düzeyinde azalma tespit edilmiştir.

Yaralanma sırasında dokularda oluşan tansiyon düşüklüğü, arteryal tromboz veya direkt arter hasarı yüzünden nekroz gelişebilir. Nekrozdan önce kan akımının restorasyonu bu süreci engelleyebilir. Ancak reperfüzyon sırasında oksijen radikallerinin oluşması nedeni ile genellikle hasar daha da belirginleşir. Reperfüzyonun hemen ardından hücresel hasar oluşmaya başlar. İskemiye bağlı hücresel hasar sonrası oluşan SOR, reperfüzyon sırasında hücreler için daha toksik olmaktadır (6, 52).

Ciddi toraks travması geçiren bütün hastalarda alveolokapiller gaz değişimi ve arter hipoksisi olur. Pulmoner kapiller basınç, vasküler basıncı aşarsa intrapulmoner şant gelişir (53). Buna bağlı olarak gaz değişim mekanizma bozukluğunun artması sonucunda hipoksemi daha belirgin hale gelir. Travmaya maruz kalan alanda solunum yaklaşık %44 oranında azalır ve ciddi hipokseminin asıl sebebi bu mekanizmadır. Hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon gelişir. Gelişen vazokonstriksiyon hasara uğramış akciğer alanı ile doğru orantılıdır. Yaralanmadan yaklaşık 24-48 saat sonra olaylara atelektazi ve inflamasyonunda katılmasıyla hipoksemi daha belirgin hale gelir (54).



**Şekil 1.** Alveolokapiller membran hasarı ve solunum yetmezliği (55)

### 2.5.1. Akciğer Kontüzyonunda Klinik

Travma sonrası hastaneye giriş yapan hastada ilk iş solunum yeterliliğinin tespiti olmalıdır. Solunum sayısı, dispne varlığı, hava yolu açıklığının olması, sekresyon kontrolü ve siyanoz hemen değerlendirilmelidir. Solunum kontrolü ile eş zamanlı olarak hemodinami değerlendirilmelidir. Arteriyal tansiyon, nabız sayısı ve cilt rengi mutlaka değerlendirilmelidir. Aksi ispat edilinceye kadara öncelikli olarak hayatı tehdit edici durumlar akılda bulundurulmalı ve her toraks travmalı hastada kontüzyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır (50).

Toraks travması sonrası akciğer kontüzyonu geçiren hastalarda genellikle dispne, taşikardi, hemoptizi, siyanoz, takipne ve hipotansiyon görülür. Yaygın kontüzyonu bulunan vakalarda travmadan bir kaç saat sonra nefes darlığı prodüktif

olmayan öksürük gelişebilir. Fizik muayenede patolojik bulgu saptanmamakla beraber ciddi kontüzyonlarda lokal veya generalize raller ve azalmış solunum sesleri bulunabilir. Fizik muayenede solunum seslerinin alınmaması travmalı hastalarda pnömotoraks ve hemotoraksı akla getirmelidir.

Akut akciğer hasarı künt toraks travmalarının %30-75'inde görülen bir klinik durumdur (56). Künt toraks travması geçiren hastalarda akut akciğer hasarı ve/veya akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) görülebilmektedir. İzole toraks yaralanmalarının %17'sinde ARDS görülür, bu gruptaki ölüm oranı %11'dir, diğer sistem yaralanmalarının eklenmesi ile ARDS oranı %78'e, ölüm oranı %25'e yükselir (50).

### **2.5.2. Akciğer Kontüzyonunda Radyoloji**

Genellikle travmanın hemen sonrasında çekilen göğüs röntgeninde patoloji gözlenmeyebilir. Radyolojik değişikliklerin oluşumu travmadan yaklaşık altı saat sonra görülmeye başlar, bazen de 18-24 saati bulabilir. Akciğer grafisinde anormal yama tarzında opasite artışı ve hava boşlukları gelişir. Lezyonlar tek sayıda veya diffüz olabilir. Lezyonlar perihiler bölgede, vertebra, sternum ve komşu kotlara yakın alanlara yerleşimlidir. Travmadan hemen sonra bu lezyonların varlığı kontüzyon için tanı koydurucudur. Çünkü aynı şekilde gözlenen ARDS ve pnömoni gibi durumlar travmadan günler sonra ortaya çıkar.

Toraks bilgisayarlı tomografisinin (BT) göğüs travması olan hastalarda, mediastinal organ yaralanması, akciğer parankimi, hava yolları, vasküler yaralanmalar göğüs duvarı ve diyafragma yaralanmalarını değerlendirmede oldukça faydalı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca toraks BT'nin toraks yaralanmalarını saptamakta yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve akciğer kontüzyonu, pnömotoraks ve hemotoraksın saptanmasında akciğer grafisine göre üstün olduğu bildirilmiştir (57, 58).

Takip edilen hastalarda lezyonda rezolüsyon gecikmesi hematoma, yırtılma ve enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığını düşündürür. Eğer travmadan yedi gün içerisinde komplikasyon gelişmezse radyolojik olarak kontüzyon düzelmeye başlar. Komplikasyon olmayan akciğer kontüzyonu genellikle 4-6 gün içinde geriler. Herhangi bir hastada travmadan 7-8 gün sonra pulmoner kontüzyonda progresif

gerileme yoksa, enfeksiyon, atelektazi, ARDS ve laserasyon gibi patolojilerle birlikteliği araştırılmalıdır.

Toraks travma hastalarında ilk olarak çekilmesi gereken akciğer grafisi genellikle acil koşullarında ve yatarak çekildiği için patolojilerin gösterilmesinde duyarlı olsalarda özgülükleri oldukça düşüktür. Toraks BT'nin travma hastalarındaki akciğer patolojisi belirlenmesinde %30-60 oranında daha üstün olduğu gösterilmiştir (58,59). Akciğer grafisi, benzer zamanlarda çekilen toraks BT ile karşılaştırıldığında olguların %60'ında akciğer kontüzyonunu göstermeyebilir. Toraks BT ile tespit edilen akciğer kontüzyonu alanı akciğer grafisinde görülebilen alanın sıklıkla iki ile üç katı büyüklüğündedir (60, 61).

### **2.5.3. Akciğer Kontüzyonunda Tedavi Yaklaşımı**

Akciğer kontüzyonlu hastaların tedavisi hastanede yakından takip edilerek yapılmalıdır. Çünkü hastaların klinik bulguları ve genel durumu hızlı bir şekilde değişebilir. Tedavide esas olan solunum desteğinin tam anlamıyla sağlanmasıdır. Parsiyel oksijen basıncı 60 mmHg'nin üzerinde olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Sıvı kısıtlaması tartışmalı olmakla birlikte sıvı dengesi ve hemodinamik durumu yakından takip edilerek, gerekirse kateterize edilip pulmoner kapiller wedge basıncı ve pulmoner arter basınçları ölçülmeli, aşırı hidrasyondan kaçılmalıdır (20). Kısa süreyle yüksek doz kortikosteroid verilmesini öneren kaynaklar bulunmaktadır (3). Atelektaziyi önlemek amacıyla göğüs fizyoterapisi ve mukolitik ajanlarla bronş sekresyonları temizlenmeli ve ağrı kontrolü sağlanmalıdır (21). Analjezi, interkostal, intravenöz veya epidural olarak uygulanabilir. Antibiyotik tedavisine başlanması henüz netlik kazanmamıştır. Akciğer kontüzyonu teorik olarak bakteriyel kolonizasyona ve sekonder enfeksiyona yatkın olmasına rağmen profilaktik antibiyotik kullanımının yararı kanıtlanmamıştır (5, 19, 22). Ancak hemoraji, ödem ve inflamasyon olan kontüzyonlarda bakteriler kolaylıkla kolonize olup enfeksiyon meydana getirdiği için profilaktik antibiyoterapiyi öneren çalışmalar da vardır (23). Yapılan tüm bu tedaviler yeterli olmazsa mekanik ventilasyonun gerekebileceği akılda tutulmalıdır. Mekanik ventilasyon ihtiyacına ciddi akciğer kontüzyonu olan yelken

göğüs ve ARDS bulgularının eşlik ettiği olgularda kan gazına bakılarak ertelemeyen karar verilmelidir.

#### **2.5.4. Akciğer Kontüzyonunda Hücresel ve Moleküler Yanıt**

Yaralanma bölgesindeki vasküler tepki inflamasyonun ortaya çıkmasındaki en büyük etkidir. Ani yaralanmadan hemen sonra kısa süren bir vazokonstriksiyon ve sonrasında arteriyal vazodilatasyon oluşur. Bu da kapiller yatağın daha fazla kanlanması ve takiben vasküler geçirgenliğin artışına sebep olur. Yaralanma bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, polimorf nüveli lökositlerin lezyon bölgesini birkaç saat içinde infiltre etmesi ile başlar ve travmanın ilk 24 saatinde maksimum seviyeye ulaşır. Işık ve elektron mikroskobu çalışmalarında 4. saatten önce kan damarları dışında çok az miktarda PMNL bulunurken, 4. saatte bunların damar içinde sayıca çok arttıkları ve damar duvarından çıkarak doku içine girmeye başladıkları tespit edilmektedir. PMNL'ler granüler içeriklerini ortama vererek litik enzimlerin etkisi ile vasküler ve parankimal yaralanmayı daha da belirginleştirebilmektedir. PMNL infiltrasyonu miktarı ile oluşan hemoraji miktarı korelasyon göstermektedir. Histamin, plazma proteazları, bradikinin, prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör, serbest oksijen radikalleri, serotonin gibi inflamasyon medyatörleri yaralanma bölgesinde toplanırlar. İnflamatuvar hücreler için kemotaktik olan bu maddeler doku yaralanmasının hızla artmasına sebep olurlar (62). Vücutta immun yanıtı oluşturan koruyucu mekanizmalarda (lökositler gibi) doku hasarına neden olabilir. Bu hasar sonucu meydana gelen oksijen ürünleri, hücresel membrandaki doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratmak suretiyle endotel hasarına yol açarlar (63).

Travmaya uğrayan hücrenin mevcut zarı altındaki fosfolipid tabakası ortaya çıkar. Meydana gelen bu fosfolipidlerden, fosfolipaz-A2 enziminin aktivasyonu ile araşidonik asid oluşur. Araşidonik asid siklooksijenaz yolu ve lipooksijenaz yolu olmak üzere iki ana yoldan okside olur. Siklooksijenaz yolu ile prostoglandinler ve tromboksanlar, lipooksijenaz yoluyla lökotrienler ve hidroksieikozatetranoik asidler oluşur ki bunların hepsine birden eikonozoitler denir. Eikonozoidler, araşidonik asidden köken alan siklik yağ asidi şeklindeki maddelerdir. Lenfositler dışındaki çoğu çekirdekli hücrelerden eikonozoidlerin salınımı olmaktadır, hücre içinde

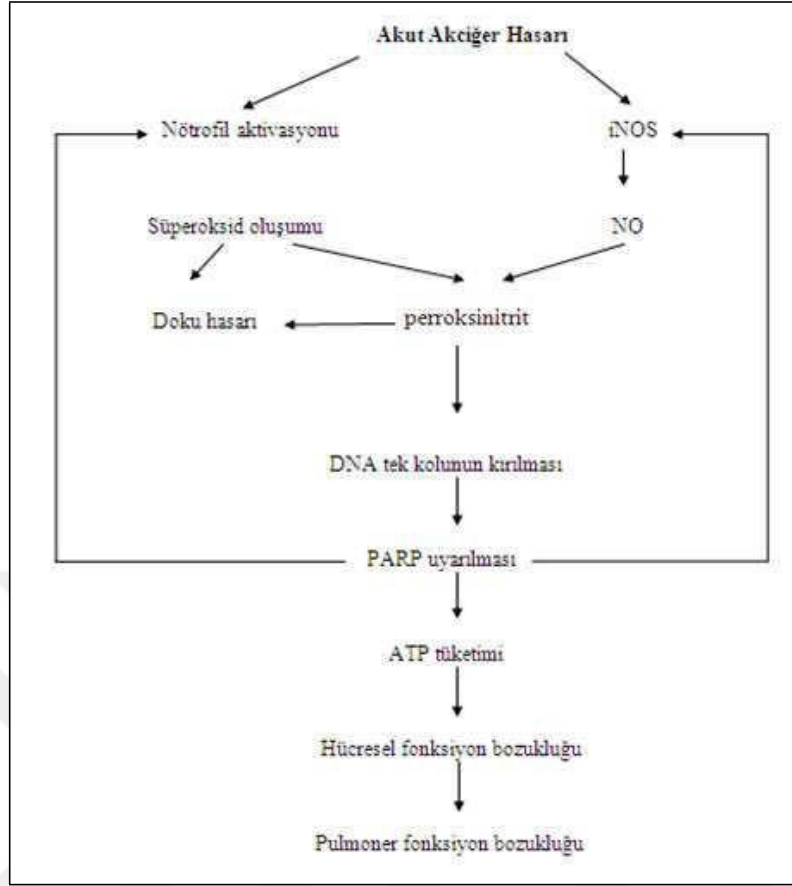
biriktirilmezler, doku hasar gördüğünde hızlıca sentezlenirler. Bu nedenle hasar gören dokularda vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, lökosit migrasyonu ve yığılması ile karakterize inflamatuvar yanıtı oluştururlar. Şayet inflamatuvar yanıt aşırı ise oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulabilir ve oksidanlar, inflamasyonun daha uzun ve şiddetli olmasına sebep olabilirler (64).

Vücuttaki savunma mekanizmaları sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri çoğunlukla dış yörüngelerinde serbest oksijen içerirler. Dış yörüngelerinden bir ve birden fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikallerde stabilite, çevresindeki moleküllerden bir elektron alarak elektron çifti oluşturmasıyla yani oksidasyonla sağlanır. Elektronu alınan bu molekül eşlenmemiş elektron içerdiğinden serbest radikale dönüşür ve böylece tek bir radikal varlığı bile elektron transfer zincir reaksiyonlarını başlatabilir. Başlayan bu zincirleme reaksiyon membrandaki yağ asitleri bitirinceye kadar devam eder. Hücre membranının lipofilik yapısı araşidonik asid gibi poliansatüre yağ asitlerinden zengindir ve bu yağ asitlerinin düşük olan erime noktası hücre membranının akışkanlığından sorumludur. Oksidasyon, membran yağ asitlerinin erime noktasının yükselmesine böylece membran akışkanlığının azalmasına neden olur. Sonuç olarak membran, selektif geçirgenliğini kaybeder ve hücre parçalanır (63). Genellikle hücreler kendi ürettikleri radikallerin oluşturacağı hasara karşı katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon gibi endojen antioksidanlar tarafından korunurlar (65). Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu durdurarak ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler.

İskemi gelişen dokularda reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi için gerekli hücre içi mekanizmalar tam olarak aktif haldedir, ancak hipoksi olduğundan fonksiyonel değildirler. Reperfüzyon ve dokulara yeniden oksijen verilmesi ile beraber büyük miktarda reaktif oksijen molekülleri üretilir, bu da doku hasarının artmasına neden olur. İnflamasyonda kallikrein-kinin sistemide aktif olmaktadır. Proteolitik enzimlerin çoğunluğu kininojenlere etki eder ve kinin oluşumuna neden olur. Kininler, kapiller permabilitiyi arttırarak doku ödemeine neden olurlar, ayrıca ağrı ve bronkokonstrüksyonu da arttırırlar. Kininlerin en bilineni olan bradikinin güçlü bir vazodilatördür (66).

