



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE
BİLATERAL AKCİĞER KONTÜZYONU
OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE
PROPOLİS'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Talip ÇEVİK

**KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE
BİLATERAL AKCİĞER KONTÜZYONU
OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE
PROPOLİS'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Talip ÇEVİK

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL AKCİĞER
KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE
PROPOLİS'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Talip ÇEVİK

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER

AFYONKARAHİSAR 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli hocam, Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER'e ve anabilim dalımızın öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ'e teşekkür ederim.

Bu tezin başlangıcını oluşturan, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimim boyunca olumlu katkı ve eleştirilerinden her zaman faydalandığım sevgili hocalarım Doç. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ'e ve Doç. Dr. Yücel YAVUZ'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın hazırlık aşamasından son noktasının konduğu ana kadar her aşamasında sonsuz çaba sarf eden tüm sabır ve fedakarlığı ile daima yanımda olan Doç. Dr. Okan SOLAK'a ve Doç. Dr. Mehmet SIRMALI'ya, ayrıca istatistiksel sonuçları değerlendiren Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK'e ve deney yapım aşamasında katkıda bulunan bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitim süresince diğer branş rotasyonlarında bana yardımcı olan değerli hocalarıma ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım acil servis doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma, ayrıca tezim için gerekli propolisin temininde yardımlarını esirgemeyen İstanbul Balevi Yetkililerinden Ömer TOKTAŞ'a da teşekkür ederim.

Son olarak bana hayatın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim sırasında da desteğini esirgemeyen canım anneme, babama, kardeşlerime, hayatıma anlam katan sevgili eşim Halime'ye ve en zor ve sıkıntılı anlarımı bir gülüşüyle unutturan biricik kızım Elif Cemile'ye sonsuz sevgi dolu teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Talip ÇEVİK

AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Künt Toraks Travması İle İzole Bilateral Akciğer Kontüzyonu Oluşturulan Deneysel Rat Modelinde Propolis'in Etkinliğinin Araştırılması

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Talip ÇEVİK

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER

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

BAŞKAN

Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER

Acil Tıp Anabilim Dalı

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Acil Tıp Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Okan SOLAK

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

ONAY

REKTÖR

Prof. Dr. Mustafa SOLAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	
ONAY	
İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ	IV
RESİMLER DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Toraks Travması.....	2
2.2. Toraks Travması Tarihçesi	3
2.3.Künt Toraks Travmasının Patofizyolojisi	3
2.4. Moleküler Hasar	5
2.5. Toraks Travmalarının Değerlendirilmesi	6
3. AKCİĞER KONTÜZYONU	9
3.1. Akciğer Kontüzyonunda Klinik	12
3.2. Akciğer Kontüzyonunda Radyoloji.....	12
3.3. Akciğer Kontüzyonunda Hücresel ve Moleküler Yanıt	13
3.4. Akciğer Kontüzyonunda Tedavi Yaklaşımı	13
4. AKUT AKCİĞER HASARI KOMPLİKASYONLARI.....	15
4.1. Akut Akciğer Hasarı / Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu	15
5. TRAVMADA OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA	24
5.1. Oksidatif Stresin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler.....	24
5.2. Travmada Antioksidan Savunma Sistemleri	24
5.3. Katalaz (CAT)	26
5.4. Miyeloperoksidaz (MPO).....	27

6. PROPOLİS	28
6.1. Propolisin Tanımı ve Tarihçesi	28
6.2. Propolisin Fiziksel, Kimyasal ve Biyolojik Yapısı	29
6.3. Propolisin Tıbbi Alanlarda Kullanımı	32
7. GEREÇ ve YÖNTEMLER	33
7.1. Anestezi ve Travma Modeli	36
7.2. Etanolik Propolis Ekstraktı (EPE) Hazırlanışı	40
7.3. Biyokimyasal ve Histopatolojik Sonuçların İstatistiksel Analizi	41
7.4. Çalışmada Bakılan Parametreler	42
7.5. Akciğer Doku Örneklerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi	42
7.6. Yaş / Kuru Akciğer Ağırlıklarının Ölçülmesi	43
8. BULGULAR	44
8.1. Kan Gazı Ph, PO ₂ , PCO ₂ Değerleri Gruplar Arası Karşılaştırılması	44
8.3. Katalaz (CAT) Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması:.....	48
8.4. Yaş / Kuru Akciğer Ağırlığı Oranı Gruplar Arası Karşılaştırılması	49
8.5. Akciğer Patoloji Skoru Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	50
8.6. Akciğer Lökosit İnfiltrasyon Skoru Gruplar Arası Karşılaştırılması	53
9. TARTIŞMA	55
10. SONUÇ	65
11. ÖZET.....	69
12. SUMMARY	72
13. KAYNAKLAR.....	75

KISALTMALAR DİZİNİ

AİTK	Araç İçi Trafik Kazası
AK	Akciğer Kontüzyonu
ALI	Akut Akciğer Hasarı
ARDS	Akut Respratuvar Distres Sendromu
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EPE	Etanolik Propolis Ekstraktı
H2O2	Hidrojen Peroksit
H&E	Hemotoksilen-Eozin
K	Kontrol
KT	Kontüzyon
LIS	Akciğer Hasarı Skorlaması (Lung Injury Score)
MOF	Multi Organ Yetmezliği
MÖ	Milattan Önce
NO	Nitrik Oksit
PMNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PMN	Polimorfonukleer
PP	Propolis
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
Sh	Sham
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
V/P	Ventilasyon / Perfüzyon
Y / K	Yaş / Kuru Akciğer Oranı

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. İlk ve İkincil Bakı Değerlendirilmesi	7
Tablo II. ALI ve ARDS için Tanı Kriterleri.....	15
Tablo III. ARDS'nin Risk Faktörleri	17
Tablo IV. Akciğer Hasarı Skorlaması (Lung Injury Score) (LIS).	21
Tablo V. Antioksidan Savunma Sistemlerinin Sınıflandırılması	25
Tablo VI. Ratların Gruplar İçinde Dağılımı.....	34
Tablo VII. Travma Sonrası Ratların Gruplar İçinde Dağılımı	39
Tablo VIII. Histopatolojik Skorlama	43
Tablo IX. Lökosit İnfiltrasyonu Skoru	43
Tablo X. Gruplar Arasında Kan Gazı : Ph, PO ₂ , PCO ₂ Değerleri	46
Tablo XI. Gruplar Arasında MPO Değerleri.....	47
Tablo XII. Gruplar Arasında Katalaz (CAT) Değerleri	48
Tablo XIII. Gruplar Arasında Yaş / Kuru Akciğer Ağırlıkları Oranı	49
Tablo XIV Gruplar Arasında Akciğer Patoloji Skorlaması	52
Tablo XV Gruplar Arasında Akciğer Lökosit İnfiltrasyon Skorları	54

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Randomize Olarak Oluşturulan İşaretli Rat Grubu.....	34
Resim 2. Travma Modeli.....	37
Resim 3. Modifiye Travma Sehpa Düzeneği	38
Resim 4. Künt Toraks Travması Sonrası Akciğer Dokusu	39
Resim 5. Propolis Saflaştırılmış Balzamu.....	41
Resim 6. Etanolik Propolis Ekstraktı	41
Resim 7. Sh ve K Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü.....	50
Resim 8. KT Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü	50
Resim 9. PP Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Künt Toraks Travmasında Patofizyolojisinin Özeti.....	5
Şekil 2. Künt Toraks Travmasına Bağlı Patolojik Değişiklikler.....	8
Şekil 3. Alveolokapiller Memran Hasarı ve Solunum Yetmezliği.....	11
Şekil 4. Deneysel Dizayn Planı.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Travmalar, tüm dünyada önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. 40 yaş altında en önemli ölüm nedenidir. Toraks travmaları, tüm travmaların %10-15'ini oluşturmaktadır ve künt travma sonrası oluşan ölümlerin %20-25'i toraks travmalarına bağlıdır (1,2).

Toraks travmaları, basit izole kot fraktürlerinden yaşamı tehdit eden yaralanmalara kadar geniş bir yelpaze oluşturur. Oluşan hasarın yaygınlığı, kalp ve akciğer fizyolojisinin bozulması ile doğrudan orantılıdır (3). Toraks travmaları gerek giderek artan trafik ve iş kazaları, gerekse toplumsal ve bireysel şiddet olaylarıyla günümüzde de önemini korumaktadır (4,5).

Günümüzde acil servise travma ile başvuran hastalar içerisinde künt toraks travmaları önemli yer tutmaktadır. Akciğer kontüzyonu (AK), künt toraks travması nedeni ile başvuran hastaların yaklaşık üçte birinde karşımıza çıkmaktadır. Künt toraks travması sonrası gelişen AK; akut akciğer hasarı / akut lung injury (ALI) ve akut solunum sıkıntısı sendromu / akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve pnömoni gelişimini kolaylaştırmakta ve bu komplikasyonlar künt toraks travmalı erişkinlerde %10-25 gibi yüksek oranda mortalite ile seyretmektedir (6,7).

AK, akciğer içinde interstisyel aralık ve alveollere kanama ile bunlara eşlik eden lökosit infiltrasyonu ve ödem gibi doku reaksiyonu tablosuyla karakterizedir. Genellikle künt toraks travması ile meydana gelse de ateşli silah yaralanmaları gibi özel penetre yaralanmalarla da oluşabilir (6,7,8).

Travma sonrası oluşan AK patogeneğinde; lökosit infiltrasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi, serbest oksijen radikalleri önemli yer tutmaktadır.

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Toraks Travması

Travma vücudun mekanik, kimyasal, termal ve elektriksel enerjiye maruz kalması sonucu yaralanma olarak tanımlanmaktadır (9). 40 yaş altı grubunda ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Tüm ölüm nedenleri arasında ise 3. sırada yer alır. Travmaya cevap primer travmanın mekanizmasına bağlıdır. Bu nedenle travmalar basitçe künt ve penetran olarak sınıflandırılır. Bütün travmaların %8'ini künt göğüs travmaları oluşturmaktadır. Künt travma nedeniyle ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık %25'i primer toraks yaralanmalarından dolayı olurken, %50'sinde de toraks travması ağırlaştırıcı faktördür. Künt travmaların mortalitesi genellikle yandaş organ (beyin, dalak, karaciğer vb.) yaralanmalarının da olmasından dolayı penetran travmalardan daha yüksektir (10).

Toraks travmaları, basit izole kot fraktüründen yaşamı tehdit eden majör vasküler yaralanmaya kadar geniş bir spektrum içerir. Künt toraks travması sonrası en sık görülen göğüs duvarı patolojisi kot fraktürü iken, intratorasik patoloji ise AK'dur (10,11,12). Toraks travmalarının %70'ini künt, %30'unu penetran yaralanmalar oluşturmaktadır. Künt travmaların ise çoğu trafik kazaları sonucu gelişmektedir. Künt toraks travmalarının çoğunda travmanın şiddeti ile orantılı olarak diğer sistemlere ait organlarda da hasar ortaya çıkabilir (13).

Künt toraks travması ile birlikte bulunan yaralanmalar sıklık sırasına göre: ekstremité kırıkları (%54), kafa travması (%44), batın travmaları (%21), pelvis kırıkları (%12) ve spinal yaralanmalar (%6)'dır (14).

Toraks travmalarına bağlı ölümlerin %30 'unun hastane dışı ilk müdahale ile birlikte transportun hızlı ve uygun şartlarda sağlanması sonucunda önlenebileceği tahmin edilmektedir. Ağır yaralı hastaların hızla uygun bir merkeze transportu, primer tedavinin başlanmasına kadar olan zaman kaybının en aza indirilmesini sağlar (15).

Eski Yunan'dan beri toraksın travmatik yaralanmaları ölümle eşdeğer tutulmuş ve günümüzde bile tedavisi tartışma konusudur (16).

2.2. Toraks Travması Tarihçesi

Toraks travmasıyla ilgili en eski bilgi Milattan önce (M.Ö) 3000 yılına ait Smith papirüslerinde yer alır. Burada, antik Mısırlılara ait 3 sternum ve kot kırığından bahsedilmiştir (17). Homer'in İlyada'sında M.Ö. 950'lere ait göğüs yaralanmalarından ayrıntılı bir şekilde söz edilmiştir. İkinci yüzyılda Galen, kalbi de açıkta bırakacak bir şekilde oluşan göğüs travmasını notlarında belirtmişti. Hipokrat ve Galen'in toraks yaralanmaları konusunda tedavi önerileri bulunmaktadır (18). Hipokrat ilk olarak kot kırığı sonrası gelişen hemoptizi ve ampiyemi tanımlamıştır. Hemoptizinin olmasının basit kot kırığından daha ciddi bir patoloji olduğunu, akciğer dokusunda da bir yaralanma olabileceğinin belirtisi olduğunu ifade etmiştir.