Nitrik oksit (NO) inflamasyonda etkili olan diğeri bir maddedir. NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin aktive olmasından sonra L-arjinin aminoasidinin, terminal guanido nitrojen kısmının okside olması ile sentezlenir. NO sentazı sırasında kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, flavin adenin dinükleotit, tetrahidrobiopterin kullanılır. Endotelden sentezlenen NO damarın gevşemesi, platelet agregasyonu ve nötrofil agregasyonunu engelleyerek travma sonrası organlarda kan akımının sürdürülebilmesini sağlar (67). NOS ile sentezlenen yüksek konsantrasyondaki NO ise travmadaki doku hasarını artırır (68). Kısaca NO akut inflamatuvar olaylarda hem koruyucu hemde hasarlayıcı bir molekül olarak etki gösterebilir. NO'in serbest oksijen radikalleri ile etkileşimi ve antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Ortamda oksijen varsa NO'den NO<sub>2</sub> ve iki elektronlu oksidanlar olan N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> oluşur. Süperoksidi bağladığı için NO'in serbest radikalleri temizleyen koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. Süperoksit ile NO reaksiyonunun ürünü olan peroksinitrit ise güçlü ve yarılanma ömrü uzun olan bir antioksidandır, peroksinitritin parçalanması ile yüksek konsantrasyonlarda NO<sub>2</sub> oluşur (69). Bu reaktif enzim fonksiyonlarına ve membran bütünlüğüne zarar verir (Şekil 2).





Şekil 2. NO'nun akut akciğer travmasındaki rolü (69)

## 2.6. Akut Akciğer Hasarı (Acute Lung Injury -ALI)

1800'lü yılların sonlarına doğru Dupuytren tarafından tanımlanan ALI künt toraks travmalı hastaların çoğunda gözlenmektedir (70). Travma, şiddetine göre akciğer kontüzyonundan, ALI ve ARDS'ye kadar değişik sonuçlara yol açabilir.

ALI'de hücre içi veya hücre dışı ödem meydana gelmesi sonucunda alveolokapiller membran geçirgenliği bozulur ve hipoksi gelişir. Böylece vital kapasite, tidal volüm, arteriyal oksijenlenme ve esneklik azalır. Ayrıca artan sekresyonlar bronşioleri tıkar, hasarlı ya da hasarsız bölgelerde atelektaziye neden olur. Bu nedenle hipoksemi genellikle yaralanmadan 24-36 saat sonra belirginleşir. ALI, hasar gören bölgede ödem, hemoraji, kanın intraselüler ve alveolar alanlara geçmesi ile karakterizedir. ALI sonucunda arteriovenöz şantlar artar, hipoksi ve solunum yetmezliği gelişir. Solunum yetmezliği, kanamanın ilerlemesi ve görüntüleme bulguları saatler içinde gelişir.

### **2.6.1. Epidemiyoloji**

Künt toraks travmalı hastaların %50-60'ında ALI görülmektedir (70). Multitrammalı hastalarda sadece ALI'ye bağlı ölüm oranını tanımlamak zordur, ancak literatürde genellikle %10-25 arası değerler rapor edilmiştir. Yelken göğüs olan hastaların %75'inde ALI görülebilir ve bu durum mortalite ve morbiditenin yükselme sebebidir (54).

### **2.6.2. Fiziopatoloji**

Akciğerde etkilenen alanlarda bronşlarda daralma, mukus üretiminde artma, mukosilyer aktivitede azalma, sürfaktan üretiminde azalma olur. Bunun sonucunda da solunum yetmezliği gelişebilir. Genellikle ALI'ye bağlı solunum problemleri 3-5 gün içinde düzelebilir, ancak geç dönemde kötüleşmelerde görülebilir. ALI sonrası akciğerin tam fonksiyonel olmaması sonucunda, lokal inflamatuvar cevap, yaralanma ile ilişkili tüm vücudu etkileyen inflamatuvar cevap veya hastane kaynaklı pnömoni gelişimi görülebilir (71). ALI'li vakaların %50'sinden fazlasında akciğerde inflamasyon görülür (54).

### **2.6.3. Klinik**

ALI'de görülen belirti ve bulgular dispne, hipoksemi, siyanoz, taşikardi, hemoptizi, solunum seslerinde azalma veya kaybolmayı içerir. Ventilasyon/ perfüzyon oranının bozulması, intrapulmoner şantları artırır ve akciğer kompliyansını azaltır. Tüm bunların sonucunda bölgesel akciğer hasarı gelişir. Bölgesel akciğer hasarında klinikte, hipoksemi, hiperkapni ve solunum işinin artması şeklinde karşımıza çıkar. Fizik muayenede hastalarda takipne, ral, ronküs, wheezing ve bazı vakalarda hemoptizi saptanır. Klinikte hipoksi ve ventilasyon bozukluğu 24-48 saat içinde belirgin hale gelir (72).

#### 2.6.4. Tanı

ALI tanımlamasında göz önüne alınan ölçüler şunlardır:

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

#### 2.6.5. Tedavi

ALI'nin tedavisinde güncel yaklaşım destekleyici tedavi şeklindedir. ALI'de ciddi hipoksemi görülebilir. Bunu dışında herhangi bir problemi olmayan vakalar genellikle 48-72 saat içinde iyileşmeye başlar ve yaklaşık 1 hafta içinde iyileşme tamamlanır (73, 74). ALI tedavisinde sıvı tipi ve miktarı ile ilgili bir fikir birliği halen mevcut değildir. Ancak hastaya 0,5 ml/kg/saat idrar çıkışı sağlayacak kadar sıvı verilmelidir. ALI'deki akciğer ödemi azaltmaya yönelik hastaya ne tür sıvı verileceğiyle ilgili bir tedavi şekli henüz tespit edilememiştir (74). ALI nedeniyle takip edilen hastalarda pnömoni gelişmemesi için nazotrakeal aspirasyon, solunum fizyoterapisi, ağrı kontrolü ve endikasyonu varsa ventilasyon desteği önerilmektedir. Normal yollarla balgam çıkarabilen künt toraks travmalı hastalarda atelettazi en aza iner ve pnömoni gelişme riski azalır. ALI nedeni ile takip edilen hastalarda verilen furosemid pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven direncini azaltır, böylece pulmoner kapiller hidrostatik basınç düşer, pulmoner kapiller sıvı filtrasyonu azalır, intraselüler mesafedeki sıvı azalır. Tüm bunlara bağlı olarak akciğer görevini yapmaya başlar. Furosemidin tüm bu etkileri diüretik etkisinden bağımsız olarak gerçekleşir. Ayrıca diüretik etkiside tablonun iyileşmesine destek verir (75, 76).

#### 2.7. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)

Akut respiratuar distres sendromu 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Her iki akciğeri de içine alan non-kardiyojenik özellikteki

diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur. Klinik olarak taşipne, dispne ve siyanozla karakterizedir. Görülme sıklığı 3- 8/100,000 olmasına karşılık, mortalite %40-90 arasındadır. ARDS etyolojisi primer ve sekonder olarak ayrılır. Pulmoner (primer) nedenler arasında pnömoni, aspirasyon, akciğer kontüzyonu, toksik gaz inhalasyonu, boğulma yer alır. Extrapulmoner (sekonder) nedenler arasında sepsis, travma, multiple kırık, hipovolemik şok, kan transfüzyonu, akut pankreatit, uzun süren kardiyak operasyonlar, ilaç intoksikasyonları yer alır (77) .

ARDS, ALI'nin en ileri safhasıdır. ALI'de akciğerlerde ekspiryum sonu hacimde azalma, intraselüler ödem, hava yolu basınçlarında artış ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemi mevcuttur. ARDS'de ise buna ek olarak sitokin, monosit-makrofaj, kompleman, koagülasyon-fibrinoliz sistemlerinin uyarılması ve nötrofil yığılmasında mevcuttur.

### **2.7.1. Epidemiyoloji**

Künt toraks travması sonrası ARDS gelişen bütün hastalarda ALI mevcuttur, ancak ALI gelişen hastalarda ARDS gelişmeyebilir. Yapılan bir çalışmada ALI nedeniyle takip edilen hastaların %38'inde ARDS geliştiği görülmüştür (57).

### **2.7.2. Fizyopatoloji**

Histopatolojik tablo progresif olarak değişiklik göstermekte ve net olarak birbirinden tam ayrılamayacak üç fazdan geçmektedir. Bunlar; inflamatuvar veya eksudatif faz, proliferatif faz ve fibrotik faz.

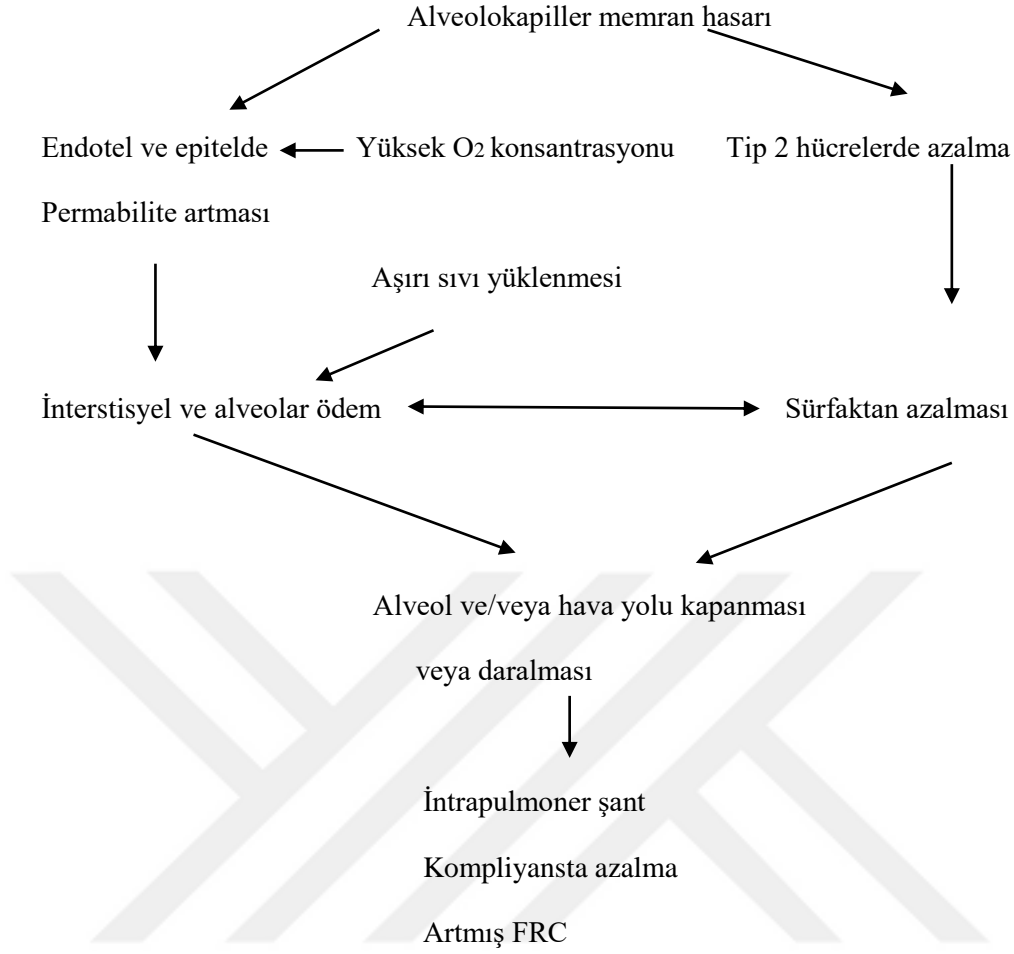
İnflamatuvar evre (Faz 1): Bu evre 1-4 gün sürer. Proteinden zengin ödem sıvısının interstisyum ve alveoller içine sızması ile karakterize bir fazdır. Kapiller endotel ve alveoler epitelde geçirgenlik artışı vardır. Mikroskopik düzeyde akciğerlerde hyalen membranlar, ödem ve alveol zedelenme görülür.

Proliferatif evre (Faz 2): Bu dönemde; miyofibroblast infiltrasyonu, alveolar tip II hücre proliferasyonu görülür. Artmış pulmoner hipertansiyon görülür.

Fibrotik evre (Faz 3): 10-14. günlerde oluşur. Akciğer destrüksiyonu, amfizematöz değişiklikler, fibrozis, pulmoner vasküler daralma, kronik akciğer hastalığı olarak çıkar (77).

ARDS'li hastalarda erken dönemde bronkoalveolar lavaj sıvısında nötrofiller ve nötrofil ürünlerinin belirgin birikimi tespit edilir (77-79). Hayvan modellerinde akciğere nötrofil akımının önlenmesi her zaman olmasada akciğer hasarının azalmasını sağlayabilmektedir. İnflamatuvar süreçte ayrıca makrofajlar, monositler ve sonradan trombositlerde aktive olarak yer alırlar. Trombositler salgıladıkları mediatörler vasıtasıyla endotel hasarının artmasına neden olurlar (78).

Proinflamatuvar süreçte doku hasarının oluşumunda serbest radikallerde önemli rol oynarlar. DNA, protein ve lipid peroksidasyonuna yol açarlar. ARDS'li hastalarda antioksidan düzeyleri azalmıştır (80). ARDS patofizyolojisinde özetle gaz değişim yüzeyinde diffüz hasar, artmış vasküler permeabilite, pulmoner ödem mevcuttur. Patolojik olarak interstisyel boşlukta sıvı, hyalin membran ve sürfaktan kaybına bağlı alveolar kollaps gözlenir (81).



**Şekil 3.** ARDS de patofizyoloji

### 2.7.3. Klinik

Başlangıç klinik bulguları erken dönemde (1-2 saat) ortaya çıkabilir. Bu bulgular genellikle ilk 12-24 saat içinde görülür. Belirti ve bulgular spesifik değildir ve akciğer ödemi ile hipoksiye aittir. Dispne, takipne, siyanoz ve interkostal çekilmeler görülebilir. Oskültasyonda ral ya da wheezing duyulabilir. 24-72 saatte akciğer kompliyansı azalır, dispne ve hipoksemi belirginleşir. Erken ARDS'de artmış şantlar ve düşük ventilasyon / perfüzyon oranlı alanlar nedeni ile gaz değişim anomalileri ortaya çıkar. Bunun sonucunda yaygın pulmoner vasküler tromboz, pulmoner ödem, subplevral enfarktüs ve pulmoner hipertansiyon oluşabilir.

#### 2.7.4. Tanı

ARDS, her iki akciğeri de içine alabilen non-kardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur. 1992’de yapılan “The American European Consensus Conference on ARDS” ile “acute respiratory distress syndrome” terminolojisi kabul edilmiş (82).

ARDS tanı kriterleri ortak karara bağlanmıştır.