Barutun keşfinden sonraki savaş yaralanmaları 16.yüzyılda Ambrose Pare tarafından tarif edilmiştir. Yine 16. yüzyılda Vesalius künt göğüs travmasına bağlı büyük arterlerin yaralanmasını bildirmiştir. Trandelenburg 1824'te ve McEven 1880'de intratoraksik operasyonlarda endotrakeal entübasyon uygulamıştır (19). Sualtı drenaj yöntemi 1875 yılında ilk kez Playfair tarafından uygulanmıştır.

Birinci dünya savaşı yıllarında hemotoraks tedavisi için torasentez yaygın olarak kullanılmıştır, birinci dünya savaşı yıllarından sonra hemotoraks olgularında torakotomi ile pıhtılar temizlenmiş, ikinci dünya savaşı yıllarında gecikmiş hemotoraks olgularında dekortikasyon yapılmaya başlanmıştır (20).

2.3.Künt Toraks Travmasının Patofizyolojisi

Toraks yaralanmasının en sık etkilediği fizyolojik sistemler solunum ve dolaşım sistemleridir. Ölümler çoğunlukla oksijen alımı ve / veya taşınımındaki yetersizlik sonucu olur. Bu nedenle mortaliteyi önlemenin iki temel yolu solunumun desteklenmesi ve kanamanın durdurulmasıdır (21).

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

Künt toraks travmasına bağlı ciddi yaralanmalar; ani durma veya doğrudan baskıya bağlıdır. Ani durmaya bağlı oluşan yırtıcı kuvvetler; aort, trakea, büyük damarlar ve bronşlarda yaralanmaya sebep olabilir. Doğrudan baskıya bağlı oluşan ezici kuvvetler; kosta kırıkları, yelken göğüs, sternum kırıkları, torasik vertebra kırıkları oluşturabilir. Ayrıca daha derin olarak; AK, miyokard kontüzyonu, ALI, özefagus yaralanması, diyafram rüptürü gibi yaralanmaları da içerir. Diğer bir yaralanma şekli ise kırık kemik parçalarının yer değiştirmesi sonucu dokuların zarar görmesidir. Yer değiştiren kırık kemik uçları plevra, akciğer ve batin içi organlara zarar verebilir (24,25).

Hücre ölümü genellikle oksidatif stresin artması, nitrik oksitin yükselmesi ve iskemi sonucunda meydana gelmektedir. İskemiye bağlı hücre hasarından sonra oluşan serbest oksijen radikalleri (SOR), reperfüzyon esnasında hücreler için daha yüksek oranda toksik olmaktadır. SOR hücre zarı bütünlüğünü bozup, hücre permeabilitesi artırır ve böylece membran hasarı sonucu hücre ölümüne sebep olur (Şekil 1) (26,27).



Şekil 1. Künt Toraks Travmasında Patofizyolojisinin Özeti

2.4. Moleküler Hasar

Yaralanmaya karşı verilen moleküler ve hücresel düzeydeki yanıt, çoklu organ yetmezliğine (MOF) neden olur. Akciğer çok hassas bir organ olduğu için, bu yanıtı büyütebilir ve ARDS gelişebilir. Sistemik yaralanmaya yanıt olarak, alveolar açıklığı sağlayan ve permeabiliteyi azaltan tip II alveolar hücrelerin salgıladığı sürfaktan da ani ve belirgin azalır. Travma sonrası doku ile damarlardaki nötrofiller ve endotel hücreleri arasındaki ilişkileri, sitokinler, adezyon molekülleri ve serbest radikaller yönetir. Travma sırasında dokularda oluşan hipovolemi, arteryel tromboz veya direkt arter hasarı yüzünden nekroz gelişebilir.

Travma ile ortaya çıkan göreceli iskemiye reperfüzyon izler. Ancak reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşması nedeniyle yaralanma daha da ağırlaşır. Reperfüzyonun başlamasının hemen ardından kas hücrelerinde hasar görülmeye başlar. Serbest radikallerden başka nötrofiller de aktif hale gelir ve endotele yapışmak suretiyle hasarın artmasına katkıda bulunur. Yaralanmayı takiben sistemik ve pulmoner kapiller geçirgenlik artar. Bunun sonucunda da ödem gelişir. Pulmoner ve periferik vasküler direncin artmasıyla da kalp debisi artar. Bunlar endotel hücreleri üzerinde stres oluşturarak hasarlanmaya neden olur. Hipovolemik şok durumunda ise mikrovasküler düzeyde trombositler ve lökositler pulmoner arter oklüzyonu yaparlar. Alveol ile kapiller arası gaz değişimi bozulur, bunun sonucunda arter hipoksisi oluşur. (28)

2.5. Toraks Travmalarının Değerlendirilmesi

Toraks travmalarında anamnez ve ayrıntılı fizik muayene travma tipinin ve hasarın değerlendirilmesinde en önemli basamaklardır. Fizik muayene dikkatli ve hızlı yapılmalıdır. Toraks travmasına bağlı patolojik değişiklikler açısından dolaşım, havayolu açıklığı ve solunum hızla değerlendirilmelidir (Tablo I) (Şekil 2). Daha sonra tüm sistemler bir bütün halinde değerlendirilmeli ve tanısal radyolojik tetkikler istenmelidir (29).

Tablo I. İlk ve İkincil Bakı Değerlendirilmesi

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



Şekil 2. Künt Toraks Travmasına Bağlı Patolojik Değişiklikler

(* En sık görülen patolojiler)

3. AKCİĞER KONTÜZYONU

Tanım olarak AK, künt toraks travmasını takip eden ilk saatlerden itibaren alveolar hemoraji, atelektazi, akciğer konsolidasyonu ve parankim yapısında harabiyet gibi direkt hasara bağlı patolojik değişikliklerin ortaya çıktığı, lokal inflamatuvar yanıtın olduğu kadar sistemik inflamatuvar ve oksidatif hasar mekanizmalarının da aktivasyonu ile hem etkilenen tarafta hem de karşı akciğerde ikincil ek hasara neden olabilen patolojik bir süreçtir (30,31).

Künt toraks travması olan ağır travma hastalarının %30-75'inde görülür. Travma sonrası mortalitesi belirleyen başlıca faktörlerden biridir. Hem künt hem de penetran yaralanmalarla birlikte görülebilmesine rağmen özellikle araç içi trafik kazalarında (AİTK) göğsün direksiyon veya kapıya çarpması sonucu sık görülmektedir. Kontüzyon genellikle vertebra, kaburga, karaciğer, kalp gibi solid yapıların yakınındaki akciğer bölgelerinde bulunmaktadır (32).

AK'nin tedavisinde ana ilke yeterli ventilasyonun sağlanması ve pnömoninin önlenmesidir. Kontüzyonun miktarına bağlı olarak hipoksi ve ventilasyon yetersizliği genellikle ilk 24-48 saatte ortaya çıkar. Başlangıçta çekilen akciğer grafileri normal olsa da, ilerleyen saatlerde çekilen grafilerde konsolidasyon ve infiltrasyon alanları gelişebilir (33).

AK'nun oluşum mekanizması hakkında üç görüş vardır. Bunlar;

1. Çarpan enerji dalgasının pozitif basıncı nedeniyle alveollerin gerilmesi ve yırtılması,
2. Enerji dalgasının yoğunluğu farklı olan alveol ve bronşları farklı hızlarda hareket ettirmesi sonucu alveol ve bronşların ayrılması,
3. Enerji dalgasının alveol duvarındaki sıvı-gaz temas yüzeyine çarparak ortak yüzeyi yırtmasıdır.

Patolojik bulgular, yaralanmanın ağırlığına ve alveolokapiller hasarın derecesine bağlıdır. Hafif yaralanmalarda lokalize alanlarda intraalveolar kanama ve interstisyel ödem görülür. Ağır yaralanmalarda alveolar yırtıklar oluşur, ödem

ve kanama daha yaygındır. Artmış mukus, azalmış surfaktan, artmış kapiller geçirgenlik ve bronş içinin kan ve ödem sıvısı ile dolması sonucu komşu akciğer bölgelerinde de konsolidasyon ve atelektazi gelişebilir. Doku ağırlığı artmıştır, kompliyans azalmıştır. Günler içinde AK'da artma olabileceği gibi stabil de kalabilir veya gerileyebilir (Şekil 3) (33).

Wagner'in sınıflamasına göre AK'nun patogenezinde akciğer yırtılması üzerinde durulmaktadır. 4 tip akciğer yırtılması tanımlanmıştır.

- **Tip 1:** Elastik toraks duvarının kompresyonu nedeniyle alttaki havayla dolu akciğerde yırtılmadır. En sık görülen yırtılma şeklidir. Gençlerde görülür.
- **Tip 2:** Göğüs duvarının alt kısmının kompresyonu sonucu alt lobun vertebraya doğru ani yer değiştirmesiyle yırtılmasıdır. En az görülen tiptir.
- **Tip 3:** Kosta kırıklarının yakınında bulunan küçük periferik yırtıklardır. Bunlara kırık uçlarının batması neden olur. Daha çok yaşlı hastalarda görülür.
- **Tip 4:** Ani göğüs duvar kompresyonu nedeniyle akciğerin yer değiştirmesi sırasında plöro-pulmoner bir yapışıklığın neden olduğu yırtılmadır. Yalnızca operasyon sırasında ya da postmortem çalışmalarda tanınabilir (23,12).

Kontüzyon bulunan akciğer dokusunun ve havayollarının direnci artmıştır. Buna karşılık surfaktan miktarı ve kan akımı azaldığından kompliyans azalmıştır. Akciğer kompliyansında azalmayla beraber pulmoner vasküler direncin artması ve alveolar-arteryel oksijen farkı pulmoner hasarın boyutu konusunda değerli göstergelerdir (33).

Sonuçta akciğerdeki dolaşım bozulur, mikrosirküler şok meydana gelir. Tüm bu olaylar SOR oluşumuna neden olur. Buna bağlı olarakta lipid peroksidasyonu ve membran hasarı gelişir.

Major toraks travması geçiren bütün hastalarda alveolokapiller gaz değişimi ve arter hipoksisi olur. Pulmoner kapiller basınç, vasküler basıncı aşarsa intrapulmoner şant gelişir (34). Buna bağlı olarak gaz değişim mekanizma bozukluğunun artması sonucunda hipoksemi daha belirgin hale gelir. Yaralanan alanda solunum yaklaşık %44 oranında azalır ve ciddi hipoksemninin asıl sebebi bu mekanizmadır. Hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon gelişir. Gelişen vazokostriksiyon hasara uğramış akciğer alanı ile doğru orantılıdır. Yaralanmadan 24–48 saat sonra olaylara atelektazi ve inflamasyonda katılmasıyla hipoksemi daha belirgin hale gelir (35).



Şekil 3. Alveolokapiller Membran Hasarı ve Solunum Yetmezliği

3.1. Akciğer Kontüzyonunda Klinik

Toraks travmalı hastalarda ayrıntılı muayene ve değerlendirme genellikle zaman kısıtlı olduğundan zordur. İlk önce solunumun yeterli olup olmadığı tespit edilmelidir. Solunum sayısı, dispne varlığı, hava yolu açıklığının olması, sekresyon kontrolü ve siyanoz hemen değerlendirilmelidir. Ayrıca solunum kontrolü ile eş zamanlı olarak hemodinami de değerlendirilmelidir. Arteriyel tansiyon, nabız sayısı ve cilt rengi yol gösterici olabilir.

Hayatı tehdit edici durumlar akılda bulundurulmalı ve her toraks travmalı hastada aranmalıdır. Kontüzyonlu hastalarda; solunum sıkıntısı, solunum sayısında artış, aspirasyon, hemoptizi, siyanoz ve hipotansiyon sık görülür. Fizik muayenede bulgu olmayabilir. Solunum seslerinin olmaması pnömotoraks ya da hemotoraksı gösterebilir.

Künt toraks travması geçiren hastalarda ARDS görülebilmektedir. Künt toraks travması sonrası ARDS gelişen hastalarda ALI mevcuttur. Ancak ALI gelişen hastalarda ARDS görülmeyebilir (36).

3.2. Akciğer Kontüzyonunda Radyoloji

Toraks patolojisi düşünülen veya varsayılan hastalardaki ilk görüntüleme yöntemi X-ray grafidir. Daha ileri incelemeler, şüphelenilen yaralanma tipine ve hastanın hemodinamik stabilitesine bağlıdır. Toraks bilgisayarlı tomografisinin (BT) toraks travması geçiren hastalarda, göğüs duvarı, akciğer parankimi, hava yolları, vasküler yaralanmalar, mediastinal organ yaralanması ve diyafragma yaralanmalarını değerlendirmede oldukça faydalı olduğu görülmüştür. Ayrıca toraks BT'nin, toraks yaralanmalarını saptamakta yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve AK, pnömotoraks ve hemotoraksın saptanmasında X-ray grafiye üstün olduğu bildirilmiştir (37,38).

Grafilerde tek ya da çoklu tarzda, yamalı görünümlü olan alveolar infiltrasyonlar görülebilir. Bunlar birleşerek homojen infiltrasyonlar oluşturup bir lobe ya da bütün bir akciğeri tutabilirler. Yaralanmadan sonraki ilk 6 saatte

genellikle intrapulmoner kanama en üst düzeydedir. Toraks BT, AK'nu göstermede rutin filmlerden daha açıklayıcıdır. Eğer yaralanmadan sonraki 48 saat içinde AK radyografik olarak ilerliyorsa aspirasyon, bakteriyel pnömoni, ARDS olabileceği akla gelmelidir. Komplikasyonu olmayan AK genellikle 4-6 gün içinde normale döner.

Sıvı ya da kanla dolu olan laserasyonların düzelmesi daha geç olur. Eğer kontüzyon yoğun bir şekildeyse veya aspirasyon, enfeksiyon, ARDS gibi olaylar gelişmiş ise karbondioksit retansiyonu ve respiratuvar asidoz gelişebilir (33).

3.3. Akciğer Kontüzyonunda Hücresel ve Moleküler Yanıt

Potansiyel inflamatuvar mediatörler olan makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler (PMNL) künt göğüs travmasını takiben aktive olurlar. Böylece progresif yıkım kaskadı devreye girer. Aktive olan PMNL ve makrofajlardan salınan sitokinler, reaktif oksijen metabolitleri ve proteolitik enzimler, alveolo-kapiller membran permeabilitesinde artışa ve mikrovasküler kaçağa neden olur. Ayrıca alveolar ödem sıvısı, proteolitik ve lipolitik enzimler ile reaktif oksijen metabolitlerinin oluşmasına yol açar (39). PMNL infiltrasyon miktarı ile oluşan hemoraji miktarı korelasyon göstermektedir. Histamin, plazma proteazları, bradikinin, prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör, SOR ve serotonin gibi inflamasyon medyatörleri yaralanmış lezyon bölgesinde birikirler. İnflamatuvar hücreler için kemotaktik olan bu maddeler doku yaralanmasının hızla ilerlemesine neden olurlar (40). Toraks travmalı hastalar bu SOR'in oluşturacağı hasar riskine karşı koruyucu enzimatik mekanizmaları devreye sokar.

3.4. Akciğer Kontüzyonunda Tedavi Yaklaşımı

AK'nda hastalar hızlı bir şekilde kritik hale gelebilirler. Bu hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kısmi arteriyel oksijen basıncını 60 mmHg'nin üzerinde tutmak için oksijen desteği verilmelidir. Ağrıyla etkin şekilde mücadele edilmesi için aktif şekilde göğüs fizyoterapisi yapılmalıdır. Tedavideki bu basamak sekresyonların temizlenmesi ve atelektaziye önlemek için son derece önemlidir.

Hemotoraks ve pnömotoraks için uygun tüp drenajı yapılmalıdır. Eğer ventilasyon iyi değilse, entübasyon ve mekanik ventilatör desteği gerekir.

Resüsitasyon maksadıyla büyük miktarda sıvı vermek gerekliyse pulmoner arter basınçları ve pulmoner kapiller wedge basınçları ölçülmelidir. Hemoglobin 10 g'ın üzerinde tutulmalıdır. İdrar çıkışı sağlanmalıdır. Antibiyotik kullanımı halen tartışmalıdır. Kısa süreyle yüksek doz kortikosteroid tedavisi önerilmesine rağmen, bunun yararlı olduğuna dair kesin kanıt gösterilememiştir (33).

4. AKUT AKCİĞER HASARI KOMPLİKASYONLARI

4.1. Akut Akciğer Hasarı / Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

ALI ve ARDS ani başlangıçlı, oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, akciğer mikrovasküler permeabilitesinde artma, düşük akciğer kompliansı, diffüz alveolar hasar ve alveolar ödem ile karakterize bir sendromdur.

Kuzey Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı'nda 1994 yılında ARDS ve ALI için tanı kriterleri belirlenmiş ve ARDS; ALI'nin en ağır formu olarak kabul edilmiştir (Tablo II) (41).

Tablo II. ALI ve ARDS için Tanı Kriterleri

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

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

4.1.1. Epidemiyoloji

Künt toraks travmalı hastaların % 50-60'ında ALI görülmektedir (42). Multitravmalı hastalarda sadece ALI'ye bağlı ölüm oranını tanımlamak zordur; ancak literatürde genellikle %10-25 arası değerler rapor edilmiştir (35).

ARDS ile ilgili farklı klinikler, değişik oranlarda vakalar bildirmişlerdir. Argus ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları araştırmada, ABD'de ARDS sıklığını %005-6,43 olarak tespit etmişlerdir (43). Reynolds ve arkadaşları, 1998'de yayınlanan çalışmalarında 4 yıl boyunca 5.000.000 kişide %003 -5,2 arasında ARDS vakası bildirmişlerdir (44).

ARDS sıklığı, 1993-1995 yılları arasında, 4634 hastayı kapsayan çalışmada, %6,4 olarak bulunmuştur (45).

4.1.2. Risk Faktörleri

ALI / ARDS ile ilişkili çok çeşitli klinik risk faktörleri bildirilmiş olup, yaptıkları akciğer hasarına göre direkt ve indirekt pulmoner etkilenmeler olarak 2 gruba ayrılırlar (Tablo 3) (46,47). Gastrik aspirasyon veya toksik gaz inhalasyonu gibi direkt akciğer hasarı yapan sebepler doğrudan akciğer epitelinde hasara neden olurken, indirekt akciğer hasarı, akciğerde inflamatuvar mediyatörlerin akut olarak inflamatuvar cevabı aktive etmesi nedeniyle oluşur (47).

ALI / ARDS' ye en fazla neden olan risk faktörü sepsistir (%41,2). Risk faktörlerinden; majör travma (%25,5) ve gastrik içerik aspirasyonu (%22) ARDS' ye en sık yol açan diğer nedenlerdir (Tablo III). Ayrıca ileri yaş, sigara kullanımı, kronik alkol kullanımı, kronik akciğer hastalıkları ARDS riskini artıran diğer sebeplerdir (47,48).

Tablo III. ARDS'nin Risk Faktörleri

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

4.1.3. Fیزیopatoloji

ALI / ARDS'de histopatolojik olarak diffüz alveolar hasar tespit edilir. Alveolo-kapiller membrandaki bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak proteinden zengin sıvı, nötrofiller, koagülasyon faktörleri, inflamatuvar mediatörler interstisyuma ve alveolar alana dolar (49).

Ancak histopatolojik tablo bu temel özellik dışında progresif olarak değişiklik göstermekte ve net olarak birbirinden tam ayrılamayacak 3 fazdan geçmektedir.

Bunlar, inflamatuvar veya eksudatif faz, proliferatif faz ve fibrotik fazdır.

- İnflamatuvar (eksudatif) faz (Faz 1): Endotelyal / epitelyal hasar, tip 1 alveolar hücre hasarı, kapiller konjesyon, interstisyel / alveoler ödem, hemoraji, protein birikimi, sürfaktan kaybı, atelektazi, hiyalin membran oluşumu, inflamatuvar hücre göçü, artmış protein kaçağı görülür.
- Proliferatif evre (Faz 2): 5-10. günlerde oluşur. Tip 2 hücre proliferasyonu, fibroblast göçü, interstisyel kollajen oluşumu, artmış ölü boşluk, azalmış komplians, artmış pulmoner vasküler rezistans görülür.
- Fibrotik evre (Faz 3): 10-14. günlerde oluşur. Akciğer destrüksiyonu, amfizematöz değişiklikler, fibrozis, pulmoner vasküler daralma gelişir ve kronik akciğer hastalığı oluşur (50).

ALI / ARDS' de oluşan akciğer hasarından birçok mekanizmanın aktivasyonu sorumludur. Bu mekanizmalar, hücresel elemanlar (nötrofiller, makrofaj / monositler, lenfositler, plateletler) ve humoral elemanların (kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon / fibrinoliz sistemi, kinin sistemi, lipid mediatörler, oksidanlar, proteazlar, nitrik oksit (NO), growth faktörler, nöropeptidler) oluşturduğu sistemlerin aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan mediatör yanıtlardır (50,51).

ALI / ARDS'de inflamatuvar yanıt, dolayısıyla endotelyal / epitelyal hasar oluşumundaki ana faktör nötrofillerdir. İnflamasyonun başlamasıyla birlikte

nötrofil yapımı artar, inflamasyon bölgelerinde yani etkilenen akciğer bölgelerinde nötrofil birikimi başlar. Makrofajlardan salınan mediatörler ve aktive olan kompleman sistemi de nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisini stimüle eder (52).

Benzer risk faktörlerine maruz kalan hastalarda ALI / ARDS oluşup oluşmamasını belirleyen en önemli faktör, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlar arasındaki dengedir. Sistemik inflamatuvar yanıtın baskın olduğu hastalarda organ hasarı gelişirken, kompensatris yanıtın baskın olduğu hastalarda hasar gelişmeyecek veya hafif olacak, yalnız enfeksiyöz komplikasyonlar oluşacaktır (53,54).

4.1.4. Klinik

Ventilasyon / Perfüzyon (V / P) oranının bozulması, intrapulmoner şantları artırır, akciğer kompliyansını azaltır. Tüm bunların sonucunda bölgesel akciğer hasarı gelişir. Bölgesel akciğer hasarı da klinikte; hipoksemi, hiperkapni ve solunum işinin artması şeklinde karşımıza çıkar. ALI'de görülen belirti ve bulgular; dispne, hipoksemi, siyanoz, taşikardi, hemoptizi, solunum seslerinde azalma veya kaybolmayı içerir. Fizik muayenede, hastalarda takipne, ral, ronküs, vizing ve bazı vakalarda hemoptizi saptanır. Klinikte hipoksi ve ventilasyon bozukluğu 24-48 saat içinde belirgin hale gelir (55).

ARDS'de 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 vizing duyulabilir.

24-72 saatte akciğer kompliyansı azalır, dispne ve hipoksemi belirginleşir. Erken ARDS'de artmış şantlar ve düşük V / P oranlı alanlar nedeni ile gaz değişim anormallikleri ortaya çıkar. Böylece yaygın pulmoner vasküler tromboz, pulmoner ödem, subplevral enfarktüs ve pulmoner hipertansiyon oluşabilir.

ARDS'de düzelmeler farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı hastalarda bir yılda düzelme olabilirken, bazılarında pulmoner fibrozis tam olarak çözülmeyebilir ve iyileşme döneminde ya da yoğun bakım ünitesinden çıkarıldıktan sonra kalıcı sorunlara yol açabilir. Semptomlar ve radyolojik bulgularda düzelme genellikle ilk 6 ayda gözlenir. Hem çocukluk hem de erişkin yaş grubunda hastaların %40'ından fazlasında tam iyileşme görülmektedir.

Erişkinlerde en sık kalıcı semptom efor dispnesidir. Öksürük, balgam ve hırıltılı solunum da görülebilmektedir. Daha seyrek olmakla beraber hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu hiperaktivitesi de görülebilir. Egzersiz sırasında gelişen hipoksemi iyileşme döneminde görülebilir. İstirahat hipoksemisi seyrekdir. Azalmış akciğer hacimleri iyileşme süreci ile beraber artar. Akciğer hacimlerinde saptanan hafif düşüklükler, minimal kalıcı restriktif anomalilerini düşündürmelidir (56).

4.1.5. Tanı

ALI / ARDS kliniğinin şiddetini ve prognozu değerlendirmek için Murray ve Matthy 1988 yılında Akciğer hasar skorlamasını (Lung Injury Score: LIS) tanımlamışlardır (Tablo IV) (57).

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

Parametreler	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Radyografi (Alveolar konsolidasyon)	yok	1 kadranda	2 kadranda	3 kadranda	4 kadranda
Hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂)	>300	225-299	175-224	100-175	<100
PEEP(cmH₂O) (Ventile edilirken)	<5	6-8	9-11	12-14	>15
Kompliyans(ml / cmH₂O) (Ventile edilirken)	80	60-79	40-59	20-39	<19
<i>Toplam Puan / 4:0 puan hasar yok, 0.1-2.5 puan ALI, > 2.5 puan ARDS</i>					

Bu tablo oldukça kabul görmüş ve yaygın kullanılmıştır.

4.1.6. Tedavi

ALI / ARDS’de birçok tedavi stratejileri geliştirilmiş olmasına rağmen çok başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Amaç 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. Standart destekleyici tedavide predispozan faktörlerin tedavisi, sıvı tedavisi, hemodinamik tedavi ve beslenme ön plana çıkmaktadır. Destek tedavisi mortalite hızının azalmasına katkıda bulunur (58).

Pratik olarak tedavi nonfarmakolojik ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılır.

4.1.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi

A. **Hemodinamik Destek Tedavisi:** Bazı deneysel çalışmalarda sıvı kısıtlaması ile pulmoner ödemin azalabileceği bildirilirken, diğer deneysel verilerde ALI / ARDS'li hastaların vasküler volüm artışına ihtiyaç duyabileceği, oksijen dağılımını artıracak hemodinamik tedaviden fayda görebileceği belirtilmektedir (59).