Bu kararlar: Solunum sıkıntısının akut olması, hipoksemi, ARDS için  $PaO_2 / FiO_2 < 200$ mmHg, standart akciğer grafisinde bilateral konsolidasyon, sol ventrikül yetmezliğinin klinik bulguları veya pulmoner kapiller basınç  $< 18$  mmHg

**Tablo 1.** ARDS’de tanı kriterleri

|   |
|---|
| Amerika-Avrupa konsensus tanımı (82)  |
| -Akut başlangıç<br>-Bozulmuş oksijenasyon: $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ (ARDS);<br>$PaO_2/FiO_2$ : 201-300 (akut akciğer hasarı)<br>-Göğüs radyogramında akciğerde bilateral opasiteler<br>-Pulmoner arter kama basıncı $< 18$ mmHg veya sol atrial hipertansiyon için hiçbir kanıt bulunmaması<br>-Berlin kriterleri bilinen klinik hasardan sonraki 1 hafta içinde veya yeni veya kötüleşen respiratuar semptomlar (83)<br>-Göğüs görüntülemesinde effüzyon, lobar/akciğer kollaps veya nodülle tamamen açıklanamayan bilateral opasiteler,<br>-Kardiyak yetmezlik veya sıvı yüklenmesiyle açıklanamayan respiratuar yetmezlik<br>-Eğer hiç bir risk faktörü mevcut değilse hidrostatik ödemi dışlamak için ekokardiografi gibi bir objektif değerlendirme ihtiyacı<br>-Bozulmuş oksijenasyon:<br>Hafif: $200 < PaO_2 / FiO_2 \leq 300 + PEEP \geq 5$ cmH <sub>2</sub> O<br>İlımlı: $100 < PaO_2 / FiO_2 \leq 200 + PEEP \geq 5$ cmH <sub>2</sub> O<br>Ciddi: $PaO_2 / FiO_2 \leq 100 + PEEP \geq 5$ cmH <sub>2</sub> O |
| ARDS, akut respiratuar distres sendromu; CPAP, continuous positive airway pressure; PEEP: positive end expiratory pressure.   |

### 2.7.5. Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyonlar söz konusudur. Radyolojik olarak tabloyu akciğer ödeminden ayırmak imkansızdır. Gölgeler interstisyel alveoler veya yama tarzında olabilir. Hipoksemi radyoloji ile korele değildir. Çalışmalar akciğer grafisindeki görünümün aksine akciğer tomografi görüntülerinin homojen olmadığını ortaya koymuştur. ALI/ARDS'de morfoloji son derece non-homojen olup Bt'de görünüm etyolojiye göre zamanla, mekanik ventilatörün etkileriyle ve hastanın pozisyonuyla değişir. Ortaya çıkan morfolojik görüntüler radyolojik olarak buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve retiküler görüntülerdir. Bu görüntüler ARDS'ye spesifik olmayıp birçok hastalıkta görülebilir. ARDS'de tomografi görüntüleri hastalığın evresine göre değişiklikler gösterir (84).

Erken dönem (ilk hafta): En önemli özelliği akciğerlerdeki görünümün heterojen olmasıdır. Bu dönemde akciğerler BT görüntülerine göre 3 ayrı kompartmana ayrılabilir.

1. Normal veya normale yakın bölgeler: Bunlar daha çok sırt üstü yatan bir kişide ventral (nondependent) bölgelerdedir.
2. Orta akciğer bölgelerinde buzlu cam görünümü,
3. Konsolidasyon: Sırt üstü yatan bir kişide dorsal (dependent) bölgelerdedir. ARDS'de akciğerlerdeki dansite artışı yalnızca ventralden dorsale doğru olmayıp sefalokaudal yönde de vardır.

**Geç dönem (ikinci hafta ve sonrası):** Bu dönemde eksüdasyon fazındaki sıvının akciğerlerden reabsorbe edildiği organizasyon dönemi söz konusudur. İnterstisyel ve bronkovasküler gölgelerde distorsiyon vardır, subplevral büller ve kistler oluşmaya başlar. Bu görüntüler enfeksiyona, apseye veya barotravmaya bağlı olabilir.

**Uzun süreli takip:** Uzun süre yaşayan ARDS'li hastalarda dependent olmayan bölgelerde retiküler gölgeler ve kistik değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Bu lezyonların mekanik ventilasyonun süresi ile korele olduğu bildirilmekte ve mekanik ventilasyonun etkilerine maruz kalan bölgelerde oluşması da buna bağlanmaktadır.



Dependent bölgeler konsolide ve atelektatik olduğu için yüksek konsantrasyonda O<sub>2</sub> ve basınçlara maruz kalmamaktadır.

### 2.7.6. Tedavi

ARDS tedavisinde amaçlanan doku oksijenasyonu için gerekli gaz değişimini sağlamak, akciğer hasarı yapan reaksiyonların durdurulmasını ve neden olan hastalıkların tedavisini sağlamaktır. Tedavi süresi içinde sıvı elektrolit dengesi korunmalı ve hastanın beslenmesi sağlanmalıdır.

Sıvı tedavisi yapılırken intravasküler hacmi, yeterli kardiyak output ve arteriyel basıncı sağlayacak düzeyde tutmak amaçlanmalıdır. Tedavi sırasında pulmoner ödemin artmamasına dikkat edilmelidir. Retrospesifik çalışmalarda verilen sıvının düşük miktarda tutulmasının daha iyi doku oksijenizasyonu sağladığı ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (64). Fazla sıvı vermekten sakınmalı ve gerekirse diüretiklerde tedaviye eklenmelidir. Fazla sıvıyı atmak ve inflamatuvar maddeleri vücuttan uzaklaştırmak için hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon uygulanabilir (85). Hızlı sıvı infüzyonu, hasarlı doku yanındaki sağlıklı akciğer dokusuna zarar verebilir (86). Furosemid, doğrudan pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven direncini azaltır ve akciğer fonksiyonunu artırır. Bu etkiler furosemidin diüretik etkisinden bağımsızdır (76). Hastaya sıvı yüklenmesini engelleyecek ancak doku dolaşım bozukluğu yapmayacak en düşük volüm verilmelidir. Böylece akciğer kapiller basıncı azaltılıp zedelenmiş olan alveolokapiller memrandan sıvı kaçıışı önlenilecektir.

Künt toraks travması sonrası görülen ARDS'de gelişen pnömoni uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. ARDS'nin başlangıcı inflamasyon olduğu için akciğerdeki inflamasyon ve fibrozise yönelik tedavi uygulanmalıdır (87). ARDS tedavisinde sürfaktan, kortikosteroidler, anti-IL 8, pentoksifilin, alveolar ödem çözücüler (beta-2 agonistler), alveol epitel bariyer onarıcıları (keratosit growth faktör, hepatosit growth faktör), prostaglandin agonist ve inhibitörleri (ketokanazol, tromboksan inhibitörleri v.b), inhale pulmoner vazodilatörler (PGE-1 ve PGE-2 gibi), immünoterapi, hidralazin, siklooksijenaz inhibitörleri, nitroprussid, NO,

antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, vitamin A, prosistein, N asetil sistein, ürik asid, glutatyon, antiproteazlar v.s) denenmektedir (85) .

Gerektiğinde yeterli mekanik ventilatör desteği ve yoğun akciğer temizliği pnömoniyi önlemek için kullanılmalıdır. Bunların dışında solunum fizyoterapisi, hava yolunun daima açık tutulması ve ağrı kontrolü de önerilmektedir.

Enteral beslenmeye erken başlanmalıdır. Böylece bağırsaklardaki villus atrofisi önlenir hem de bakteri ve toksik maddelerin geçiçi azaltılır. ALI/ARDS'de bağışıklık sistemi baskılandığından hastalara bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir ki, bu antioksidanlar, glutamin, vitamin A, vitamin C, arginin, beta-karoten, nükleotitler, selenyum ve taurin gibi öğeleri içermektedir (88).

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışma, deney hayvanlarının bilimsel amaçla kullanılabilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınarak (01.09.2016 tarih ve 02 sayılı karar) etik kurul kurallarına uygun bir şekilde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 4564-TU1-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

Ratlar deney öncesi tel kafeslerde 12 saat gece 12 saat gündüz sirkadiyen ritimde, ortam sıcaklığı 20-26°C olacak şekilde 10 gün süre ile tutuldular ve gözlemlendiler. Deneyden 12 saat önce su hariç beslenmeleri durduruldu. Tüm ratların bakımı, Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneği tarafından biçimlendirilen 'Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından hazırlanıp Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan, Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı için Kılavuz'una (NIH basım no.85-23, 1985 revize edildi) uygun olarak yapıldı.

Bu çalışmada toplam 50 adet 6-8 aylık 180-220 gr ağırlık aralığında Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminden temin edildi. Ratlar kendi aralarında eşit şekilde (n=10) beş ana gruba ayrıldı.

Birinci grup; Sham, ikinci grup; sadece kontüzyon oluşturulan, üçüncü grup; akciğer kontüzyonu oluşturulduktan 30 dakika sonra carnosol verilen, dördüncü grup; akciğer kontüzyonu sonrasında deksametazon verilen, beşinci grup; akciğer kontüzyonu oluşturulduktan 30 dakika sonra carnosol ve deksametazonun birlikte verilen rat modeli grupları olarak planlandı.

Grup 1; Sham grubundaki ratlarda kontüzyon modeli oluşturulmadı. Deney sonunda ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek sağ akciğer dokusu histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için alındı. Sakrifiye edilirken alınan kan örneği ise biyokimyasal inceleme için değerlendirildi.

Carnosol grubundan 2 ratın ex olması üzerine basit rastgele yöntemle seçilen bir rat carnosol grubuna dahil edildi. Bu grupta kalan 9 rat ile çalışma tamamlandı.

Grup 2; Kontrol(kontüzyon) grubundaki ratlarda, kontüzyon modeli oluşturulup herhangi bir ilaç verilmeyerek; 48 saat sonra ratlar anestezi altında sakrifiye edildi. Sağ akciğer dokusu histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için alındı. Sakrifiye edilirken alınan kan örneği ise biyokimyasal inceleme için değerlendirildi. Bir adet rat akciğer kontüzyonu oluşturulduktan yaklaşık 1 saat sonra ex olduğu için çalışma dışında tutuldu. İstatistiksel analizlere 9 rat dahil edildi.

Grup 3; Carnosol grubundaki ratlarda, kontüzyon modeli oluşturulduktan 30 dk sonra intraperitoneal yolla 5mg/kg dozda carnosol verildi. Bu işlemin ardından kontüzyon modeli oluşturulup, 48 saat sonra ratlar anestezi altında sakrifiye edildi. Sağ akciğer dokusu histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için alındı. Sakrifiye edilirken alınan kan örneği ise biyokimyasal inceleme için değerlendirildi. 2 adet rat akciğer kontüzyonu olduktan hemen sonra ex olması üzerine çalışma dışında tutuldu. Sham grubundan bir adet rat alınarak carnosol grubuna eklendi. Sonuç olarak hem sham grubunda, hem de carnosol grubunda toplam 9 adet rat ile çalışma tamamlandı.

Grup 4; Deksametazon grubundaki ratlarda, kontüzyon modeli oluşturulup 30 dk sonra intraperitoneal yolla 10mg/kg dozda deksametazon verildi. Deksametazon verildikten 48 saat sonra ratlar anestezi altında sakrifiye edildi. Sağ akciğer dokusu histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için alındı. Sakrifiye edilirken alınan kan örneği ise biyokimyasal inceleme için değerlendirildi.

Grup 5; Carnosol ve deksametazon grubundaki ratlarda, kontüzyon modeli oluşturulduktan 30 dk sonra intraperitoneal yolla 5mg/kg dozda carnosol ve intraperitoneal yolla 10mg/kg dozda deksametazon verildi. 48 saat sonra ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek sağ akciğer dokusu histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için alındı. Sakrifiye edilirken alınan kan örneği ise biyokimyasal inceleme için değerlendirildi.

### 3.1. Travma Modeli

Raghavendran ve ark.nın (89) tanımladığı izole iki taraflı pulmoner kontüzyon (PK) modelinin modifiye edilmesi ile oluşturulan bilateral PK modeli kullanıldı. 1 metre yükseklikten 200gr ağırlık ratların toraks ön duvarı üzerine düşürülerek akciğer kontüzyonu oluşturuldu. Ortaya çıkan enerji  $E = mgh$  formülü ile (E: enerji, g: yer çekimi; 9.8 m/s<sup>2</sup>, h: yükseklik; 100 cm ve m: düşürülen ağırlık; 0.2 kg) 1,96 joule olarak hesaplandı. Sonuç olarak ratlara 1,96 joule enerji uygulanarak pulmoner kontüzyon oluşturuldu.



**Resim 1.** Künt Toraks Travması için Kullanılan Düzenek ve Ratın Sabitlenmesi

### 3.2. Anestezi ve Uygulama

Ratlara, kontüzyon modeli oluşturulurken anestezi sağlayabilmek için 10 mg/kg xylazine HCl + 50 mg / kg ketamin HCl intraperitoneal uygulandı. Kontüzyon modeli oluşturulduktan 48 saat sonra ise sakrifikasyon yapılması için 10 mg/kg xylazine HCl + 90 mg / kg ketamin HCl intraperitoneal uygulandı. Anestezi altında sakrifiye edilen ratlara torakotomi yapılarak sağ akciğer dokuları çıkarıldı. Çıkarılan her bir akciğer dokusunun yaklaşık yarısı histopatolojik incelemeye, kalan yarısı ise biyokimyasal incelemeye alındı. Her bir sağ akciğer dokusu patolojik inceleme yapılabilmesi için %10'luk formalinde fikse edildi. Sonrasında doku takibi yapılarak parafin bloklara gömüldü. Gömülen bu dokulardan 5µm'lik kesitler alınarak rutin

hematoksilen eozin ile boyaması yapıldı. Ardından akciğer dokuları çift kör olarak (gruplar bilinmeden) değerlendirildi.

### **3.3. Doku Homojenatı ve Serum Örneklerinin Hazırlanması**

Ratların kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alınarak soğuk ortamda laboratuvara transfer edildi. Laboratuvarında pıhtılaşması tamamlanan kanlar, soğutmalı santrifüj cihazında (Nüve NF1200R, Türkiye) 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Böylece elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. Ratlar sakrifiye edildikten sonra akciğer dokuları cam tüplere alınarak üzerlerine 10 mM pH 7,4 olan fosfat tamponu eklendi. Soğuk ortamda laboratuvara transfer edilen akciğer dokuları soğuk fosfat tamponu ile yıkanarak dokuların kan gibi artıklardan temizlenmesi sağlandı. Daha sonra hassas terazi ile ağırlıkları tartıldı ve 10 kat 10 mM pH 7,4 fosfat tamponu eklenerek homojenizasyon işlemine başlandı. Homojenizasyon işleminde dokular önce doku parçalayıcı ile (Janke&Kunkel IKA Ultra Turrax T25, Almanya) parçalandı, daha sonra ultrasonik homojenizatör ile (Bandelin Sonopuls HD 2070, Almanya) 30 sn sonike edildi. Elde edilen doku homojenatları, 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi (Nüve NF1200R, Türkiye), daha sonra süpernatantları eppendorf tüplerine alınarak çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

### **3.4. TAS (Total Antioxidant Status) ve TOS (Total Oxidant Status) Düzeylerinin Analizi**

Serum ve doku örneklerinin TAS ve TOS düzeyleri Rel Assay Diagnostics Marka kitlerle otoanalizörde (Beckman Coulter AU 680, Japonya) spektrofotometrik olarak çalışıldı. TAS düzeyi çalışılırken; numunede bulunan antioksidan maddeler, kit içindeki reaktiflerden biri olan koyu mavi-yeşil renkteki ABST radikal solüsyonunu renksiz forma redüklemiştir ve reaksiyon karışımının 660 nm deki absorbans değişimi ölçüldü. Absorbans değişimi, numunede bulunan TAS düzeyi ile doğru orantılı idi. Yöntem, stabil antioksidan standart solüsyonu (E vitamini analogu) Trolox Equivalent ile kalibre edildi. TOS düzeyi ölçümü için; numunede bulunan oksidan maddeler, ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyon haline okside edildi. Ferrik iyon formu, asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks meydana getirdi. Renk oluşumu;

numunedeki oksidan moleküllerin miktarı ile doğru orantılı olduğundan, spektrofotometrik olarak ölçüldü ve TOS değeri elde edildi. Yöntem, hidrojen peroksit ile kalibre edildi. Elde edilen TAS ve TOS değerleri kullanılarak OSİ (Oxidative Stress Index) değerleri hesaplandı. OSİ (arbitrary unit) =TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ ) / TAS ( $\mu\text{mol Trolox Eq/L}$ ) x 100 (90).