Sıvı tedavisi yapılırken intravasküler hacmi, yeterli kardiyak output ve arteriyel basıncı sağlayacak düzeyde tutmak amaçlanmalıdır. Tedavi sırasında pulmoner ödemin artmamasına dikkat edilmelidir. Retrospektif çalışmalarda verilen sıvının düşük miktarda tutulmasının daha iyi doku oksijenizasyonu sağladığı ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (56).

B. **Beslenme:** ARDS'li hastalarda öncelikle enteral nutrisyon verilmesi uygulanamıyorsa parenteral nutrisyon verilmesi önerilmektedir (60). Böylece hem bağırsaklardaki villus atrofi önlenir, hem de bakteri ve toksik maddelerin geçişi azaltılır. ALI / ARDS'de bağışıklık sistemi baskılandığından hastalara bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir ki, bu antioksidanlar, glutamin, vitamin A, vitamin C, arginin, beta-karoten, nükleotitler, selenyum ve taurin gibi öğeleri içermektedir (61).

C. **Pron pozisyon:** Yapılan çalışmalarda ARDS'li hastalarda pron pozisyonun arteriyel oksijenizasyonda %65 iyileşme sağladığı görülmüştür (62). Pron pozisyonda göğüs duvarının ventral bölümünde komplians azalır ve dorsal bölgelerde komplians biraz daha düzelir, tidal volüm bu bölgelere yönelir. Sonuçta oksijenizasyon düzelir ve CO₂ atılımı artar (63).

D. **Ventilasyon Tedavisi:** ALI / ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyonun amacı; yeterli oksijenasyonun sağlanması, solunum işinin ve solunum kaslarının oksijen tüketiminin azaltılması, kardiyak outputu bozmadan akciğer ödeminin azaltılması, atelektazik akciğer alanlarının açılması,

havalanmanın sağlanması ve yeterli PEEP düzeyleri ile ekspiryumda kapanmalarının önlenmesidir (64,65).

4.1.6.2. Farmakolojik Tedavi

- A. **Steroidler** : ALI / ARDS'de steroid kullanımı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda ALI / ARDS başlangıcından birkaç gün sonra erken dönemde steroid uygulandığında mortalitenin azalabileceği gösterilmiştir (66).
- B. **Antioksidan Tedavi**: Bazı hayvan modellerinde antioksidan tedavinin ALI'den koruma ve tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. ALI / ARDS'li hastalarda nötrofil aktivasyonu ve yüksek seviyede oksijen inhalasyonu nedeni ile oksidatif stres ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda antioksidan kullanan hastalardaki klinik düzelmeler umut vericidir (67).
- C. **Surfaktan Replasman Tedavisi**: Endojen surfaktanın temel fonksiyonu alveolar yüzey gerilimini azaltarak atelektazi oluşumunu önlemektir. Surfaktan ayrıca antiinflamatuvar olup, SOD'u tutar, makrofajların endotoksin nedeniyle sitokin salınımı yapmasını inhibe eder (68). ALI'de ekzojen surfaktan uygulaması ile akciğer kompliansı ve oksijenasyonun düzeldiğini bildiren deneysel çalışmalar mevcuttur (69).
- D. **Nitrik Oksit (NO) İnhalasyonu**: NO pulmoner vazodilatasyon yaparak iyi ventile olan akciğer bölgelerinde şanti azaltır, oksijenizasyonu artırır ve pulmoner ödemi azaltır (70).
- E. **Diğer** : ARDS'de gelişen pnomoni uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. ARDS'nin başlangıcı inflamasyon olduğu için akciğerdeki inflamasyon ve fibroze yönelik tedavi uygulanmalıdır (71).

5. TRAVMADA OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SAVUNMA

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

Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmez. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. Dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimler bozulup doku hasarı oluşur (72,73).

5.1. Oksidatif Stresin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler

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

Serbest radikal üretim artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin, ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır (74).

5.2. Travmada Antioksidan Savunma Sistemleri

Travma sonrası hücreler oksidan maddelerin saldırıları ile karşılaşılır. Bu saldırıyı nötralize edecek sistemler yetersiz kalırsa, geri dönüşümsüz yıkım ortaya çıkar. Ancak oksidan maddelerin reaksiyonunu kontrol ederek, belli bir düzeyin üstüne çıkmasını engelleyen sistemler bulunmaktadır. Bu sistemlere “antioksidanlar” adı verilir (Tablo V) (75,76).

Tablo V. Antioksidan Savunma Sistemlerinin Sınıflandırılması

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

Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir.

Antioksidan savunma sistemi başlıca 2 şekilde yürür:

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi;
 - Başlatıcı reaktif türevlerini uzaklaştırıcı etki,
 - Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki,
 - Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.
2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi;
 - Toplayıcı (scavenging) etki: Reaktif Oksijen Türlerini (ROT) etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme.
 - Bastırıcı (quencher) etki: ROT'leri ile etkileşip onlara bir proton ekleyip aktivite kaybına neden olma.
 - Onarıcı (repair) etki.
 - Zincir kırıcı (chain breaking) etki: ROT'lerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (76).

5.3. Katalaz (CAT)

Hücre içindeki peroksizomlar içinde yer alan bir antioksidan enzimdir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), su ve oksijene dönüştüren reaksiyonu katalizler. Dört hem grubu bulunan tetramerik bir proteindir. Katalaz özellikle karaciğer ve böbrek hücrelerinde metabolizma sırasında glukoz molekülünün oksidasyonu ile oluşan H_2O_2 'i kullanarak fenol, formaldehit, alkol gibi organik bileşikleri oksitler. Böylece kan akımıyla gelen toksik maddeler detoksifiye edilir. Katalazın indirgeyici aktivitesi H_2O_2 , metil ve etil hidroperoksitler gibi küçük moleküller üzerinedir. Büyük moleküllu lipit hidroperoksitlerini ise etkilemez (77,78).

5.4. Miyeloperoksidaz (MPO)

Miyeloperoksidaz; nötrofil sitoplazmik granüllerinin ana bileşenidir. MPO katalizör olarak endotelden üretilen nitrik oksidi kullanmaktadır (79,80). Bu nedenle, miyeloperoksidaz aktivitesinin artması nitrik oksid inaktivasyonunun artmasına; bu da nitrik oksidin vazodilatatör ve anti-inflamatuvar etkilerinin azalmasına neden olmaktadır. Akciğer dokusunda PMN nötrofillerin infiltrasyonu, miyeloperoksidaz aktivitesinin ölçümü ile tanımlanmıştır (81).

Dokuya gelen aktive PMN nötrofiller, MPO'yu açığa çıkarırlar. Böylece hem dokudaki hasarı artırır, hem de daha fazla radikal oluşmasına neden olurlar. Dokuda MPO'un total aktivitesi dokudaki nötrofil infiltrasyonun varlığının direkt ölçümü ve akciğer hasarının indirekt göstergesidir. Pulmoner nötrofil birikiminin derecesi myeloperoksidaz aktivitesinin ölçümü ile bulunur.

MPO genel olarak mikrobisit aktiviteye sahip bir hemoprotein olarak bilinmesine karşın, aynı zamanda güçlü pro-aterojenik özellikler de gösterir. LDL kolesterolü okside edebilir ve böylelikle, makrofajlar tarafından kolesterol alımı provoke edilir; bu da köpük hücre oluşumunu artırır (82). Ayrıca, miyeloperoksidazın metalloproteinazları aktive ettiği, plak stabilizasyonunu bozduğu ve aterosklerotik plağın yırtılmasına neden olduğu gösterilmiştir (83).

6. PROPOLİS

6.1. Propolisin Tanımı ve Tarihçesi

Propolis ya da diğer adıyla ‘bee glue’ bitkilerin tomurcuk ve terlerinden bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından toplanan ve arı enzimlerinin varlığında dönüştürülen reçinemsi maddenin jenerik ismidir. Propolis, eski Yunanlılar ve Romalılar tarafından pro - (ön savunma) ve -polis (şehir) kelimelerinden türetilmiştir ve bal arılarının “kovan savunması” anlamına gelmektedir (84).

Bal arıları, propolisi, kovanda oluşan çatlak ve yarıkların kapatılması, giriş deliğinin küçültülmesi, yavru yetiştirmek üzere hazırlanan petek hücrelerinin cilalanması, kovanda öldürülen yabancı böceklerin kokuşmasının engellenmesi, kovanın içinin sıcak tutulması ve mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi, antiseptik yararları ile de koloniyi hastalıklardan koruması gibi pek çok amaçla kullanılmaktadır (85,86).

Propolis özellikle Avrupa’da çok eski zamanlardan beri bir halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Günümüzde de ilaç olarak kullanılmasının yanı sıra besin desteği olarak da kullanılmaktadır (87).

Propolisin tüm bu özellikleri 1960 yıllarında bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve son 40 yılda pek çok araştırmacı propolisin kimyasal, fiziksel, biyolojik ve farmakolojik yapısı ve tedavi edici özellikleri üzerine çalışmalar yapmışlardır (88).

Propolis bileşimindeki majör ve minör bileşikler arı kovanının bulunduğu yerin florasına bağlı olarak değişebilmektedir. Propolisin diğer ilaçlara göre önemli bir avantajı da zehirli olmamasıdır. Fakat propolisin tam zararsız bir ilaç şekli için çalışmalar halen devam etmektedir.

6.2. Propolisin Fiziksel, Kimyasal ve Biyolojik Yapısı

Propolis reçineli ve yapışkan bir madde olup, rengi kaynağına ve depolama süresine bağlı olarak sarı-yeşilden koyu kahverengiye kadar değişebilmektedir. Ham propolisin bileşimi, kaynağına göre değişmekle birlikte, genellikle % 50 reçine, %30 mum, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik maddelerden oluşmaktadır (89).

Sıcaklık 15° C'nin altına düştüğünde sertleşmekte ve kolayca kırılabilen gevrek bir kitle haline gelmektedir. Yüksek sıcaklıklarda (30-40°C) yumuşayarak yapışkan bir durum almakta, 80°C 'de kısmen çözünmektedir. Erime derecesi 80 ile 105°C arasında değişir. Propolis suda çok az çözünür. Genellikle alkolde (etanol, metanol) ve çok az miktarda hidrokarbonlarda çözünür.

Dünyanın değişik bölgelerinden toplanan propolis örneklerinde 160'dan fazla bileşik tanımlanmıştır. Propolis; polifenoller (flavonoid aglikonlar, fenolik asitler) ve onların esterleri, fenolik aldehitler, alkoller ve ketonlar, seskuiterpen kinonlar, kumarinler, steroidler, aminoasitler ve inorganik bileşikler gibi çeşitli kimyasal bileşikler içermektedir. Propolisin yapısında pinosembrin, akasetin, krisin, rutin, katesin, naringenin, galangin, luteolin, kamferol, apigenin, mirsetin, kuarsetin gibi flavonoidlerin yanı sıra kafeik asit ve sinamik asit gibi fenolik asitler de saptanmıştır. Ayrıca propoliste Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn ve Fe gibi elementlerle B1, B2, B6, C ve E vitaminleri ile çok sayıda yağ asidi tanımlanmıştır. Araştırmacılar propolisin süksinik dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz, adenosin trifosfataz ve asit fosfataz gibi enzimler içerdiğini belirtmişlerdir. Propolis toplamak için kullanılan bitki kaynağının bileşimi propolisin kimyasal yapısını belirlemektedir. Propolisin toplanma sezonu da, aynı bölgeden toplanan propolisin kimyasal yapısını etkileyebilmektedir. Tropikal bölgelerden toplanan propolisin karasal iklime sahip bölgelerden toplanan propolisten farklı kimyasal yapı göstermesinin nedeni, vejetasyon farklılığıdır (89).

Propolis çok eski zamanlardan beri halk arasında kullanılmakla birlikte son yıllarda, biyolojik polimerlere bağlanma eğilimi, ağır metal iyonlara bağlanması,

elektron taşınmasının hızlandırılması ve serbest radikalleri tutma kabiliyeti özelliklerinden dolayı antibakteriyel, antifungal, antitümoral, immünomodülatör ve diğer faydalı biyolojik etkileri çok sayıda araştırmacı tarafından ispatlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda propolisin su, metanol, etanol, eter ve yağ ekstraktları hazırlanmıştır. Bununla birlikte araştırmalarda en çok kullanılan propolisin etanolik ekstraktının antibakteriyel, antifungal, antiviral, anti-inflammatuvar, lokal-anestetik, antioksidan, immünoestimülatör ve sitostatik etki gösterdiği belirlenmiştir. Farklı orjine sahip propolis örneklerinin biyolojik aktiviteleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Günümüze kadar, Türk propolisinin antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antikarsinojenik, yara iyileştirici gibi bazı biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (89).

Yapılan çalışmalarda karasal ve ekvatorial bölgeleri de içine alan farklı bölgelerden toplanan ve farklı kimyasal yapıya sahip olan propolislerin benzer biyolojik aktiviteler gösterdiği bulunmuştur. Bu sebeple gözlenen aktivitenin sadece belirli bir bileşik grubuna atfedilmesi doğru değildir (90).

Propolisin temel komponentlerinin flavonoidler olduğu tespit edilmiştir (91). Propolisin flavonoid yapısı toplandığı bitkiye bağlı olarak bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Propoliste bulunan flavonoidlerin oranı %25'in üzerindedir. Flavonoidler polifenolik bileşiklerdir. Serbest radikal temizleme özelliklerinden dolayı antioksidandırlar ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Alternatif olarak metal şelat oluşturmalarından ötürü de antioksidan olabilecekleri belirtilmektedir (92,93,94).

Propolis, bakteriyel hücre bölünmesini engellemekte, bakteriyel hücre duvarı ve sitoplazmasını bozmakta, bakteriyel enfeksiyon sırasında fagositleri uyarmaktadır (95). Aşağıda propolisin içerdiği bazı aktif komponentlerin etkileri şöyledir.

- Pinosembrin, galangin, kafeik asit fenil esteri (CAPE) ve ferulik asit; antimikrobiyal etki,

- Pinosembrin, pinobanksin, CAPE, benzil ester, sakuranetin ve pterostilben; antifungal etki,
- CAPE, luteolin ve kuarsetin; antiviral etki gösterir (96).

Propolis, akut ve kronik durumlarda antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Propolis antiinflamatuvar bir ajan olarak, prostoglandinlerin sentezini inhibe eden, timus bezini aktive eden, fagositik aktiviteyi tetikleyerek savunma sistemine yardımcı olan, hücrel bağışıklığı stimüle eden ve epitelyal dokularda iyileşmeyi olumlu etkileyen özelliklere sahiptir (97,98).

Propolis inflamatuvar süreçte, nötrofiller tarafından oluşturulan serbest radikalleri yakalar (99,100). Ayrıca hidrofolat redüktaz inhibisyonunu sağlayarak ve prostaglandin sentezini inhibe ederek de antiinflamatuvar etki gösterir. Akut inflamasyonda lipooksijenaz ve siklooksijenaz sentezini baskılar (101). Propolisin tedavi edici etkilerinin, içerdiği flavonoidlere bağlı olduğu ifade edilmektedir (102). Ayrıca flavonoidlerin, immün sistemi indükledikleri güçlü oksijen radikal temizleme özelliği olduğu da rapor edilmiştir (103,104). Bununla beraber trombosit agregasyonunu ve eikosanoid sentezini inhibe ederek immünmodülatör etki de göstermektedirler (105). Kamferol ve fenetil kafeat gibi antioksidan içeriğinden dolayı propolisin güçlü antioksidan özelliği vardır (106,107).

Propolis, uygun dozlarda kullanıldığında antikarsinojenik özellik gösteren bir yapıdır. Propolisin içerdiği kuersetin, luteolin (flavonoidler), artemisin-C, kafeik asit ve CAPE gibi maddelerin anti tümöral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (108,109). Ayrıca propolis kollajen sentezinde önemli bir role sahip olan demir ve çinko da ihtiva etmektedir (110,111).

Propolisin bu faydalı özelliklerinin yanında toksik ve allerjik özellikleri de araştırılmıştır. Propolis kullanan kişilerde zehirlenme belirtisine rastlanmamıştır. Ancak literatürde bazı allerjik reaksiyonların bildirildiği vaka raporları bulunmaktadır (112).

Buraya kadar anlatılan propolisin yapısında bulunan maddeler propolisin mekanik karışımlardan ve balmumundan temizlendikten sonra tespit edilmiştir.

6.3. Propolisin Tıbbi Alanlarda Kullanımı

Propolisin kullanımı, MÖ 300'e kadar dayanmaktadır ve dünyanın birçok değişik bölgesinde, yöresel halk ilacı olarak kullanılmıştır (86). Son zamanlarda, propolis hastalıkları önlemek için yiyecek ve içecekler içinde kullanılmaktadır (113).

Bugün, propolis içeren ürünler, ilaç endüstrisi ve aktarlar tarafından şurup, sprej, tablet ve kapsül olarak yoğun bir şekilde pazarlanmaktadır (114).

Propolis;

- kapsül formlarında,
- ekstrakt olarak,
- gargara olarak,
- toz formunda,
- bal mumunun uzaklaştırıldığı saf ürün şeklinde ticari olarak bulunmaktadır (84).

7. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için Ankara Numune EAH Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındı (Protokol No: 2010/18). 65 adet Sprague Dawley cinsi, 300-400gr ağırlığında, sağlıklı erkek ratlar, Saki Yenilli Deney Hayvanları laboratuvarından temin edildi. Ratlar deney öncesi tel kafeslerde 12 saat gece, 12 saat gündüz sirkadiyen ritimde, ortam sıcaklığı 20-26°C olacak şekilde, 10 gün süre ile tutuldular ve gözlemlendiler. Deneyden 12 saat önce, su hariç beslenmeleri durduruldu.

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

Sham ve kontrol gruplarında 6, kontüzyon ve propolis gruplarında 7'şer rat olmak üzere randomize olarak gruplar oluşturuldu (Tablo VI), (Resim 1). Gruplar;

Sham (Sh) Grubu (n=6): Künt toraks travması uygulanmayan, propolis verilmeyen sham grubu.

Kontrol (K) Grubu (n=6): Künt toraks travması uygulanmayan, propolis verilen kontrol grubu.

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

Propolis (PP) Grubu (n=21): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan ve propolis verilen grup. 1, 2, 3. gün olarak 3 grup oluşturuldu.

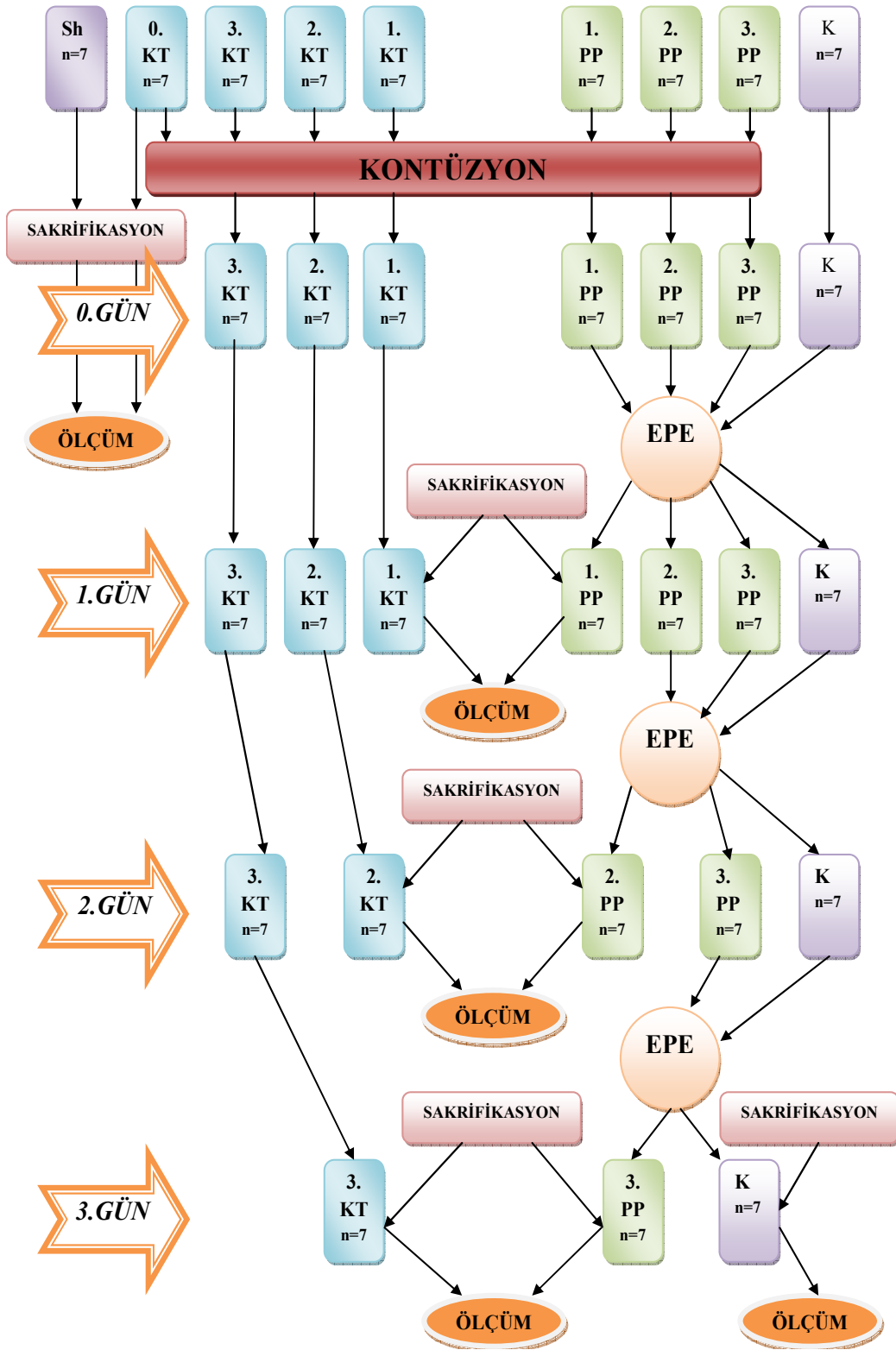
K ve PP' grubundaki ratlara 1, 2, 3. günde intraperitoneal (ip) 300 mg/kg olacak şekilde tek doz etanolik propolis ekstraktı (EPE), her bir deney hayvanı için steril tek kullanımlık enjektörlerle uygulandı (Şekil 4).



Resim 1. Randomize Olarak Oluşturulan İşaretli Rat Grubu

Tablo VI. Ratların Gruplar İçinde Dağılımı

Gruplar:	Sh (n)	K (n)	KT (n)	PP (n)	Toplam (n)
0. gün	6	0	7	0	13
1. gün	0	0	7	7	14
2. gün	0	0	7	7	14
3. gün	0	6	7	7	20
Toplam (n)	6	6	28	21	61



Şekil 4. Deneysel Dizayn Planı

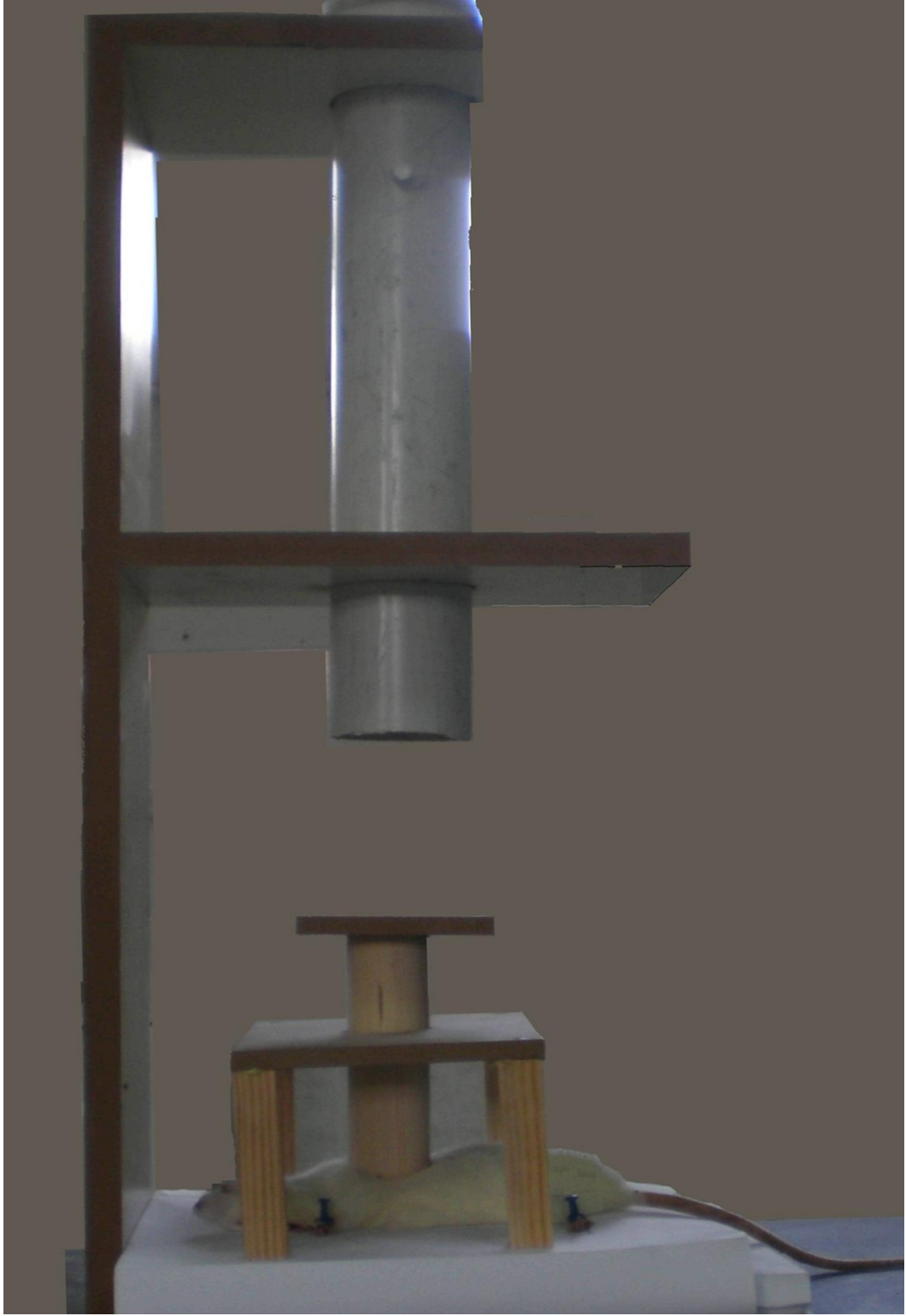
7.1. Anestezi ve Travma Modeli

Cerrahi işlemden 12 saat önce ratlar aç bırakıldı. K' grubuna künt toraks travması uygulanmadan 1, 2 ve 3. gün EPE 300mg/kg ip verildi. PP grubuna künt toraks travması uygulandıktan sonra 1, 2 ve 3. gün 300mg/kg EPE ip verildi.