### **3.5. İstatiksel Analiz ve Değerlendirme**

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 (Statistical Package of Social Sciences Versiyon 22.0) programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler, ki kare, Kruskal Wallis analizleri uygulandı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kruskal Wallis analizlerinin anlamlı olduğu durumlarda farkın kaynaklandığı grubu belirlemek üzere Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik Analiz

%10'luk tamponlanmış formalinde fikse edildikten sonra doku takibi yapılan akciğer dokuları parafin bloklara gömüldü. Bu dokulardan 5 µm'lik kesitler alınarak Hematoksilen & Eozin (HE) ile boyandı. Her bir akciğer dokusu detaylı olarak incelendi. Her akciğer kesitinde histopatolojik olarak ödem, konjesyon, hemoraji, distruption (alveolar parçalanma) ve lökosit infiltrasyonu parametrelerin herbiri ayrı ayrı değerlendirilerek skorlamaya tabi tutuldu. Lökosit infiltrasyonu parametresi 10 büyük büyütme alanındaki ekstrasvasküler lökositler sayılarak 0,1,2,3 skorlama yapıldı, diğer histopatolojik parametrelerin ise semikantitatif olarak patoloji yok (0), hafif (<%10), orta (%10-45), şiddetli (>%45) olarak değerlendirilmesi yapıldı (89, 91-93). İnterstisyel ödem, intraalveolar konjesyon, interstisyel hemoraji ve alveolar parçalanma ile lökosit infiltrasyonu aşağıdaki gibi skorlandı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Histopatolojik skorlama

| Skor | Bulgu               | Skor yüzdesi |
|------|---------------------|--------------|
| 0    | Patolojik Bulgu Yok | -            |
| 1    | Hafif               | <%10         |
| 2    | Orta                | %10-45       |
| 3    | Şiddetli            | >%45         |

**Tablo 3.** Lökosit infiltrasyonu skoru

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

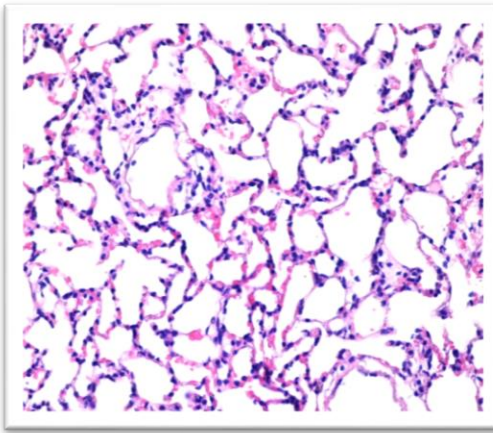


#### 4.1.1. İnterstisyel Ödemin İncelenmesi

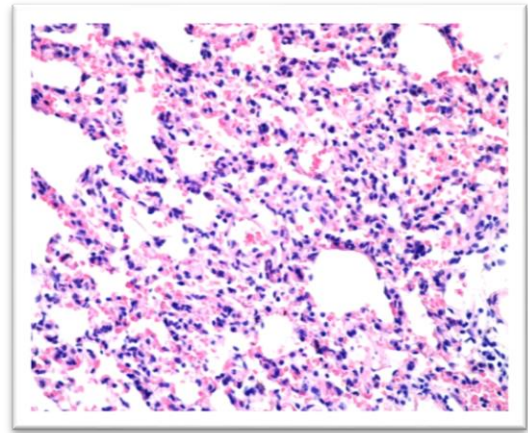
Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek Sham grubunun, kontrol grubunun, Carnosol grubunun, Deksametazon grubunun ve Carnosol-Deksametazon kombine grubunun interstisyel ödeme göre dağılımı Tablo 4’de görülmektedir. Sham grubunun sakrifiye edilen akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrasında grubun %55,6’sında hafif düzeyde interstisyel ödem görüldü, %44,4’ünde ise interstisyel ödem saptanmadı. Kontrol grubunun %33,3’ünde hafif düzeyde, %22,2’sinde orta düzeyde, %11,1’inde şiddetli düzeyde interstisyel ödem görüldü; %33,3’ünde ise interstisyel ödem saptanmadı. Carnosol grubunun %44,4’ünde hafif düzeyde, %22,2’sinde orta düzeyde interstisyel ödem görülürken, %33,3’ünde interstisyel ödem saptanmadı. Deksametazon grubunun %20’sinde hafif düzeyde interstisyel ödem görülürken, %80’inde interstisyel ödem saptanmadı. Carnosol-deksametazon kombine grubunun %50’sinde hafif düzeyde interstisyel ödem görüldü, %50’sinde ise interstisyel ödeme rastlanmadı.

**Tablo 4.** İnterstisyel ödemin histopatolojik analizi

| İnterstisyel ödem                   | Yok     | Hafif   | Orta    | Şiddetli |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|----------|
| <b>Sham (n=9)</b>                   | 4(44,4) | 5(55,6) | -       | -        |
| <b>Kontrol (n=9)</b>                | 3(33,3) | 3(33,3) | 2(22,2) | 1(11,1)  |
| <b>Carnosol (n=9)</b>               | 3(33,3) | 4(44,4) | 2(22,2) | -        |
| <b>Deksametazon (n=10)</b>          | 8(80)   | 2(20)   | -       | -        |
| <b>Carnosol-Deksametazon (n=10)</b> | 5(50)   | 5(50)   | -       | -        |



**Resim 2. A)** Belirgin ödem yok



**B)** Orta derecede ödem

Sham, kontrol, carnosol, deksametazon ve carnosol-deksametazon kombine gruplarının interstisyel ödem açısından karşılaştırması tablo 5’de görülmektedir. Gruplar interstisyel ödeme göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (p=0,048). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı saptandı.

**Tablo 5.** Denek gruplarının interstisyel ödem açısından karşılaştırılması

| İnterstisyel Ödem            | Yok-Hafif<br>n (%) | Orta-Şiddetli<br>n (%) | P*           |
|------------------------------|--------------------|------------------------|--------------|
| Sham (n=9)                   | 9(100)             | -                      |              |
| Kontrol (n=9)                | 6(66,7)            | 3(33,3)                |              |
| Carnosol (n=9)               | 7(77,8)            | 2(22,2)                | <b>0,048</b> |
| Deksametazon (n=10)          | 10(100)            | -                      |              |
| Carnosol-Deksametazon (n=10) | 10(100)            | -                      |              |
| <b>Toplam</b>                | 42(89,4)           | 5(10,6)                |              |

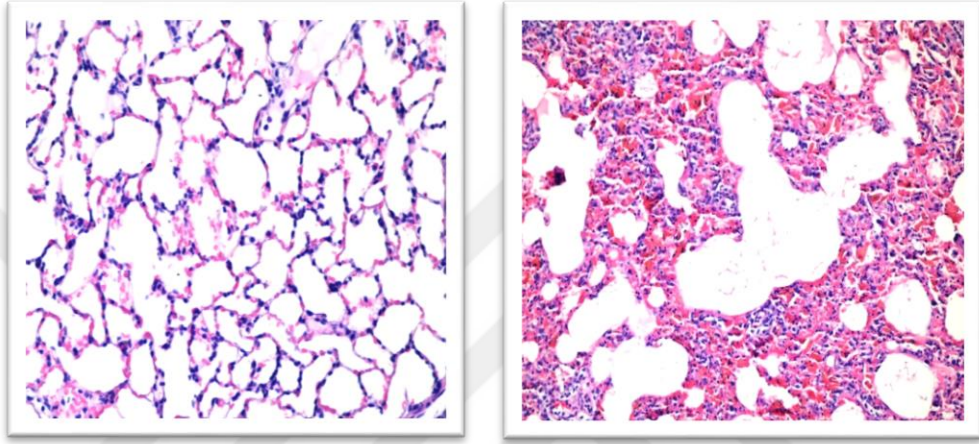
\* Pearson ki-kare testi

#### 4.1.2. İnterstisyel Hemoraji Histopatolojik Analizi

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun interstisyel hemorajiye göre dağılımı Tablo 6’da görülmektedir. Sham grubunun sakrifiye edilen akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrasında grubun %55,6’sında hafif düzeyde interstisyel hemoraji görüldü, %44,4’ünde ise interstisyel hemoraji saptanmadı. Kontrol grubunun %11,1’ünde hafif düzeyde, %44,4’sinde orta düzeyde, %22,2’inde şiddetli düzeyde interstisyel hemoraji görüldü; %22,2’ünde ise interstisyel hemoraji saptanmadı. Carnosol grubunun %55,6’ünde hafif düzeyde, %11,1’sinde orta düzeyde interstisyel hemoraji görülürken, %33,3’ünde interstisyel hemoraji saptanmadı. Deksametazon grubunun %40’sinde hafif düzeyde interstisyel hemoraji görülürken, %60’inde interstisyel hemoraji saptanmadı. Carnosol-deksametazon kombine grubunun %60’sinde hafif düzeyde, %20’sinde orta düzeyde interstisyel hemoraji görülürken, %20’sinde ise interstisyel hemorajiye rastlanmadı.

**Tablo 6.** İnterstisyel hemorajinin histopatolojik analizi

| Hemoraji                       | Yok     | Hafif   | Orta    | Şiddetli |
|--------------------------------|---------|---------|---------|----------|
| Sham (n=9) %                   | 4(44,4) | 5(55,6) | -       | -        |
| Kontrol (n=9) %                | 2(22,2) | 1(11,1) | 4(44,4) | 2(22,2)  |
| Carnosol (n=9) %               | 3(33,3) | 5(55,6) | 1(11,1) | -        |
| Deksametazon (n=10) %          | 6(60)   | 4(40)   | -       | -        |
| Carnosol-Deksametazon (n=10) % | 2(20)   | 6(60)   | 2(20)   | -        |



**Resim 3.** A) Hafif derecede

B) Şiddetli derecede

Sham, kontrol, carnosol, deksametazon ve carnosol-deksametazon kombine gruplarının interstisyel hemoraji açısından karşılaştırması tablo 7’de görülmektedir. Gruplar interstisyel hemorajiye göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $p=0,014$ ). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı saptandı.

**Tablo 7.** Denek gruplarının interstisyel hemoraji açısından karşılaştırılması

| Hemoraji                     | Yok-Hafif<br>n(%) | Orta-Şiddetli<br>n(%) | P*           |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|--------------|
| Sham (n=9)                   | 9(100)            | -                     |              |
| Kontrol (n=9)                | 3(33,3)           | 6(66,7)               |              |
| Carnosol (n=9)               | 8(88,9)           | 1(11,1)               | <b>0,014</b> |
| Deksametazon (n=10)          | 6(60)             | 4(40)                 |              |
| Carnosol-Deksametazon (n=10) | 8(80)             | 2(20)                 |              |
| <b>Toplam</b>                | <b>34(72,3)</b>   | <b>13(27,6)</b>       |              |

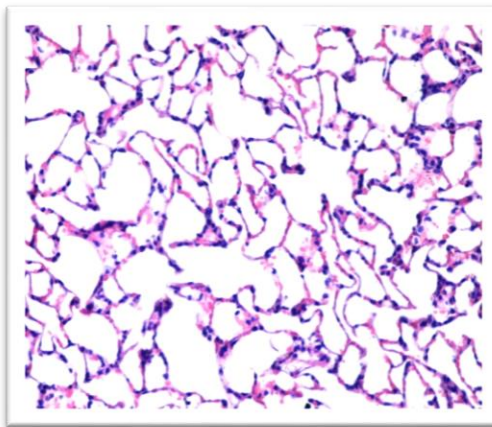
\* Pearson ki-kare testi

#### 4.1.3. Alveolar Konjesyon Histopatolojik Analizi

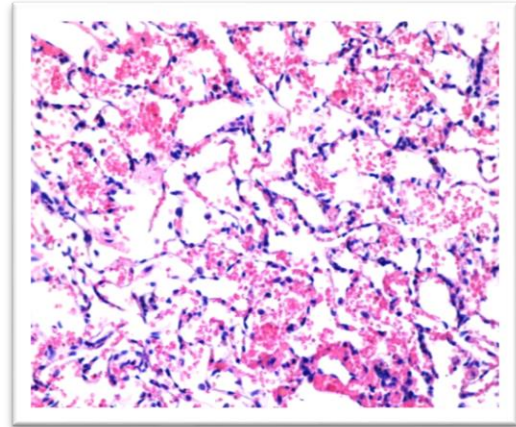
Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun alveolar konjesyona göre dağılımı Tablo 8’de görülmektedir. Sham grubunun sakrifiye edilen akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrasında grubun %77,8’inde hafif düzeyde alveolar konjesyon görüldü, %22,2’sinde ise alveolar konjesyon saptanmadı. Kontrol grubunun %22,2’sinde hafif düzeyde, %22,2’sinde orta düzeyde, %55,6’inde şiddetli düzeyde alveolar konjesyon görüldü. Carnosol grubunun %66,7’sinde hafif düzeyde, %33,3’ünde orta düzeyde alveolar konjesyon görüldü. Deksametazon grubunun %60’ında hafif düzeyde, %10’ında orta düzeyde alveolar konjesyon görüldü; %30’ında ise alveolar konjesyon saptanmadı. Carnosol-deksametazon kombine grubunun %60’sinde hafif düzeyde alveolar konjesyon görülürken, %40’ında ise alveolar konjesyona rastlanmadı.

**Tablo 8.** Alveolar konjesyonun histopatolojik analizi

| Konjesyon                             | Yok     | Hafif   | Orta    | Şiddetli |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|----------|
| <b>Sham (n=9) %</b>                   | 2(22,2) | 7(77,8) | -       | -        |
| <b>Kontrol (n=9) %</b>                | -       | 2(22,2) | 2(22,2) | 5(55,6)  |
| <b>Carnosol (n=9) %</b>               | -       | 6(66,7) | 3(33,3) | -        |
| <b>Deksametazon (n=10) %</b>          | 3(30)   | 6(60)   | 1(10)   | -        |
| <b>Carnosol-Deksametazon (n=10) %</b> | 4(40)   | 6(60)   | -       | -        |



**Resim 4. A)** Hafif derecede



**B)** Şiddetli derecede

Sham, kontrol, carnosol, deksametazon ve carnosol-deksametazon kombine gruplarının alveolar konjesyon açısından karşılaştırması tablo 9’da görülmektedir. Gruplar alveolar konjesyona göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $p<0,01$ ). Farkın kontrol grubundan kaynaklandığı saptandı.