90 mg/kg ip ketamin (Ketasol %10) ve 10 mg/kg ip ksilazin (Xylazine Bio %2) ile anestezi sağlanan ratlar, ekstremitelerinden künt toraks travması uygulanacak düzeneğe sabitlendi (Resim 2).

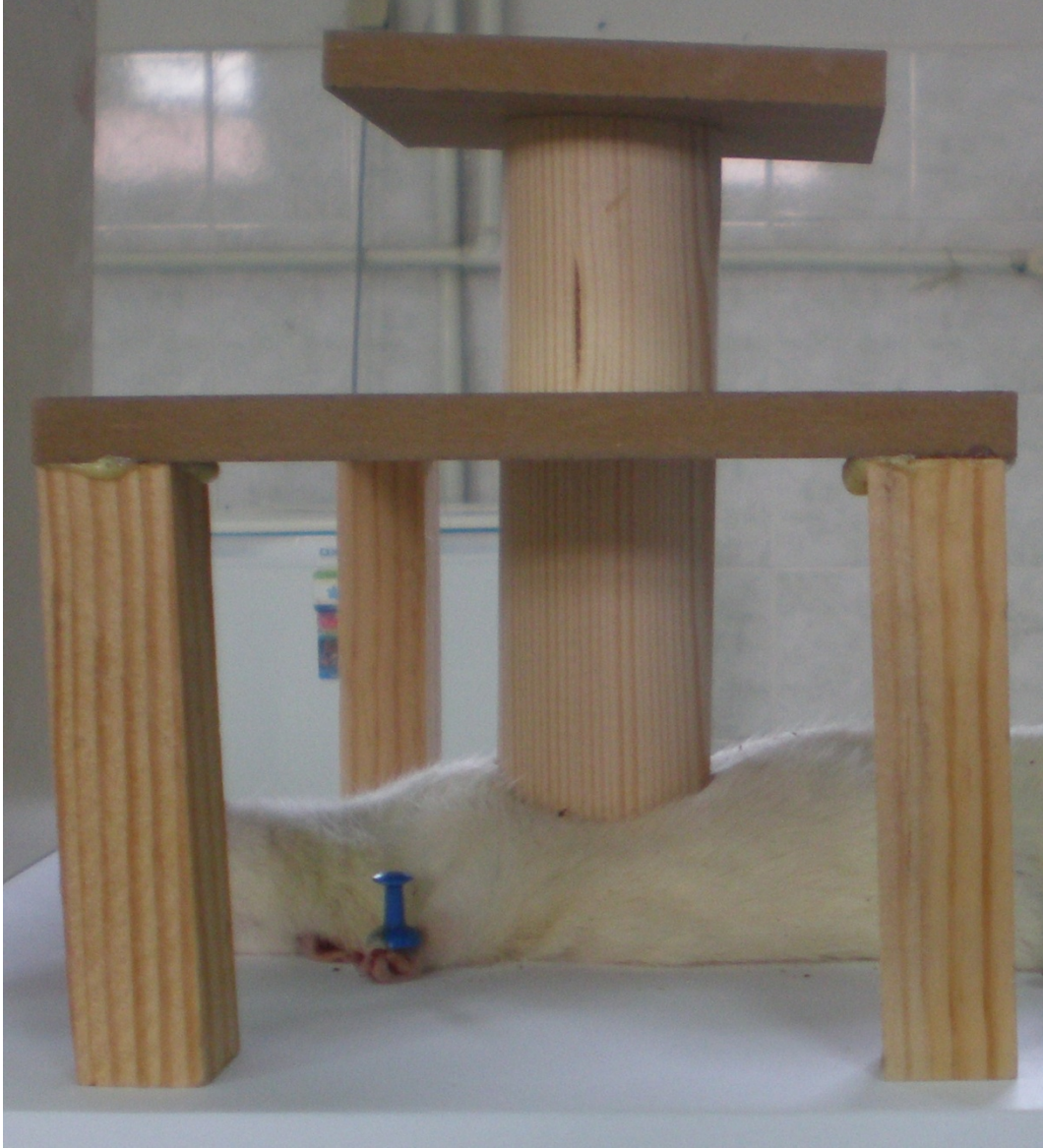
Çarpma kuvvetini izole şekilde toraks duvarına ileten pistonda sternum ve kalbi koruyacak şekilde boşluk oluşturuldu (Resim 3). Sham ve kontrol grubu hariç ratlara 1.5 joule kuvvet ile künt toraks travması uygulandı (115). Çarpma enerjisi (E), $E = mgh$ formülü ile hesaplandı [m = kütle (kilogram), g = yerçekimi ivmesi (9.8 m/s²), h= ağırlığın bırakıldığı yükseklik (metre)]. Sürtünme kuvveti gözardı edildi.

Travma sonrası KT ve Sh grubunda 6'şar rata, anestezi altında iken midsternotomi uygulandı ve desenden aortadan, pH, PaO₂, PaCO₂, MPO, CAT düzeylerinin tespiti için 5cc kan alındı. Sol akciğer histopatolojik inceleme amaçlı ayrıldı ve % 10' luk formaldehite konuldu. Sağ akciğer yaş / kuru akciğer ağırlığı oranı tespiti için ayrıldı.



Resim 2. Travma Modeli

Künt Toraks Travması İçin Kullanılan Düzenek ve Ratın Sabitlenmesi

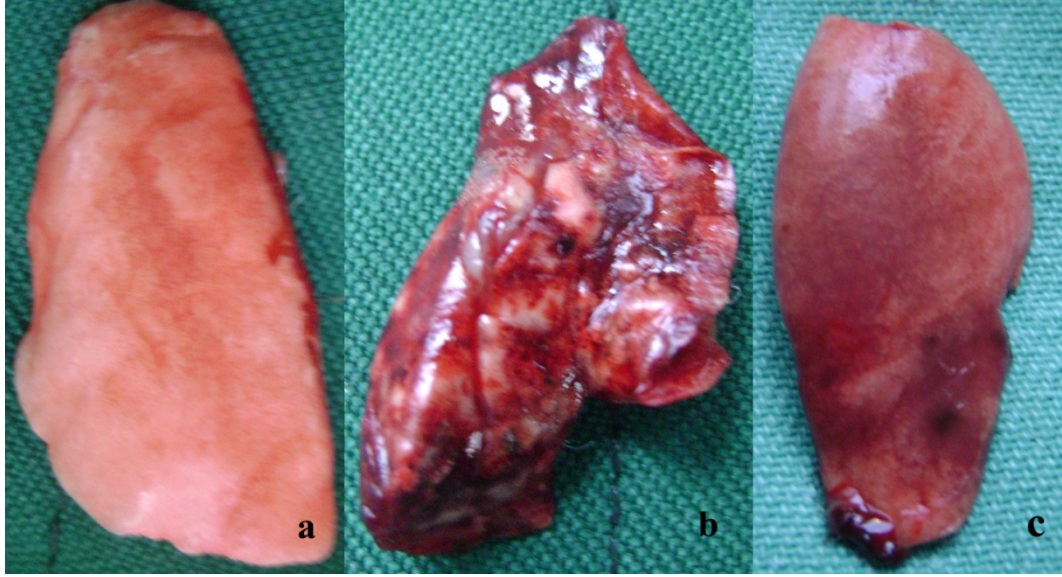


Resim 3. Modifiye Travma Sehpa Düzenegi

Travma Kuvvetini Toraksa İleten Piston ile Ağrlığın Batın, Kafa Ve Kalp Travmasını Oluşturmasını Engelleyen Sehpa Düzenegi

Travma sonrası KT grubunda 0. gün 1 rat,1.,2.ve 3. günlerde de birer rat olmak üzere toplam 4 ratın öldüğü görüldü. Ayrıca PPgrubuda 1.gün 1 rat 2.ve 3. günlerde de birer ratın öldüğü görüldü. Toplamda travma sonrası 7 rat öldü. Bunun üzerine KT grubu; 0.,1.,2 ve 3. günlerde 6'şar rat, PP grubu; 1.,2. ve 3.

günlerde 6'şar rat olacak şekilde gruplandı (Tablo VII). Travma sonrası ölen ratların explorasyonunda ölüm nedenlerinin yaygın kontüzyon, masif hemotoraksa bağlı olduğu tespit edildi (Resim 4).



Resim 4. Künt Toraks Travması Sonrası Akciğer Dokusu

a: Travma uygulanmamış sham grubunda sağlıklı akciğer dokusu,

b: Travma sonrası yaygın akciğer kontüzyon alanları,

c: Künt toraks travması sonrası 1.gün sonunda ölen ratta, eksplorasyonda, solda masif hemotoraks

Tablo VII. Travma Sonrası Ratların Gruplar İçinde Dağılımı

Gruplar:	Sh (n)	K(n)	KT(n)	PP(n)	Toplam (n)
0. gün	6	0	6		12
1. gün	0	0	6	6	12
2. gün	0	0	6	6	12
3. gün	0	6	6	6	18
Toplam(n)	6	6	24	18	54

1, 2 ve 3. gün K ve PP grubuna 300 mg/kg olacak şekilde %10'luk etanolik propolis ekstraktı (EPE) ip uygulandı. PP grubunda 1.,2. ve 3. gün 6'şar rata ve 3. gün K grubunda 6 rata anestezi sağlanarak, travma sonrası KT ve Sh grubuna yapılan işlemler uygulandı.

7.2. Etanolik Propolis Ekstraktı (EPE) Hazırlanışı

Doğu Anadolu bölgesinin yüksek (1200-2250) rakımlı bölgelerinde, tecrübeli, özel sertifikalı arıcılar tarafından toplanan propolisten 100 g tartıldı ve 1000 ml %95'lik etil alkol ilave edildi. Oda sıcaklığında 5 gün süreyle ara ara elle çalkalanarak homojen hale gelmesi sağlandı. Oluşan karışım Whatman#1 numaralı filtre kağıdı ile süzülüp, altta kalan sıvı kısım döner buharlaştırıcıda kuruyuncaya kadar buharlaştırıldı. Oda sıcaklığında reçinemsiz hale gelen propolis balzamu etkisi araştırılincaya kadar ışıktan korunarak bekletildi (116) (Resim 5).

Kullanmak için daha önceden saflaştırılan propolis çalışma öncesi 1/10 oranında tekrar %95'lik etil alkolle %10'luk etanolik propolis ekstraktı haline getirildi (116) (Resim 6).



Resim 5. Propolis Safılaştırılmış Balzamu



Resim 6. Etanolik Propolis Ekstraktı

7.3. Biyokimyasal ve Histopatolojik Sonuçların İstatistiksel Analizi

Veriler 6nceden hazırlanan formlara kaydedildi. Kaydedilen veriler numaralandırılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel incelemeler “SPSS

17.0 istatistiksel paket programı” yardımıyla yapıldı. Sayısal verilerin dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Grupların median, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. İki grubun birbiriyle karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kategorili verilerin gruplar arası karşılaştırması için Chi-Square Testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

7.4. Çalışmada Bakılan Parametreler

7.4.1. Kan Gazı Çalışması

Siemens–Advia Rapid Lab. 1200 cihazında desenden aortadan alınan kanda pH, PaO₂, PaCO₂ değerleri çalışıldı. PaO₂, PaCO₂ değerleri mmHg olarak hesaplandı.

7.4.2. MPO

ELISA yöntemi ile Cusabio Biotech Co. P.R.C kiti kullanılarak çalışıldı. MPO konsantrasyonu doku örneklerinde ng/ml/mg olarak hesaplandı.

7.4.3. Katalaz

ELISA yöntemi ile Cayman Chemical Co. kiti kullanılarak çalışıldı. Katalaz aktivitesi $\mu\text{mol/g/mg}$ olarak hesaplandı.