**Tablo 9.** Denek gruplarının alveolar konjesyon açısından karşılaştırılması

| Konjesyon                    | Yok-Hafif<br>n(%) | Orta-Şiddetli<br>n(%) | p*              |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
| Sham (n=9)                   | 9(100)            | -                     |                 |
| Kontrol (n=9)                | 2(22,8)           | 7(77,8)               |                 |
| Carnosol (n=9)               | 6(66,7)           | 3(33,3)               | <b>&lt;0,01</b> |
| Deksametazon (n=10)          | 9(90)             | 1(10)                 |                 |
| Carnosol-Deksametazon (n=10) | 10(100)           | -                     |                 |
| <b>Toplam</b>                | 36(76,6)          | 11(23,4)              |                 |

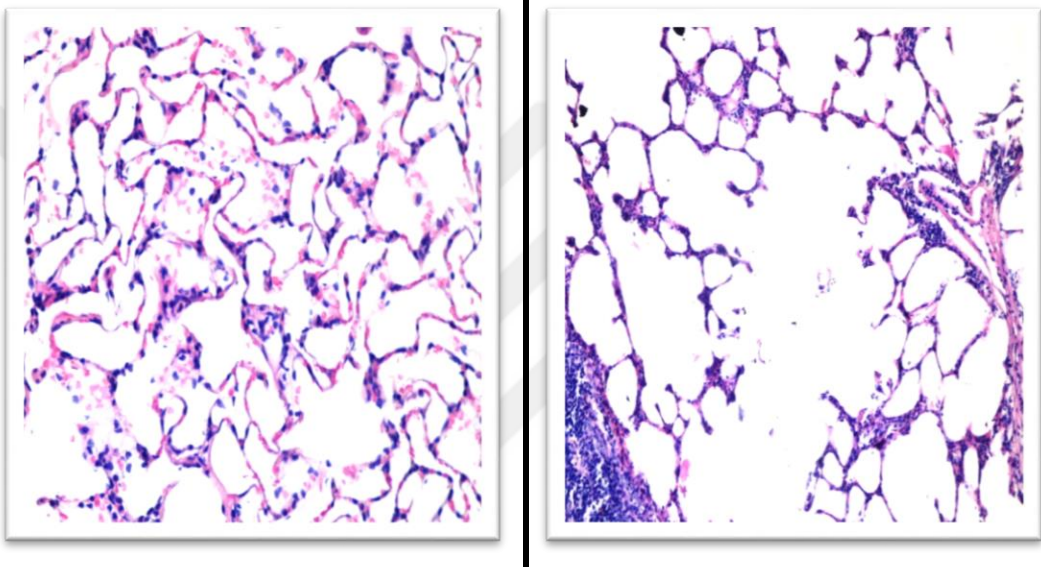
\* Pearson ki-kare testi

#### 4.1.4. Alveolar Parçalanma Histopatolojik Analizi

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun alveolar parçalanmaya göre dağılımı Tablo 10’da görülmektedir. Sham grubunun sakrifiye edilen akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrasında grubun %33,3’ünde hafif düzeyde alveolar parçalanma görülürken; %66,6’sında ise alveolar parçalanma saptanmadı. Kontrol grubunun %33,3’ünde hafif düzeyde, %11,1’inde orta düzeyde, %11,1’inde şiddetli düzeyde alveolar parçalanma görülürken; %44,4’ünde ise alveolar parçalanma saptanmadı. Carnosol grubunun %22,2’sinde hafif düzeyde, %22,2’sinde orta düzeyde alveolar parçalanma görülürken; %55,6’sında ise alveolar parçalanma saptanmadı. Deksametazon grubunun %50’sinde hafif düzeyde, %10’unda orta düzeyde alveolar parçalanma görülürken; %40’ında ise alveolar parçalanma saptanmadı. Carnosol-deksametazon kombine grubunun %30’unda hafif düzeyde alveolar parçalanma görülürken, %70’inde ise alveolar parçalanma rastlanmadı.

**Tablo 10.** Alveolar parçalanma histopatolojik analizi

| Alveolar parçalanma            | Yok     | Hafif   | Orta    | Şiddetli |
|--------------------------------|---------|---------|---------|----------|
| Sham (n=9) %                   | 6(66,6) | 3(33,3) | -       | -        |
| Kontrol (n=9) %                | 4(44,4) | 3(33,3) | 1(11,1) | 1(11,1)  |
| Carnosol (n=9) %               | 5(55,6) | 2(22,2) | 2(22,2) | -        |
| Deksametazon (n=10) %          | 4(40)   | 5(50)   | 1(10)   | -        |
| Carnosol-Deksametazon (n=10) % | 7(70)   | 3(30)   | -       | -        |



**Resim 5.** A)Belirgin parçalanma yok B) Orta derecede

Sham, kontrol, carnosol, deksametazon ve carnosol-deksametazon kombine gruplarının alveolar konjesyon açısından karşılaştırması tablo 11’de görülmektedir. Gruplar alveolar parçalanmaya göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,308$ ).

**Tablo 11.** Denek gruplarının alveolar parçalanma açısından karşılaştırılması

| Alveolar parçalanma          | Yok-Hafif<br>n(%) | Orta-Şiddetli<br>n(%) | p*    |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| Sham (n=9)                   | 9(100)            | -                     |       |
| Kontrol (n=9)                | 7(77,8)           | 2(22,2)               |       |
| Carnosol (n=9)               | 7(77,8)           | 2(22,2)               | 0,308 |
| Deksametazon (n=10)          | 9(90)             | 1(10)                 |       |
| Carnosol-Deksametazon (n=10) | 10(100)           | -                     |       |
| Toplam                       | 42(89,4)          | 5(10,6)               |       |

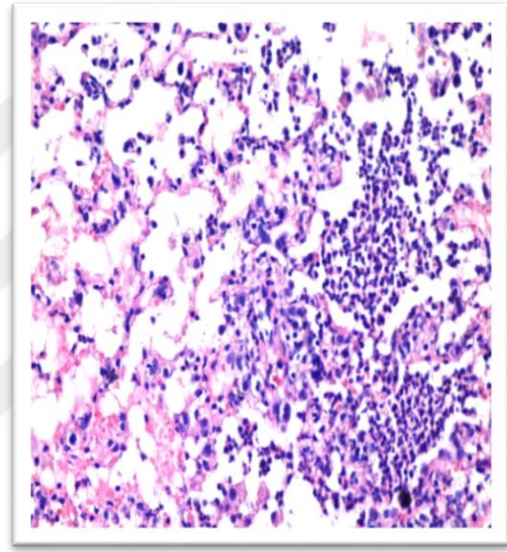
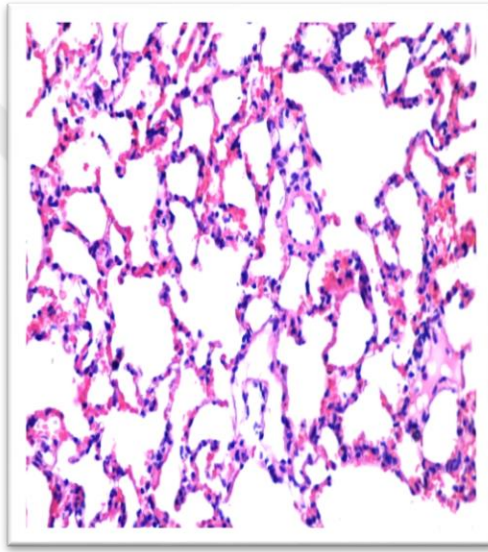
\* Pearson ki-kare testi

#### 4.1.5. Lökosit İnfiltrasyonun Histopatolojik Analizi

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun lökosit infiltrasyonuna göre dağılımı Tablo 12’de görülmektedir. Sham grubunun sakrifiye edilen akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrasında grubun %77,8’inde hafif düzeyde lökosit infiltrasyonu görülürken; %22,2’sinde ise lökosit infiltrasyonu saptanmadı. Kontrol grubunun %55,6’sında hafif düzeyde, %22,2’sinde orta düzeyde, %11,1’inde şiddetli düzeyde lökosit infiltrasyonu görülürken; %11,1’inde ise lökosit infiltrasyonu saptanmadı. Carnosol grubunun %44,4’ünde hafif düzeyde, %22,2’sinde orta düzeyde, %11,1’inde şiddetli düzeyde lökosit infiltrasyonu görülürken; %22,2’sinde ise lökosit infiltrasyonu saptanmadı. Deksametazon grubunun %30’unda hafif düzeyde lökosit infiltrasyonu görülürken; %70’inde ise lökosit infiltrasyonu saptanmadı. Carnosol-deksametazon kombine grubunun %50’sinde hafif düzeyde, %10’unda orta düzeyde, %10’unda şiddetli düzeyde lökosit infiltrasyonu görülürken; %30’unda ise lökosit infiltrasyonu saptanmadı.

**Tablo 12.** Lökosit infiltrasyonun histopatolojik analizi

| Lökosit infiltrasyonu         | Yok     | Hafif   | Orta    | Şiddetli |
|-------------------------------|---------|---------|---------|----------|
| Sham (n=9) %                  | 2(22,2) | 7(77,8) | -       | -        |
| Kontrol (n=9) %               | 1(11,1) | 5(55,6) | 2(22,2) | 1(11,1)  |
| Carnosol (n=9) %              | 2(22,2) | 4(44,4) | 2(22,2) | 1(11,1)  |
| Deksametazon (n=10) %         | 7(70)   | 3(30)   | -       | -        |
| Carnosol-Deksametazon(n=10) % | 3(30)   | 5(50)   | 1(10)   | 1(10)    |



**Resim 6.** A) Hafif derecede

B) Şiddetli derecede

Sham, kontrol, carnosol, deksametazon ve carnosol-deksametazon kombine gruplarının lökosit infiltrasyonu açısından karşılaştırması tablo 13’de görülmektedir. Gruplar lökosit infiltrasyonu göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,118$ ).



**Tablo 13.** Denek gruplarının lökosit infiltrasyonu açısından karşılaştırılması

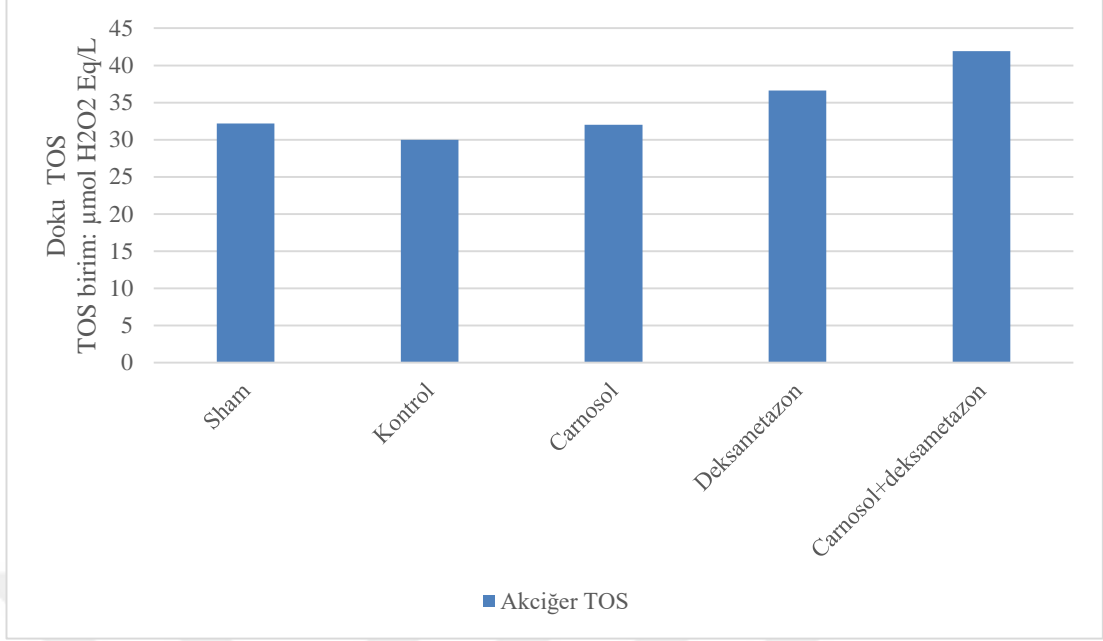
| <b>Lökosit infiltrasyonu</b>        | <b>Yok-Hafif<br/>n(%)</b> | <b>Orta-Şiddetli<br/>n(%)</b> | <b>p*</b>    |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>Sham (n=9)</b>                   | 9(100)                    | -                             |              |
| <b>Kontrol (n=9)</b>                | 6(66,7)                   | 3(33,3)                       |              |
| <b>Carnosol (n=9)</b>               | 6(66,7)                   | 3(33,3)                       | <b>0,118</b> |
| <b>Deksametazon (n=10)</b>          | 10(100)                   | -                             |              |
| <b>Carnosol-Deksametazon (n=10)</b> | 8(80)                     | 2(20)                         |              |
| <b>Toplam</b>                       | 39(82,9)                  | 8(17)                         |              |

\* Pearson ki-kare testi

## **4.2. Biyokimyasal Analiz**

### **4.2.1. Doku Total Oksidan Seviyeleri**

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun doku TOS değerlerine göre dağılımı Tablo 14’de görülmektedir. Sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol-deksametazon kombine grubu doku TOS ortalama değerleri sırasıyla  $32,25 \pm 4,28$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eq/L,  $30,87 \pm 3,11$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eq/L,  $32,00 \pm 3,20$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eq/L,  $36,64 \pm 4,27$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eq/L,  $41,90 \pm 11,89$   $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Eq/L olarak belirlendi.

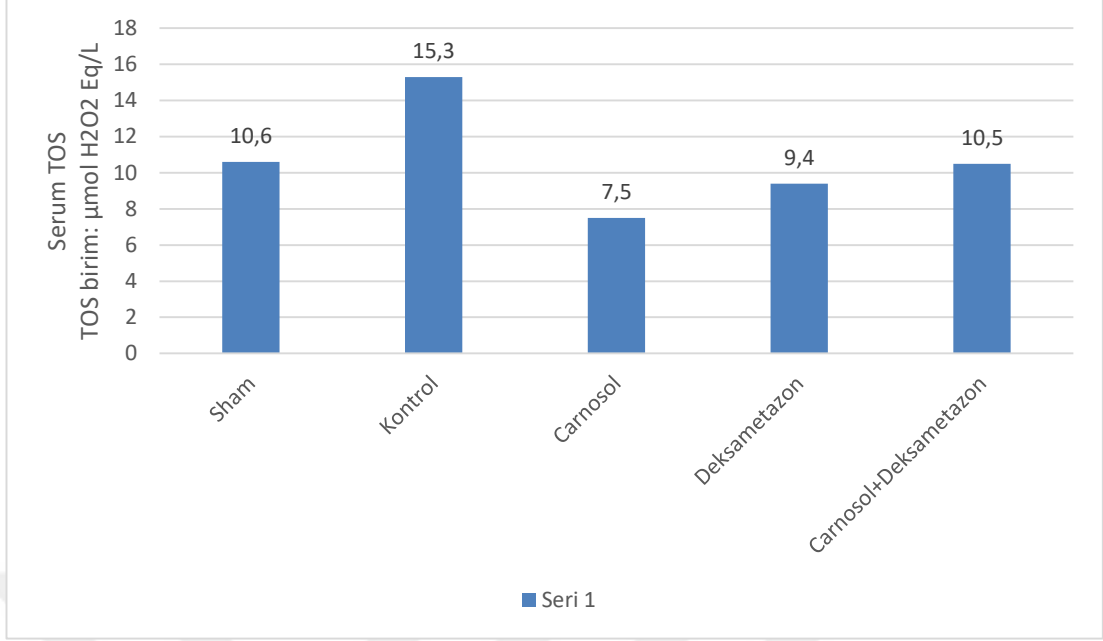


**Grafik 1.** Tüm gruplara ait doku TOS değerleri

Sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun, carnosol-deksametazon kombine grubunun doku TOS değeri açısından karşılaştırılması Tablo 14’de görülmektedir. Doku TOS değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,009$ ). Fark kontrol grubu ile deksametazon grubu ( $p=0,007$ ), kontrol grubu ile carnosol-deksametazon grubu ( $p=0,002$ ), carnosol grubu ile carnosol-deksametazon grubu ( $p=0,006$ ) arasından kaynaklanıyordu.