7.5. Akciğer Doku Örneklerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi

% 10’ luk tamponlanmış formalinde fikse edildikten sonra doku takibi yapılan akciğer dokuları parafin bloklara gömüldü. Bu dokulardan 5 μm ’lik kesitler alınarak Hematoksilen & Eozin (HE) ile boyandı. Her bir akciğer dokusu detaylı olarak incelendi (Resim 7-8-9). İntraalveoler ödem, konjesyon, hemoraji ve disruption ile lökosit infiltrasyonu aşağıdaki gibi skorlandı (Tablo VIII-IX).

Tablo VIII. Histopatolojik Skorlama

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

İntraalveoler Ödem, Konjesyon, Hemoraji ve Disruption.

Tablo IX. Lökosit İnfiltrasyonu Skoru

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

10 büyük büyütme alanında

7.6. Yaş / Kuru Akciğer Ağırlıklarının Ölçülmesi

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

8. BULGULAR

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

pH değeri;

- Sh grubunda, K grubu, 0, 1.,2. ve 3. gün KT grubu ve 1. gün PP grubuna göre istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$),
- Sh grubunda, 2. ve 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- K grubu ve 0. gün KT grubunda, diğer gruplara göre istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$),
- 1. gün KT grubunda, 2. gün KT grubu ve 1.,2., ve 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 3. gün KT grubunda, 2. ve 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$) (Tablo X).

PaO₂ değeri (mmHg);

- Sh grubunda, 3. gün KT grubuna göre yüksek, 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- K grubunda, diğer gruplara göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$),
- 3. gün KT grubunda, Sh grubu, 1. ve 2. gün KT grubu ve 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 3. gün PP grubunda, Sh grubu ve 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$) (Tablo X).

PaCO₂ değeri (mmHg);

- Sh grubunda, 3. gün KT grubuna göre düşük, 2. ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- K grubunda, 3.gün KT grubuna göre düşük olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 0.gün KT grubunda, 2. ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 1.gün KT grubunda, 3.gün KT grubu ve 1.,2. ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 2.ve 3.gün KT grubunda, 2.ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$) (Tablo X).

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

Kan Gazı	(Sh)	(K)	(KT)	(PP)
pH				
0. Gün	7,27 (7,24-7,33)	-	7,25 (7,10-7,35)	-
1. Gün	-	-	7,25 (7,24-7,29)	7,35 (7,32-7,41)
2. Gün	-	-	7,31 (7,30-7,34)	7,36 (7,32-7,43)
3. Gün	-	7,28 (7,24-7,39)	7,28 (7,24-7,32)	7,36 (7,32-7,42)
PO₂				
0. Gün	59,98 (49,20-69,80)	-	52,64 (27,00-70,20)	-
1. Gün	-	-	61,45 (57,30-70,00)	57,05 (40,40-79,60)
2. Gün	-	-	64,38 (52,90-74,20)	74,57 (47,90-99,50)
3. Gün		69,86 (47,40-88,10)	43,30 (39,20-47,40)	87,12 (69,70-100)
PCO₂				
0. Gün	56,74 (48,40-64,40)	-	68,94 (52,00-106,3)	-
1. Gün	-	-	58,91 (55,40-60,40)	49,98 (38,80-59,20)
2. Gün	-	-	59,36 (49,20-78,70)	45,95 (41,40-51,20)
3. Gün	-	53,90 (45,20-62,70)	81,35 (62,70-100)	46,42 (41,00-60,80)

Tabloda kan gazı analizinin ortalama (min-max) değerleri verildi.

8.2. Miyeloperoksidaz (MPO) Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

MPO değeri (ng/ml/mg);

- 0., 1., 2. ve 3. gün KT grubu ve 1., 2. ve 3.gün PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 0.gün KT grubunda, 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarakta fark vardı ($p<0,05$),
- 1. ve 3.gün KT grubunda, 1.,2. ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarakta fark vardı ($p<0,05$) (Tablo XI).

Tablo XI. Gruplar Arasında MPO Değerleri

MPO	(Sh)	(K)	(KT)	(PP)
0.Gün	5,69 (4,14-8,54)	-	26,86 (20,42-39,24)	-
1.Gün	-	-	40,63 (29,42-56,41)	19,38 (16,02-21,96)
2.Gün	-	-	41,11 (23,12-64,24)	15,19 (12,63-19,65)
3.Gün	-	6,15 (2,81-9,37)	44,90 (34,54-61,32)	11,79 (10,18-16,14)

Tabloda MPO değerinin ortalama (min-max) değerleri verildi.

8.3. Katalaz (CAT) Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması:

CAT değeri ($\mu\text{mol/g/mg}$);

- 0.,1.,2 ve 3. gün KT grubu ve 1. ve 3.gün PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 2.gün PP grubu ile Sh grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$), fakat anlamlı düşüktü,
- 1.,2 ve 3. gün KT grubunda, 2. ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarakta fark vardı ($p<0,05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Gruplar Arasında Katalaz (CAT) Değerleri

CAT	(Sh)	(K)	(KT)	(PP)
0.Gün	59,39 (47,63-75,43)	-	174,42 (103,65-221,63)	-
1.Gün	-	-	236,85 (189,53-320,21)	138,30 (109,31-165,94)
2.Gün	-	-	270,98 (198,31-396,01)	112,58 (90,30-163,20)
3.Gün	-	49,82 (40,64-61,03)	315,89 (296,34-374)	92,89 (80,34-106,64)

Tabloda CAT değerinin ortalama (min-max) değerleri verildi.

8.4. Yaş / Kuru Akciğer Ağırlığı Oranı Gruplar Arası Karşılaştırılması

Yaş / kuru akciğer ağırlık oranı;

- 0.,1.,2 ve 3. gün KT grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 1.,2 ve 3. gün PP grubunda, Sh ve K gruplarına göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$), fakat anlamlı düşüktü,
- 1. ve 2.gün KT grubunda, 1.,2 ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).
- 3.gün KT grubunda, 2 ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$) (Tablo XIII).

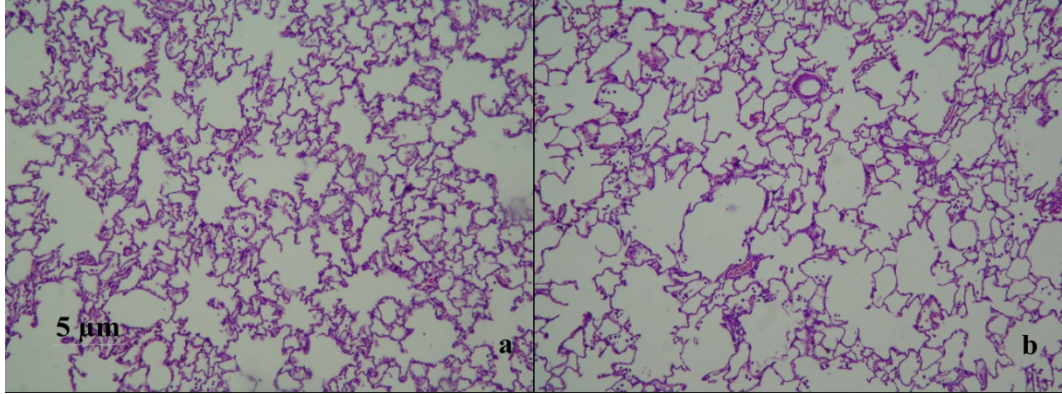
Tablo XIII. Gruplar Arasında Yaş / Kuru Akciğer Ağırlıkları Oranı

Y / K	(Sh)	(K)	(KT)	(PP)
0.Gün	2,75 (2,00-3,80)	-	5,43 (4,00-7,00)	-
1.Gün	-	-	6,93 (4,00-8,80)	3,26 (3,00-3,50)
2.Gün	-	-	5,60 (5,00-7,00)	3,11 (2,10-4,10)
3.Gün	-	2,71 (2,00-3,60)	6,33 (4,50-8,40)	3,18 (2,70-4,70)

Tabloda yaş / kuru akciğer ağırlığı oranının ortalama (min-max) değerleri verildi.

Y / K : Yaş / Kuru Akciğer Oranı

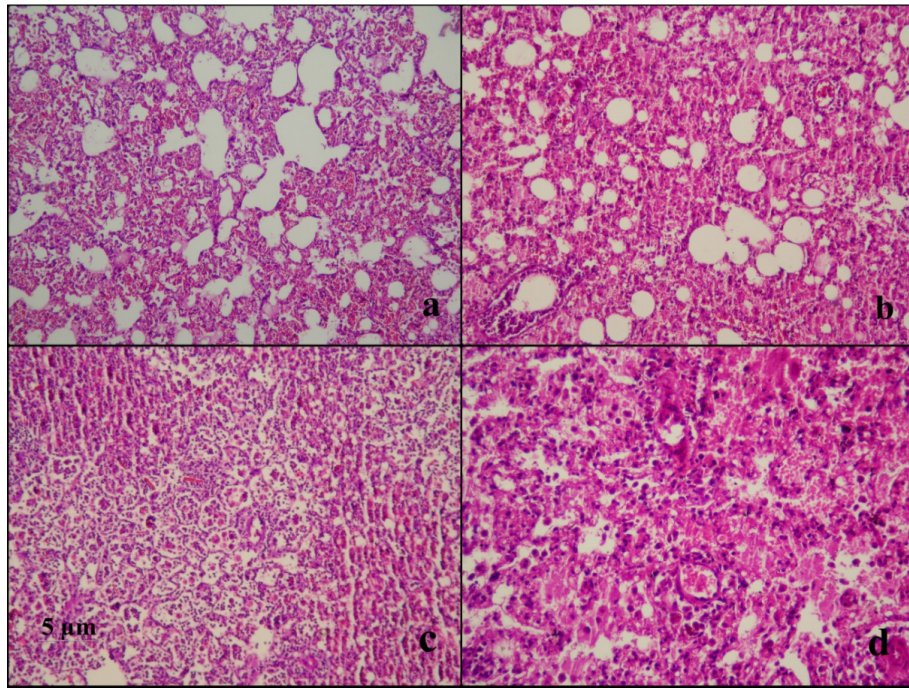
8.5. Akciğer Patoloji Skoru Gruplar Arası Karşılaştırılması



Resim 7. Sh ve K Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü

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

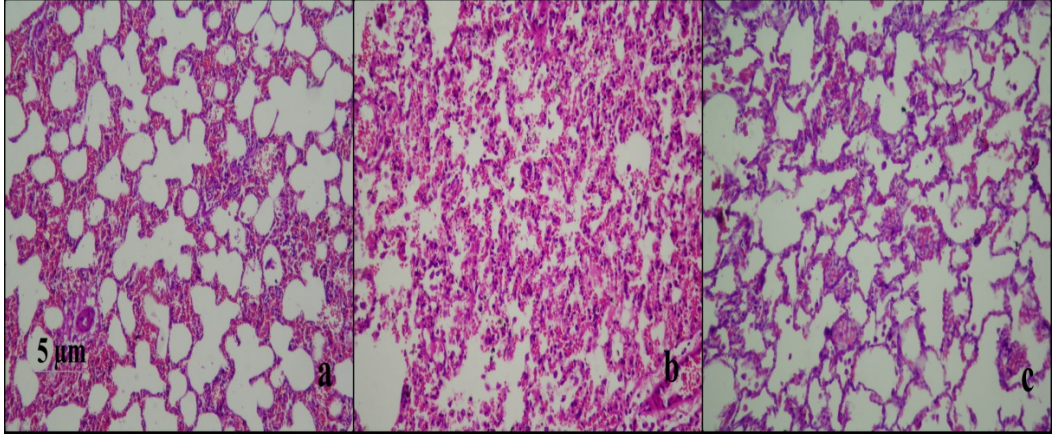
b: K Grubu Normal Akciğer Parankimi (H&E;X100)



Resim 8. KT Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü

KT grubu .a: 0.gün, b: 1. gün,c: 2.gün,d: 3.gün

Şiddetli intraalveoler hemoraji, ödem, konjesyon ve disruption (yapısal düzensizlik ve bozulma) ile belirgin lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (H&EX200).



Resim 9. PP Grubu Akciğer Dokusunun Mikroskopik Görüntüsü

PP grubu a:1.gün, b: 2.gün, c: 3. gün.

KT grubuna göre azalmış derecede, orta ve hafif şiddette intraalveolar hemoraji, ödem, konjesyon ve disruption (yapısal düzensizlik ve bozulma) ile yine hafif orta derecede lökosit infiltrasyonu izlenmektedir (H&EX200).

Patoloji Skoru;

- 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubu ve 1.,2. ve 3. gün PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$),
- 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubunda, 1.ve 2. Gün PP grubuna göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$),
- 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubunda, 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarakta fark vardı ($p<0,05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV Gruplar Arasında Akciğer Patoloji Skorlaması

Patoloji Skoru	Sh (n=6)	K (n=6)	KT (n=6)	PP (n=6)	p
Normal (n / %)					
0.Gün	4 %66,7				p<0,05
1.Gün					
2.Gün					
3.Gün		5 %83,3			
Hafif <%10 (n / %) 0.Gün	2 %33,3				p<0,05
1.Gün					
2.Gün			1 %16,7	1 %16,7	p>0,05
3.Gün		1 %16,7	2 %33,3	2 %33,3	p<0,05
Orta %10-20 (n / %) 0.Gün			2 %33,3		p>0,05
1.Gün			2 %33,3	4 %66,7	p<0,05
2.Gün			1 %16,7	3 %50,0	p<0,05
3.Gün			2 %33,3	4 %66,7	p<0,05
Şiddetli %20-25 (n / %) 0.Gün			4 %66,7		
1.Gün			4 %66,7	2 %33,3	p>0,05
2.Gün			5 %83,3	2 %33,3	p<0,05
3.Gün			4 %66,7		p<0,05

Tabloda akciğer patoloji skorunun yüzde değerleri verildi.