#### 4.2.2. Serum Total Oksidan Seviyesi

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun serum TOS değerlerine göre dağılımı Grafik 1’de görülmektedir. Sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol-deksametazon kombine grubu serum TOS ortalama değerleri sırasıyla  $10,60 \pm 5,29$  µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L,  $15,30 \pm 8,70$  µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L,  $7,58 \pm 4,42$  µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L,  $9,40 \pm 6,58$  µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L,  $10,55 \pm 7,42$  µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eq/L olarak belirlendi.

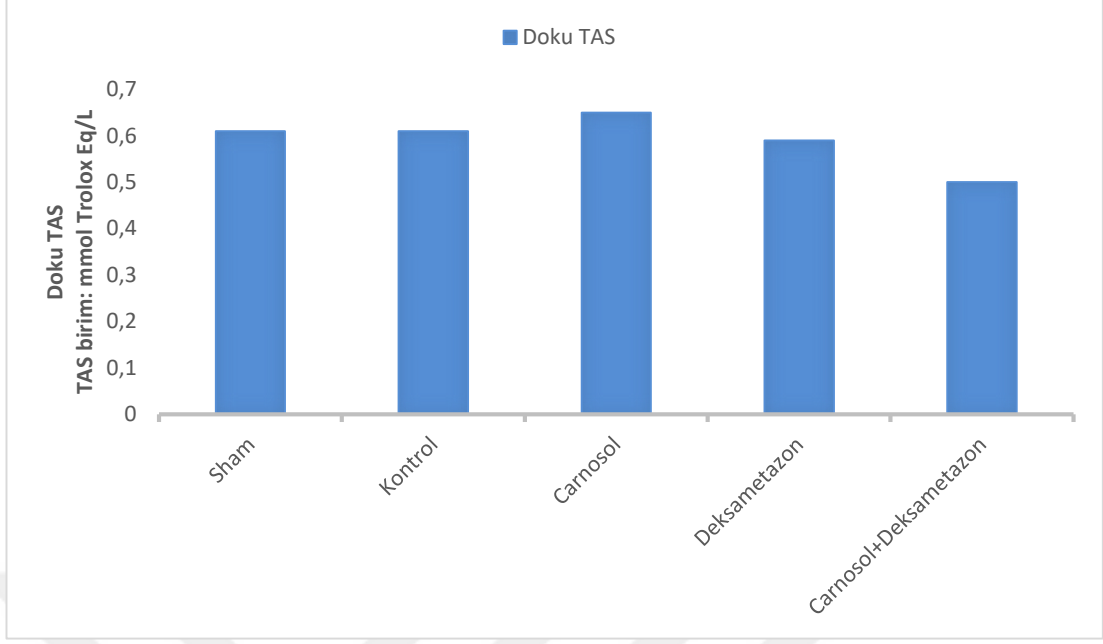


**Grafik 2.** Tüm gruplara ait serum TOS seviyeleri

Sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun, carnosol-deksametazon kombine grubunun serum TOS değerine göre karşılaştırılması Tablo 14’de görülmektedir.

#### 4.2.3. Doku Total Antioksidan Seviyeleri

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun doku TAS değerlerine göre dağılımı Grafik 2’de görülmektedir. Sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol-deksametazon kombine grubu doku TAS ortalama değerleri sırasıyla  $0,61 \pm 0,09$  mmol Trolox Eq/L,  $0,61 \pm 0,12$  mmol Trolox Eq/L,  $0,65 \pm 0,07$  mmol Trolox Eq/L,  $0,59 \pm 0,04$  mmol Trolox Eq/L,  $0,50 \pm 0,18$  mmol Trolox Eq/L olarak bulundu.

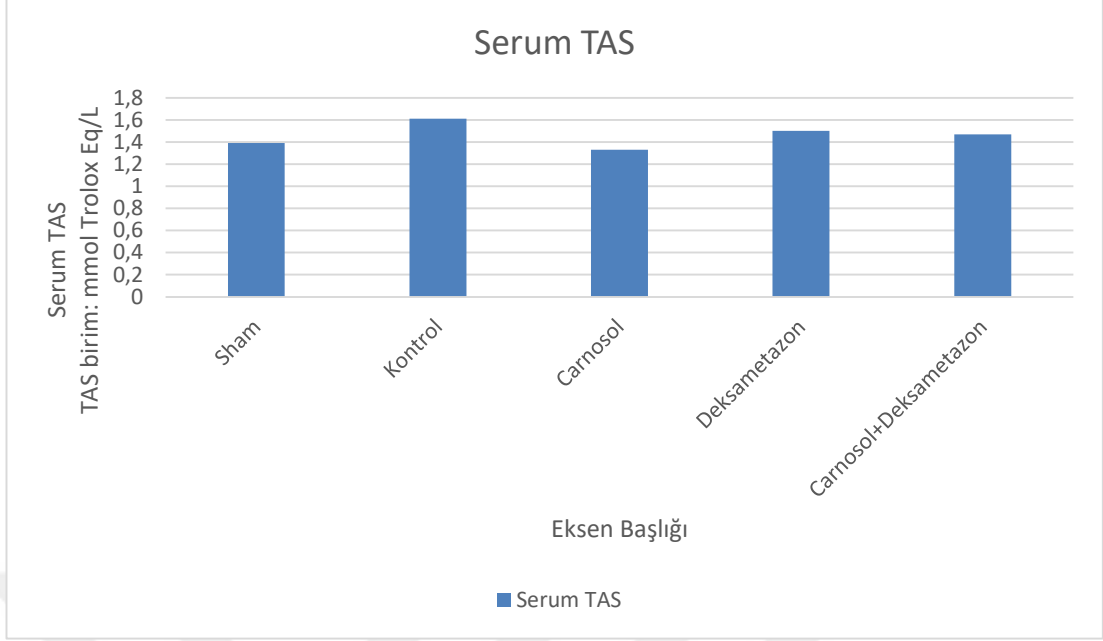


**Grafik 3.** Tüm gruplara ait doku TAS seviyeleri

Sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun, carnosol-deksametazon kombine grubunun doku TAS değerine göre karşılaştırılması Tablo 14’de görülmektedir.

#### 4.2.4. Serum Total Antioksidan Seviyeleri

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun serum TAS değerlerine göre dağılımı Grafik 3’de görülmektedir. Sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol-deksametazon kombine grubu serum TAS ortalama değerleri sırasıyla  $1,39 \pm 0,19$  mmol Trolox Eq/L,  $1,61 \pm 0,50$  mmol Trolox Eq/L,  $1,33 \pm 0,12$  mmol Trolox Eq/L,  $1,50 \pm 0,13$  mmol Trolox Eq/L,  $1,47 \pm 0,18$  mmol Trolox Eq/L olarak bulundu.

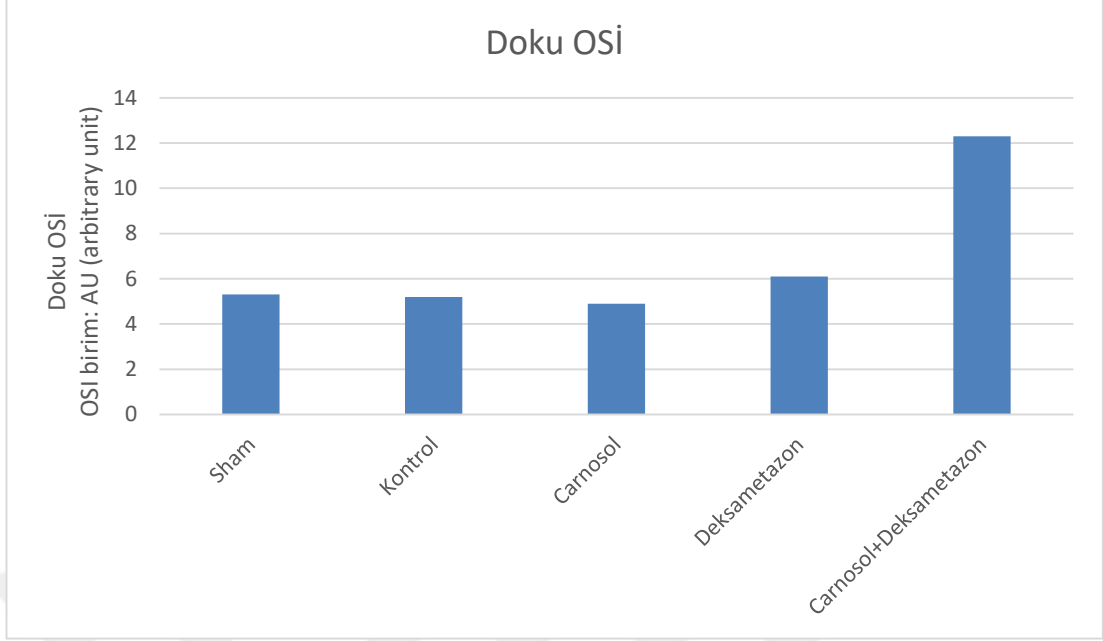


**Grafik 4.** Tüm gruplara ait serum TAS seviyeleri

Sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun, carnosol-deksametazon kombine grubunun serum TAS değerine göre karşılaştırılması Tablo 14’de görülmektedir.

#### 4.2.5. Doku Oksidatif Stres İndeksi

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun doku OSİ değerlerine göre dağılımı Grafik 4’de görülmektedir. Sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol-deksametazon kombine grubu doku OSİ ortalama değerleri sırasıyla  $5,34 \pm 0,78$  AU (arbitrary unit),  $5,21 \pm 1,25$  AU,  $4,92 \pm 0,45$  AU,  $6,16 \pm 0,79$  AU,  $12,35 \pm 13,03$  AU olarak bulundu.

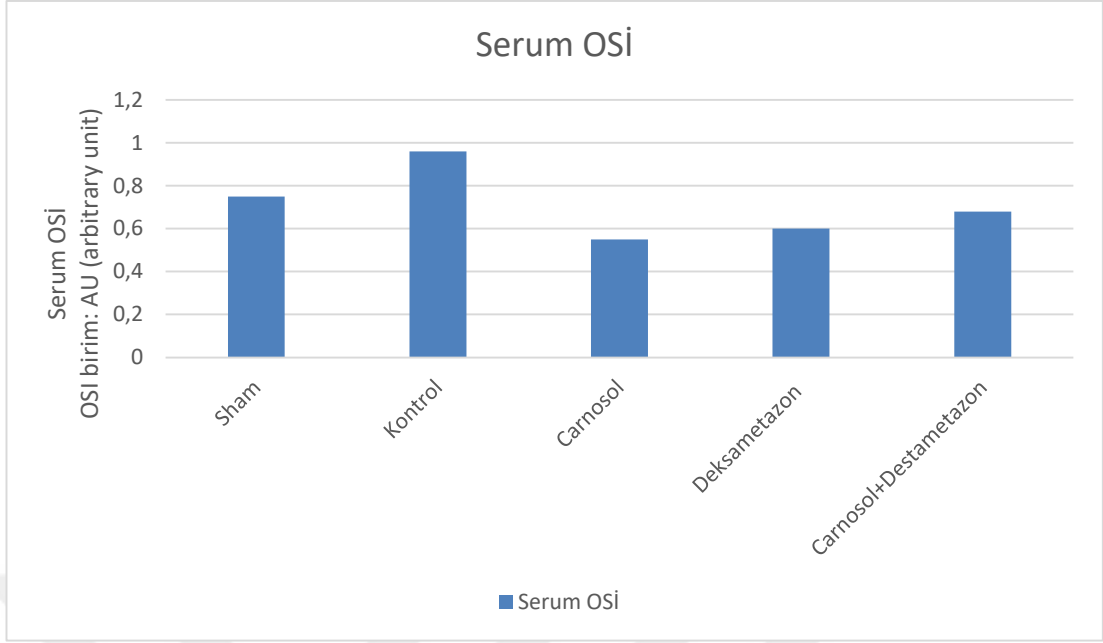


**Grafik 5.** Tüm gruplara ait doku OSİ seviyeleri

Sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun, carnosol-deksametazon kombine grubunun doku OSİ değeri açısından karşılaştırılması Tablo 14’de görülmektedir. Doku OSİ değerlerine göre gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Fark carnosol grubu ile deksametazon grubu ( $p=0,001$ ), carnosol grubu ile carnosol-deksametazon grubu ( $p\leq 0,001$ ) arasından kaynaklanıyordu.

#### 4.2.6. Serum Oksidatif Stres İndeksi

Araştırmaya dahil edilen ratların akciğer dokuları 48 saat sonra sakrifiye edilerek sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun ve carnosol-deksametazon kombine grubunun serum OSİ değerlerine göre dağılımı Grafik 5’de görülmektedir. Sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol-deksametazon kombine grubu serum OSİ ortalama değerleri sırasıyla  $0,75\pm 0,35$  AU,  $0,96\pm 0,45$  AU,  $0,55\pm 0,30$  AU,  $0,60\pm 0,36$  AU,  $0,68\pm 0,39$  AU olarak bulundu.



**Grafik 6.** Tüm gruplara ait serum OSİ seviyeleri

Sham grubunun, kontrol grubunun, carnosol grubunun, deksametazon grubunun, carnosol-deksametazon kombine grubunun serum OSİ değerine göre karşılaştırılması Tablo 14’de görülmektedir.

**Tablo 14.** Tüm gruplara ait biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

|              | Sham<br>(Ort±SS)** | Kontrol<br>(Ort±SS) | Carnosol<br>(Ort±SS) | Deksametazon<br>(Ort±SS) | Carnosol<br>Deksametazon<br>(Ort±SS) | p*             |
|--------------|--------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Doku<br>TOS  | 32,25±4,28         | 30,87±3,11          | 32,00±3,20           | 36,64±4,27               | 41,90±11,89                          | <b>p=0,009</b> |
| Serum<br>TOS | 10,60±5,29         | 15,30±8,70          | 7,58±4,42            | 9,40±6,58                | 10,55±7,42                           | p=0,08         |
| Doku<br>TAS  | 0,61±0,09          | 0,61±0,12           | 0,65±0,07            | 0,59±0,04                | 0,50±0,18                            | p=0,270        |
| Serum<br>TAS | 1,39±0,19          | 1,61±0,50           | 1,33±0,12            | 1,50±0,13                | 1,47±0,18                            | p=0,167        |
| Doku<br>OSİ  | 5,34±0,78          | 5,21±1,25           | 4,92±0,45            | 6,16±0,79                | 12,35±13,03                          | <b>p=0,001</b> |
| Serum<br>OSİ | 0,75±0,35          | 0,96±0,45           | 0,55±0,30            | 0,60±0,36                | 0,68±0,39                            | p=0,119        |

\* Kruskal Wallis analiz testi

\*\* Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

## 5. TARTIŞMA

Genç erişkin nüfusun en sık ölüm nedenini oluşturmakta olan travma, sıklıkla trafik kazaları, iş kazaları ve şiddet olayları nedeniyle görülmekte olup, göğüs travmaları, kafa ve ekstremitte travmalarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır (94). Tüm travma ölümleri içerisinde, göğüs travmalarına bağlı ölümler %25 yer kaplar (95). Pulmoner kontüzyonda primer patoloji alveollerin içinde ve interstisyel alanda anormal sıvı birikerek, bronşiyollerde ve alveollerde gaz değişiminin bozulması ile hipoksemi ve hiperkarbi oluşmasıdır. Bu hastalarda hızlı klinik kötüleşme görülebileceği için, tüm hastalar erken dönemde yakından takip edilmelidir.

Serbest oksijen radikalleri, adezyon molekülleri ve sitokinler doku ve kan damarlarındaki endotel ve nötrofiller arasındaki ilişkinin belirleyicileridir. Yaralanma sırasında hipovolemi, arteriyel tromboz ve direkt arter hasarı yüzünden dokularda nekroz gelişebilir. Nekrozdan önce kan akımının tekrar sağlanması bu süreci tersine çevirebilir. Bununla birlikte, reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşması genellikle doku hasarını daha da ağırlaştırır. Akciğer kontüzyonlu hastalarda serbest radikallerin bu zararlı etkilerini azaltmak gerekmektedir.

Çalışmamızda antiinflamatuvar ajan olarak rat gruplarında, deksametazon ve carnosol kullanıldı. Akciğer dokusu biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Akciğer kontüzyonunda patofizyolojik ve hücresel düzeyde gelişen değişiklikleri araştıran çalışmalar yapabilmek için anlamlı ve tekrarlanabilir hayvan deneylerine ihtiyaç vardır. Akciğer kontüzyonu için çeşitli modeller geliştirilmiştir (96).

Bu modellerde domuz, köpek, rat gibi birçok farklı deney hayvanları kullanılmıştır.

Literatürdeki deneysel modellerin temel amacı; belli gruplara belli miktarda travma şiddetini standart olarak uygulayabilmek temeline dayanmaktadır (55, 56, 57).

Raghaverden ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 1.8, 2.0, 2.2, 2.45 ve 2.7 joule (J) enerji uygulanmış ve mortalitenin en az, kontüzyonun en fazla olduğu enerji değerinin 2.45 joule olduğu tespit edilmiştir (89). Bunun üzerine daha önceden



bildirilmiş akciğer kontüzyon modelleri uyarlanarak genel anestezi altında ortalama ağırlıkları 200- 230 gram olan Wistar-Albino cinsi dişi sıçanlara 2.0 J enerji uygulayarak kontüzyon amaçlandı.

Reperfüzyon ise dokunun kanlanmasıyla yeniden başlamasıdır. Serbest oksijen radikallerinin salınımı doku reperfüzyonu esnasında, kandaki oksijen konsantrasyonunun hızlı artışına bağlıdır. Sağlıklı bir kişide vücutta oksidan ve antioksidan düzeyleri denge halindedir (97, 98).

Çalışmamızda akciğer kontüzyon modelinde antioksidan özelliğini araştırmak için biberiye bitkisinde doğal olarak bulunan phenolic diterpene türevi olan carnosol kullanılmıştır. Literatür incelemelerinde carnosolun in vitro antikanser, antioksidan ve antiproliferatif aktivitesi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8).

Xiao-Fengve ark. (40) yapmış olduğu barsak iskemi reperfüzyonunun sebep olduğu akciğer hasar modelinde carnosolun antioksidan, antiproliferatif ve antikanser etkisi üzerinde durulmuştur.

Xiao-Fengve ark. (40) deneysel olarak yaptıkları barsak iskemi reperfüzyonunun sebep olduğu akciğer hasarı modelinde, carnosolun akciğerler üzerine koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Bu araştırma sonucunda, deney+ilaç verilen grupta deney grubuna göre, bir serbest oksijen radikali olan myeloperoksidazın düzeylerinin azaldığını saptamışlar. Bu durum yazarlar tarafından carnosolun barsak iskemi reperfüzyonunda akciğer hasarını önlemede olumlu etkisinin olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda carnosolun patolojik incelemesinde interstisyel ödem, interstisyel hemoraji ve alveolar konjesyon açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak düzelme gösterdiği anlaşılmıştır.

ARDS tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı yıllardır pek çok çalışmaya ve tartışmaya konu olmuştur. Etki mekanizması tam olarak henüz kesinlik kazanmasa da yapılan deneysel çalışmalarla kortikosteroidlerin konağın inflamatuvar medyatörlerini inhibe ettiği böylece morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği yönünde bilgiler mevcuttur (99).

Kortikosteroidler ve nonsteroidler bir araşidonik asit metabolizması basamağı olan fosfolipaz, siklooksijenaz ve NO sentaz enzimlerine etki etmek suretiyle enflamatuvar yolağın üç önemli ürünü olan prostaglandin, prostosiklin ve lökotrien

salınımını azaltır (100). Bununla beraber bu etki vücudun genelinde de görüleceğinden savunma mekanizması da etkilenmiş olur. ARDS tedavisinde tam olarak etki mekanizması kesinlik kazanmasa da deneysel çalışmalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı yönünde bilgiler mevcuttur (99). Bizim çalışmamızda deksametazonun patolojik incelemesinde interstisyel ödem, interstisyel hemoraji, alveolar konjesyon açısından kontrol grubuna göre anlamlı olarak düzelme gösterdiği anlaşılmıştır.

Mutlu ve ark.larının Çukurova Üniversitesi Neonatoloji Anabilim Dalında yapılan deneysel çalışmada 36 adet 3 günlük ratlar 4 gruba ayrılmış olup kontrol grubu hariç diğer 3 grup 10 gün boyunca %90 hiperoksiye maruz bırakılmıştır. Kontrol grubu, hiperoksi grubu, hiperoksi sonrası E+C vitaminleri verilen grup, hiperoksi sonrası N-asetil sistein verilen grup biyokimyasal olarak total antioksidan, total oksidan ve oksidatif stres ile değerlendirildi (101).

Çalışmanın sonucunda serum TOS düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperoksiye maruz kalan diğer üç grupta da yüksek olarak saptandı. Bu yükseklik hiperoksi ve vitamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi (kontrol ile hiperoksi arasında  $p<0,001$ , kontrol grubu ile NAC grubu arasında  $p=0,46$  ve kontrol grubu ile vitamin grubu arasında  $p=0,008$ ). Hiperoksi grubu ile karşılaştırıldığında NAC grubunda ve vitamin grubunda TOS düzeyleri hafif derecede düşük bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p$  sırası ile 0,32 ve 0,99). NAC grubu ile vitamin grubu arasında ise anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,64$ ). Bizim çalışmamızda ise Sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol ve deksametazon kombine grubu serum TOS ortalama değerleri sırasıyla  $10,60\pm 5,29\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ ,  $15,30\pm 8,70\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ ,  $7,58\pm 4,42 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ ,  $9,40\pm 6,58 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ ,  $10,55\pm 7,42\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$  olarak bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlarda travma modelinde TOS değeri en yüksek olup tedavi gruplarında daha düşük olmasına rağmen tüm gruplar arasında Kruskal Wallis analiz testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,08$ ).

Mutlu ve ark.larının Çukurova Üniversitesi Neonatoloji bölümünde yapılan hiperoksi çalışmasında serum TAS düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperoksiye maruz bırakılan diğer üç grupta da anlamlı derecede yüksek saptanmış (kontrol ile hiperoksi arasında  $p=0,031$ , kontrol grubu ile NAC grubu arasında  $p=0,001$

ve kontrol grubu ile vitamin grubu arasında  $p < 0,001$ ). Hiperoksi grubu ile karşılaştırıldığında NAC grubunda ve vitamin grubunda da anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p sırası ile 0,017 ve 0,014). NAC grubu ile vitamin grubu arasında ise anlamlı farklılık bulunmamış (101). Bizim çalışmamızda ise sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol-deksametazon kombine grubu serum TAS ortalama değerleri sırasıyla  $1,39 \pm 0,19$  mmol Trolox Eq/L,  $1,61 \pm 0,50$  mmol Trolox Eq/L,  $1,33 \pm 0,12$  mmol Trolox Eq/L,  $1,50 \pm 0,13$  mmol Trolox Eq/L,  $1,47 \pm 0,18$  mmol Trolox Eq/L olarak bulundu. Tüm gruplar arasında Kruskal Wallis analiz testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. ( $p = 0,167$ )

Mutlu ve ark.larının Çukurova Üniversitesi Neonatoloji bölümünde yapılan hiperoksi çalışmasında serum OSI düzeyleri kontrol grubuna göre hiperoksi grubunda daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,61$ ). Hiperoksi grubu ile karşılaştırıldığında NAC ve vitamin grubunda OSI serum düzeyleri istatistiksel olarak düşük bulundu (p sırasıyla 0,002 ve 0,032). NAC ve vitamin grubu arasında farklılık saptanmadı ( $p = 0,74$ ). Bizim çalışmamızda sham grubu, kontrol grubu, carnosol grubu, deksametazon grubu, carnosol ve deksametazon kombine grubu serum OSI ortalama değerleri sırasıyla  $0,75 \pm 0,35$  AU,  $0,96 \pm 0,45$  AU,  $0,55 \pm 0,30$  AU,  $0,60 \pm 0,36$  AU,  $0,68 \pm 0,39$  AU olarak bulundu. Tüm gruplara ait serum OSI seviyelerinde Kruskal Wallis analizine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,119$ ).

Sonuç olarak akciğer kontüzyonunda mortalite ve morbiditenin azalması amacıyla erken dönemde carnosol ve deksametazon uygulanmasının etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda özellikle patolojik sonuçlarımız değerlendirildiği zaman carnosol ve deksametazonun hücresel yanıtı düzenlediği, kontüzyonun klinik belirtilerini geriletmediği istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde tespit edildi. Biyokimyasal verilerde ise serum TOS düzeyinin travma modelinde en yüksek olup tedavi gruplarında daha düşük değerler olmasına rağmen tüm gruplar arasında Kruskal Wallis analiz testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p = 0,08$ ). Diğer biyokimyasal parametrelerde de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Elde edilen veriler tekrar değerlendirildiğinde travmaya uğramayan sham grubundaki ratların çoğunda bile patolojik bulgular elde edilmesi bizleri şaşırtmaktadır. Bu ratların çalışma öncesinde de akciğerlerinde konsolide alanların,

pnömonik infiltrasyonların olduğunu düşündürmektedir. Bu sebeplerden dolayı hassas bir şekilde ölçüm yapılan TAS ve TOS kitlerinden elde edilen bazı veriler normalinden yüksek olabilir ve bazı biyokimyasal sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açabilmektedir.

İçinde bulunduğumuz yüzyılda, özellikle maliyet hasta müdahalesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Sıçanlarda oluşturulan deneysel akciğer kontüzyonunda antioksidan carnosol ve deksametazon kullanımının akciğerde kontüzyon şiddetini ve hücre hasarını kısmı olsada azalttığını gözlemledik. Bu nedenle morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan akciğer kontüzyonunda antioksidan destek tedavi olarak carnosol ve deksametazonun akciğer kontüzyonu tedavi sürecini hızlandıracağına inanmaktayız. Ancak deney ratlar üzerinde çalışılmış olduğundan insanlar üzerinde aynı sonucun alınabileceği kesin değildir. Bu yöntemin etkinliğinin araştırılması için daha ileri ve farklı ajanlarla karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Akut Akciğer Kontüzyonu Oluşturulan Ratlarda Carnosol ve Deksametazonun Tedavide Etkinliğinin Karşılaştırılması**

Travma sonrası alveollerde meydana gelen aşırı gerilme ve yırtılma, alveollerin bronşiollerden ayrılması, intraalveolar kanama, interstisyel ödem ve sonuçta meydana gelen alveolokapiller hasar akciğer kontüzyonu olarak ifade edilir. Son yıllarda deneysel akciğer kontüzyonu modeli üzerinde antioksidanların etkileri ile ilgili çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı travmatik akciğer kontüzyonunda carnosol ve deksametazonun etkinliğini araştırmaktır.

Çalışmada toplam 50 adet 6-8 aylık 180-220 gr ağırlık aralığında Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Ratlar kendi aralarında eşit şekilde (n=10) beş ana gruba ayrıldı. Ratlar sham grubu, sadece kontüzyon oluşturulan kontrol grubu, akciğer kontüzyonu oluşturulduktan 30 dakika sonra carnosol verilen carnosol grubu, akciğer kontüzyonu oluşturulduktan 30 dakika sonra deksametazon verilen deksametazon grubu, akciğer kontüzyonu oluşturulduktan 30 dakika sonra carnosol ve deksametazonun birlikte verildiği carnosol+deksametazon grubu olarak 5 gruba ayrıldı. 48 saat sonra ratlar anestezi altında sakrifiye edildi. Sağ akciğer dokusu hem histopatolojik inceleme, hem de biyokimyasal inceleme için alındı. Sakrifiye edilirken alınan kan örneği ise biyokimyasal inceleme için değerlendirildi.

Serum ve doku örnekleri; total oksidan, total antioksidan ve oksidatif stres düzeyler ölçülerek ve histopatolojik değişiklikler bakılarak incelendi. Çalışmamızda carnosol ve deksametazon verilen grupların patolojik incelemesinde interstisyel ödem (p=0,048), interstisyel hemoraji (p=0,014) ve alveolar konjesyon (p<0,01) açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterdiği anlaşılmıştır. Grupların biyokimyasal incelenmesinde travma modelinde TOS değeri en yüksek olup, tedavi gruplarında daha düşük olmasına rağmen tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç olarak; akciğer kontüzyon oluşturulan sıçanlarda kullandığımız carnosolun ve deksametazonun; kontüzyonun olumsuz etkilerini önlemedeki etkinliğinin, özellikle histopatolojik değerlendirmeler göz önüne alındığında olumlu olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer, kontüzyon, carnosol, deksametazon, rat

## ABSTRACT

### **The Comparison of the Effects of Carnosol and Dexamethasone on Acute Lung Contusion: An Experimental Study**

Excessive stretching and tearing in the alveoli after trauma, separation of the alveoli from the bronchioles, intraalveolar hemorrhage, interstitial edema and alveolocapillary damage resulting from the trauma are expressed as lung contusion. In recent years, the number of studies on the effects of antioxidants on the experimental lung contusion model has been increasing steadily. The aim of this study is to investigate the efficacy of carnosol and dexamethasone in traumatic lung contusion.

In this study 50 Wistar Albino female rats in a weight range of 180-220 g and in a age range of 6-8 months were used. The rats were divided into five equal main groups (n = 10). Groups were designed as; sham group, control group with only lung contusion, carnosol group which are given carnosol 30 minutes after lung contusion, dexamethasone group which are given dexamethasone 30 minutes after lung contusion and carnosol dexamethasone group which were administered carnosol and dexamethasone 30 minutes after lung contusion. After 48 hours, the rats were sacrificed under anesthesia. Right lung tissue was taken for both histopathological examination and biochemical examination. Blood samples taken were evaluated for biochemical examination.

Total oxidant, total antioxidant and oxidative stress levels were measured and histopathologic changes were examined in the serum and tissue samples. In our study, pathologic examination of carnosol and dexamethasone groups showed statistically significant improvement in terms of interstitial edema ( $p=0,048$ ), interstitial hemorrhage ( $p=0,014$ ) and alveolar congestion ( $p<0,01$ ) compared to the control group. The TOS value was lower in the treatment groups and the highest TOS value was in the trauma model but there was no statistically significant difference between all groups,

As a result; Carnosolone and dexamethasone used in lung contusion-induced rats; can have an effect of avoiding adverse effects of contusion, especially when histopathological evaluations are taken into consideration.

**Keyword:** lung, contusion, carnosol, deksametazon, rat

## KAYNAKLAR

1. Yazkan R. Geç dönem travmatik hemotoraks: olgu sunumu. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;6:43-6.
2. Çobanoğlu U. Göğüs Travması:110 Olgunun Analizi. Toraks Dergisi. 2006;7:162-9.
3. Jones K. Thoracic Trauma. Surg Clin North Am. 1980;60:957-81.
4. Kaiser LR, Singhal S. Surgical foundations: essentials of thoracic surgery: Gulf Professional Publishing; 2004.
5. Altınok T. Akciğer Yaralanmaları. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni 2010;1:55-9.
6. Eren MB, A. Toraks Travmaları. Ökten İG, A., editor: Sim Matbaacılık Ltd. Şti; 2003.
7. Öğüt S. Doğal antioksidanların önemi. Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 2014;11(1):25-30.
8. Johnson JJ. Carnosol: a promising anti-cancer and anti-inflammatory agent. Cancer letters. 2011;305(1):1-7.
9. Yao J-H, Zhang X-S, Zheng S-S, Li Y-H, Wang L-M, Wang Z-Z, et al. Prophylaxis with carnosol attenuates liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion. World J Gastroenterol. 2009;15(26):3240-5.
10. Tian X-F, Yao J-H, Zhang X-S, Zheng S-S, Guo X-H, Wang L-M, et al. Protective effect of carnosol on lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion. Surgery today. 2010;40(9):858-65.
11. Shields TW. General thoracic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1-135 p.
12. Yüksel M, Kalaycı NG. Bilmedya grup; 2001. 19-65 p.
13. Ökten İ, Güngör A. Sim Matbaacılık; 2003. 36-98 p.
14. Graeber G, Prabhakar G, Shields T. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura, and lungs. General thoracic surgery 6th ed Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005:951-71.
15. Ertekin C. Multiple travmalı hastaya yaklaşım. Yoğun Bakım Dergisi. 2002;2:77-87.
16. Çobanoğlu U, Yalçınkaya İ. Toraks yaralanmaları. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010;16(1):77-83.
17. Boyd AD. Chest wall trauma. Thoracic Trauma Philadelphia: WB Saunders Company. 1989:101-32.
18. Sriussadaporn S, Luengtaviboon K, Benjacholamas V, Singhatanadgige S. Significance of a widened mediastinum in blunt chest trauma patients. Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet. 2000;83(11):1296-301.

19. Melloni G, Cremona G, Ciriaco P, Pansera M, Carretta A, Negri G, et al. Diagnosis and treatment of traumatic pulmonary pseudocysts. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2003;54(4):737-43.
20. De A, Peden C, Nolan J. Traumatic pulmonary pseudocysts. *Anaesthesia*. 2007;62(4):409-11.
21. Athanassiadi K, Gerazounis M, Kalantzi N, Kazakidis P, Fakou A, Kourousis D. Primary traumatic pulmonary pseudocysts: a rare entity. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2003;23(1):43-5.
22. Shirakusa T, Araki Y, Tsutsui M, Motonaga R, Iwanaga M, Ogami H, et al. Traumatic lung pseudocyst. *Thorax*. 1987;42(7):516-9.
23. Tüzün H. Künt Toraks Travmaları: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri kitle yaralanmaları ve afet hekimliği sempozyumu; 2000. 83-91 p.
24. Turgut AT, Koşar U, Bilaloğlu P. Pnömotoraks ve radyolojik tanısı. *Sted*. 2001;10:335-7.
25. Battistella F, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura and lungs. *General thoracic surgery 5th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2000:815-31.
26. Soysal Ö. Künt göğüs travmaları. Yüksel M, Kalaycı N, editors. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. 447-64 p.
27. Mansour K, Bongiorno P. Blunt trauma: Chest wall, lung, pleura, heart, great vessels, thoracic duct, and esophagus. *Pearson F, Cooper J, Deslauries J, et al*. 2002;2:1832-49.
28. Kemmerer WT, Eckert WG, Gathright JB, Reemtsma K, Creech JR O. Patterns of thoracic injuries in fatal traffic accidents. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1961;1(6):595.
29. Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, Hartunian SL, Rodriguez A. Blunt thoracic trauma. Analysis of 515 patients. *Annals of surgery*. 1987;206(2):200.
30. Çağırıcı U, Uç H, Çalkavur T, Gürcün U, Badak İ, Bilkay Ö, et al. Toraks travmaları: 6 yıllık deneyimlerimiz. *Ulus Travma Derg*. 1998;4:248-52.
31. Budunelli T. Künt göğüs travmalarında IPPV tedavisi. *İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası* 1976. 677-81 p.
32. Haenel J, Moore F, Moore E. Pulmonary consequences of severe chest trauma. *Respiratory care clinics of North America*. 1996;2(3):401-24.
33. Maslov V, Takhtamysh M, Kretov A. Treatment of multiple ribs fractures. *Khirurgiia*. 1999(4):32-5.
34. Demuth WJ, Smith J, . Pulmonary contusion. *Am J Surg* 1965. 819-23 p.
35. Shah R, Sabanathan S, Mearns AJ, Choudhury AK. Traumatic rupture of diaphragm. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60(5):1444-9.
36. Lee W, Chen R-J, Fang JF, Wang C, Chen H-Y, Chen S-C, et al. Rupture of the diaphragm after blunt trauma. *The European journal of surgery, Acta chirurgica*. 1994;160(9):479-83.



37. Limmer K, Kernstine K, Granish Jr F, Weiss L. Erişkin göğüs cerrahisi. Diyaframın malign veya benign hastalıkları(Çev Yüksel M) Nobel Tıp Kitapları, İstanbul. 2011:1054-6744.
38. Shanmuganathan K, Killeen K, Mirvis SE, White CS. Imaging of diaphragmatic injuries. *Journal of thoracic imaging*. 2000;15(2):104-11.
39. Bergin D, Ennis R, Keogh C, Fenlon HM, Murray JG. The “dependent viscera” sign in CT diagnosis of blunt traumatic diaphragmatic rupture. *American Journal of Roentgenology*. 2001;177(5):1137-40.
40. Williams JS, Minken SL, Adams JT. Traumatic asphyxia--reappraised. *Annals of surgery*. 1968;167(3):384.
41. Lee M-C, Wong S-S, Chu J-J, Chang J-P, Lin P-J, Shieh M-J, et al. Traumatic asphyxia. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;51(1):86-8.
42. Bertelsen S, Howitz P. Injuries of the trachea and bronchi. *Thorax*. 1972;27(2):188-94.
43. Grillo H. Tracheal and bronchial trauma. *Surgery of the Trachea and Bronchi* Lewiston: BC Decker. 2004:271-90.
44. Sybrandy K, Cramer M, Burgersdijk C. Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. *Heart*. 2003;89(5):485-9.
45. Cander B, Girisgin S, Calıkusu A, Vatansev H, Akcay Bayır A. Kardiyak Kontüzyon. *Ulus Travma Dergisi*. Ocak 2000;6(1).
46. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003. p. 684-90.
47. Peitzman AB. *The trauma manual*: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
48. *Thoracic trauma*: Greaves I. Oxford University.Press; 2001.
49. Attar S, Hankins JR, Suter CM, Coughlin TR, Sequeira A, McLaughlin JS. Esophageal perforation: a therapeutic challenge. *The Annals of thoracic surgery*. 1990;50(1):45-9.
50. Mattax LK DS, Kalaycı G, Giles Y, Özçelik C, Sözüer E,, C. K. travma. Erkin C TK, Güloğlu R, Kurtoğlu M,, editors., editors: Medikal yayıncılık; 2005. 819-73 p.
51. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1992;119(6):598-620.
52. McCord J, editor *Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation*. Federation proceedings; 1987.
53. Motsay GJ, Alho AV, Schultz LS, Dietzman RH, Lillehei RC. Pulmonary capillary permeability in the post-traumatic pulmonary insufficiency syndrome: comparison of isogravimetric capillary pressures. *Annals of surgery*. 1971;173(2):244.
54. Oppenheimer L, Craven K, Forkert L, Wood L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *Journal of Applied Physiology*. 1979;47(4):718-28.

55. Ocalan K, Solak O, Esme H, Sirmali M, Dilek H, Oz G, et al. Efficacy of budesonide and interleukin-10 in an experimental rat model with isolated bilateral pulmonary contusion created by blunt thoracic trauma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012 jun 24.
56. Roux P, Fisher RM. Chest injuries in children: an analysis of 100 cases of blunt chest trauma from motor vehicle accidents. *Journal of pediatric surgery*. 1992;27(5):551-5.
57. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *The American Journal of Surgery*. 1982;144(1):124-30.
58. Trupka A, Waydhas C, Hallfeldt K, Nast-Kolb D, Pfeifer K, Schweiberer L. Value of thoracic computed tomography in the first assessment of severely injured patients with blunt chest trauma: results of a prospective study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1997;43(3):405-12.
59. McGonigal MD, Schwab CW, Kauder DR, Miller WT, Grumbach K. Supplemental emergent chest computed tomography in the management of blunt torso trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1990;30(12):1431-5.
60. Allen GS, Cox Jr CS. Pulmonary contusion in children: diagnosis and management. *Southern medical journal*. 1998;91(12):1099-106.
61. Blostein PA, Hodgman CG. Computed tomography of the chest in blunt thoracic trauma: results of a prospective study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1997;43(1):13-8.
62. Uzun O. Güncel bilgiler ışığında Enfeksiyon hastalıkları: Bilimsel Tıp Ankara; 2002. 821-34 p.
63. Günaydın B, Çelebi H. Genel anesteziğin serbest radikaller ve antioksidanlarla ilişkisi. *Anestezi Dergisi*. 2003;11:87-98.
64. Aslan AT, Doğru D, Özcelik U. Akut respiratuar distres sendromu. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;47:209-21.
65. Mycek M HR. Nobel Tıp Kitapları; 1997. 401-50 p.
66. Lin YS, Ho C-Y, Tang G-J, Kou YR. Alleviation of wood smoke-induced lung injury by tachykinin receptor antagonist and hydroxyl radical scavenger in guinea pigs. *European journal of pharmacology*. 2001;425(2):141-8.
67. Nieves Jr C, Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2002;56(10):471-82.
68. Kubes P, McCafferty D-M. Nitric oxide and intestinal inflammation. *The American journal of medicine*. 2000;109(2):150-8.
69. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology*. 1999;117(2):378-87.
70. Voeller G, Reisser J, Fabian T, Kudsk K, Mangiante E. Blunt diaphragm injuries. A five-year experience. *The American surgeon*. 1990;56(1):28-31.

71. Demling R, Pomfret E. Blunt chest trauma. *New horizons* (Baltimore, Md). 1993;1(3):402-21.
72. Song JK, Beaty CD. Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(6):1510-.
73. Shackford SR. Analytic Review: Blunt Chest Trauma: The Intensivist's Perspective. *Journal of Intensive Care Medicine*. 1986;1(3):125-36.
74. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery*. 1989;105(1):65-71.
75. Biddle TL, Paul NY. Effect of furosemide on hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1979;43(1):86-90.
76. Miller HB, Taylor GA, McMurtry RY, McLellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore: Williams&Wilkins; 1990. 191-92 p.
77. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(18):1334-49.
78. Bellingan G. The pulmonary physician in critical care• 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002;57(6):540-6.
79. Zhang H, Slutsky A, Vincent J-L. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive care medicine*. 2000;26(4):474-6.
80. Metnitz P, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*. 1999;25(2):180-5.
81. McIntyre R, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine-Baltimore-*. 2000;28(9):3314-31.
82. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(3):818-24.
83. Force ADT. Acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.
84. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(9):1701-11.
85. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest Journal*. 2001;120(4):1347-67.
86. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest Journal*. 1991;100(5):1319-22.
87. Frank I. Ketorolac may control more than pain. *Clinical Science*. 2003;105(5):549-50.

88. Akkuş I, Gültekin F, Aköz M, Çağlayan O, Bahçacı S, Can ÜG, et al. Effect of moderate alcohol intake on lipid peroxidation in plasma, erythrocyte and leukocyte and on some antioxidant enzymes. *Clinica chimica acta*. 1997;266(2):141-7.
89. 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.
90. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
91. Çalikoglu M, Tamer L, Sucu N, Coskun B, Ercan B, Gul A, et al. The effects of caffeic acid phenethyl ester on tissue damage in lung after hindlimb ischemia-reperfusion. *Pharmacological research*. 2003;48(4):397-403.
92. Desselle WJ, Greenhaw JJ, Trentham LL, Fabian TC, Proctor KG. Macrophage cyclooxygenase expression, immunosuppression, and cardiopulmonary dysfunction after blunt chest trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2001;51(2):239-52.
93. Raghavendran K, Davidson BA, Woytash JA, Helinski JD, Marschke CJ, Manderscheid PA, et al. The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses. *Shock (Augusta, Ga)*. 2005;24(2):132.
94. Yalçınkaya İ, Sayır F, Kurnaz M, Çobanoğlu U. Chest Trauma: Analysis Of 126 Cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2000;6(4):288-91.
95. Jones K. *Thoracic Trauma: Surg Clin North Am*; 1980. p. 957-81.
96. Stockmann U, Roscher R. Pulmonary contusion after blunt chest trauma--an experimental model (author's transl). *Thoraxchirurgie, vaskulare Chirurgie*. 1977;25(4):211-3.
97. Çıknkçıoğlu M, Duran E. Koroner dolaşım, iskemi ve reperfüzyon. *İnsizyon*. 2001;4:119-26.
98. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya*. 1995:1-129.
99. Rocco PR, Souza AB, Faffe DS, Pássaro CP, Santos FB, Negri EM, et al. Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(6):677-84.
100. Wigenstam E, Rocksén D, Ekstrand-Hammarström B, Bucht A. Treatment with dexamethasone or liposome-encapsulated vitamin E provides beneficial effects after chemical-induced lung injury. *Inhalation toxicology*. 2009;21(11):958-64.
101. Mutlu B, Narlı N. Deneysel olarak devamlı hiperoksi sonrası oluşturulan akciğer hasarının tedavisinde E+C vitamini kombine tedavisi ile N-Asetinsistein tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. 2011.