8.6. Akciğer Lökosit İnfiltrasyon Skoru Gruplar Arası Karşılaştırılması

Lökosit infiltrasyon skoru;

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

Tablo XV Gruplar Arasında Akciğer Lökosit İnfiltrasyon Skorları

Lökosit İnfiltrasyon	Sh (n=6)	K (n=6)	KT (n=6)	PP (n=6)	p
Yok (n / %)					
0.Gün	5 %83,3				p<0,05
1.Gün					
2.Gün					
3.Gün		4 %66,7			P<0,05
<10 (n / %)					
0.Gün	1 %16,7				
1.Gün					
2.Gün				2 %33,3	
3.Gün		2 %33,3		3 %50,0	p<0,05
10-45 (n / %)					
0.Gün					
1.Gün			1 %16,7	2 %33,3	P>0,05
2.Gün			1 %16,7	3 %50,0	p<0,05
3.Gün			1 %16,7	2 %33,3	p<0,05
>45 (n / %)					
0.Gün			6 %100		
1.Gün			5 %83,3	4 %66,7	p>0,05
2.Gün			5 %83,3	1 %16,7	p<0,05
3.Gün			5 %83,3	1 %16,7	p<0,05

Tabloda akciğer lökosit infiltrasyon skorunun yüzde değerleri verildi.

9. TARTIŞMA

Toraks travmaları, tüm travmaların %10-15'ini oluşturmaktadır ve künt travma sonrası oluşan ölümlerin %20-25'i toraks travmalarına bağlıdır. Künt toraks travmalarının en sık nedeni (%60-80) motorlu araç kazalarıdır. Motorlu araç kazaları, toraks travmasına bağlı ölümlerin %15.5' inden sorumludur. Toraks travmaları, intratorasik organlarda basit sıyrıklardan kontüzyonlara kadar, yaşamı tehdit eden organ yaralanmalarına neden olurlar (1,117,118).

Künt travmalarda toraks yaralanmaları üç mekanizma ile meydana gelmektedir. Bunlar hızlı deselerasyon (makaslama kuvveti), darbe (kompresyon) ve basınç (blast) mekanizmalarıdır. Göğüs kompresyon yaralanmaları, uygulanan kuvvet, göğüs kafesinin gücünü aştığı zaman oluşur. Kot, sternum veya diğer kemik yapılarda fraktürler meydana gelir ve altındaki dokular zedelenir. Hızlı deselerasyon mekanizması, yumuşak doku ve vasküler organların hareketine bağlı dokuların gerilme direncinin aşılmasına ve sonuçta yırtılma ve kopmalara neden olmaktadır. Blast etki, özellikle patlama, basınç dalgası nedeniyle ölümcüldür. Akciğer blast yaralanmasına neden olan basınç dalgası, göğüs duvarı ile hava dolu ara yüzey arasında basınç farkı oluşturur. Daha fazla basınç farkı ile daha fazla güç akciğerlere iletilir. Akciğer yaralanma şiddeti hastanın patlama alanına olan mesafesi ile ters orantılıdır. Kapalı alan içindeki patlamalar daha ağırdır, çünkü basınç dalgaları tekrar hastaya yansır. Pulmoner blast yaralanmalarda karakteristik patoloji kontüzyon, ödem ve alveolar hemorajidir (119).

Künt Toraks travma sonrası meydana gelen, alveollerde aşırı gerilme ve yırtılma, alveollerin bronşiolardan ayrılması, intraalveolar kanama, interstisyel ödem ve sonuçta meydana gelen alveolokapiller hasar akciğer kontüzyonu olarak tanımlanır. Major toraks travmalarının %30-75'inde ortaya çıkan akciğer kontüzyonu mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bir yaralanmadır (11).

Kontüzyon sonrası akciğer parankiminde birçok değişiklik meydana gelir. Bunlar; ventilasyon / perfüzyon oranının bozulmasına, hipoverilasyona ve

hipoksiyle sonuçlanan komplians azalmasına neden olan hemoraji, ödem ve konsolidasyondur (118,32).

Radyolojik olarak, kontüze alanlarda yaygın infiltrasyon ve yama tarzı konsolidasyon artışı görülür. Bu hastaların tedavisinde esas olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına bağlı olmakla birlikte solunumsal destektir. Akciğer kontüzyonuna ait radyolojik görünüm uygun tedavi ile birkaç gün (48-72 saat) içinde rezorbe olmaya başlar, 1-2 haftada tamamen ortadan kaybolur (118,32). 7-8 gün içinde gerileme göstermeyen akciğer kontüzyonu dikkatle incelenmeli ve eşlik eden diğer lezyonlar düşünülmelidir (enfeksiyon, laserasyon, ARDS, atelektazi...) (118). Akciğer kontüzyonu ciddiye alınması gereken bir yaralanmadır. İzole yaralanmaların %17'inde ARDS gelişir. Bu grupta ölüm oranı yaklaşık %11 kadardır. Diğer sistem yaralanmaları da eklenirse ARDS oranı %78'e ve ölüm oranı %25'e kadar yükselmektedir (9).

ALI / ARDS; oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, düşük akciğer kompliansı, akciğer mikrovasküler permeabilitesinde artma, diffüz alveolar hasar ve alveolar ödem ile karakterize akut başlangıçlı bir sendromdur (120). Alveolo-kapiller membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak proteinden zengin sıvı, nötrofil infiltrasyonu, koagülasyon faktörleri, inflamatuvar mediatörler interstisyuma ve alveoler alana dolar (49). ALI / ARDS patogenezinde travma sonrası oluşan inflamatuvar yanıt yani, lökosit infiltrasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi, serbest oksijen radikalleri önemli yer tutmaktadır. Bu inflamatuvar yanıt abartılıdır ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. ALI / ARDS, multipl organ disfonksiyonu sendromunun pulmoner manifestasyonu olarak kabul edilir (121).

ALI / ARDS oluşup oluşmamasını belirleyen en önemli faktör proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlar arasındaki dengedir. Sistemik inflamatuvar yanıtın baskın olduğu hastalarda organ hasarı gelişirken, kompensatris yanıtın baskın olduğu hastalarda hasar gelişmeyecek veya hafif olacak ve yalnız enfeksiyöz komplikasyonlar oluşacaktır (53).

Primer ALI / ARDS'de alveolar ve interstisyel makrofajlardan salınan adhezyon molekülleri ve kompleman sistemin aktivasyonu, nötrofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu stimüle eden faktörlerdir. Nötrofiller, serbest radikaller, inflamatuvar mediatörler, proteazlar (elastaz, kollojenaz, reaktif oksijen türleri), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler salgılayarak, endotelial ve epitelyal hücre hasarına yol açarlar (52).

Propolis bal arıları tarafından toplanan ve mumla karıştırılarak kovan içerisinde birçok amaca yönelik olarak kullanılan zamk gibi yapışkan, reçinems kokulu ve rengi koyu sarıdan kahverengiye kadar değişen bir maddedir.

Kimyasal analizler, propolisin kompozisyonunda en az 300 bileşenin varlığına dikkat çekmektedir. Bu organik bileşenlerin arasında, fenolik bileşikler ve esterleri, her formunda flavonoidler (flavonoller, flavonlar, flavononlar, dihidroflavonoller ve kalkonlar, terpenler, beta-steroidler, aromatik asitler, aromatik aldehitler ve alkoller, seskuiterpenler, stilben terpenler ve CAPE) bulunmaktadır (122). Flavonoidlerin, antiinflamatuvar, antihepatotoksik, anti-karsinojenik, antiviral ve antibakteriyal aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir. Yaygın bir görüşe göre, flavonoidlerin biyolojik aktiviteleri, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruyucu yeteneğe sahip olmaları ile ilişkilidir. Propolisin antibakterial, antiviral, antifungal, antikaryojenik, antiülser, immunomodülator, antiinflamatuvar, antioksidan, hepatoprotektif, anestezik, anti-tümör, anti-karsinojenik, radyoprotektif, nöroprotektif, anti-proliferatif ve tümör indüklü anjiogeneze karşı koruyuculuk gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (97).

Literatürdeki deneysel modellerin temel amacı; belli gruplara belli miktarda travma şiddetini standart olarak uygulayabilmektir. Wang N ve ark. pnömotik temele dayalı bir yaralanma modeli kullanmışlar (123). Irvın ve ark. da çalışmasında, künt toraks travmasının bir benzeri olan patlama yaralanmasını incelemişler (124).

Künt toraks travması oluşturmak için hazırladığımız travma modeli literatür bilgileri ışığında planlanıp geliştirilmiştir (7). Travma modelimizde, travma kuvvetini toraksa ileten piston ile ağırlığın batın, kafa ve kalp travmasını oluşturmasını engelleyen sehpa düzeneği geliştirilmiştir. Ayrıca travma modelimizde travma şiddetinin standardizasyonun kolayca sağlanması, uygulamada kolaylık, taşınabilirlik, tekrar edilebilme özelliği ve maliyetinin ucuz olması diğer avantajlarıdır. Bu model standart travma uygulanabilirliği açısından uygun bir yöntemdir (Resim 2-3).

Yaptığımız literatür araştırmalarında künt toraks travmasına bağlı akciğer kontüzyonunu önlemede propolis kullanımı ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda; künt toraks travması sonucu oluşan akut akciğer kontüzyonunda, tedavi amacıyla propolis kullanıldı ve kontüzyonda hasarın indirekt göstergeleri olarak miyeloperoksidaz ve katalaz düzeylerine bakıldı. Akciğer dokusu histopatolojik olarak değerlendirildi. Yaş / kuru akciğer ağırlığı oranı, doku ödeminin bir göstergesi olarak hesaplandı. Böylece propolisin, inflamatuvar mekanizmayı baskılaması, antioksidan aktiviteyi artırması ile akciğer kontüzyonunda mortalite ve morbiditenin artışında önemli olan endotelial / epitelyal hasarı azaltıp / azaltmadığını göstermek amaçlandı.

Türüt ve ark.'nın yaptığı deneysel çalışmada akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda deksametazon, N-asetilsistein ve aprotinin kullanarak, hem PaO₂ hemde PaCO₂ değerlerinde hafif bir düzelme olduğunu saptadılar. Steroidlerin direkt antieflamatuvar ve indirekt antioksidan bir ajan olduğu, akciğer kontüzyonunda etkin olduğu gösterilmiştir (125). Başka bir çalışmada, Domenighetti G ve ark. ARDS gelişen hastalarda antioksidan ajan verilmesinin PO₂'yi düzelttiğini göstermiştir (126).

Bernard ve arkadaşları çalışmalarında yüksek doz metilprednizolon alan hastalarda pulmoner şant, PaO₂ / PaCO₂, akciğer grafisi şiddet skoru, total torasik kompliyans, ortalama arteriyel basınç ve ortalama pulmoner arter basıncı ve mortalite sonuçlarını plasebo alan ARDS'li hastaları karşılaştırmışlar.

Metilprednizolon alan grup ile almayan hastalar arasında fizyolojik ölçümlerin benzer olduğunu saptamışlardır (41).

Nakagawa ve ark.'nın yaptıkları deneysel çalışmada, metilprednizolon alan deneklerde daha stabil ve yüksek arteriyel kan basıncı saptamışlardır. Fakat kan gazı analizlerinde metilprednizolon grubu ile endotoksemi grubu ve kontrol grubu arasında PaO₂, PaCO₂ ve alveoler arteriyel oksijen basıncı açısından farklılığın olmadığını saptamışlardır (127). Fakat Ischiropoulos H. ve ark.'nın çalışmasında künt toraks travmasına bağlı yaralanma sonrası PO₂'de düşme olmuş ve bu çalışma süresince devam etmiştir (128).

Öte yandan steroidlerin yan etkilerinin yüksek olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle akciğer kontüzyonu tedavisinde yeni antioksidan maddeler araştırılmaktadır. Propolis de günümüzde yeni ve doğal bir antioksidan olarak dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda, pH değeri; Sh ve K grubunda, 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubu ve 1.gün PP grubuna göre anlamlı fark yoktu. pH değeri; Sh grubunda, 2. ve 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı.

pH değerinin 3.gün KT grubunda, 2. ve 3.gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Propolisin kan gazında pH üzerine 1. günden sonra asidozun düzelmesinde olumlu etkisi olduğunu bulduk.

PaO₂ değeri; Sh grubunda, 3.gün KT grubuna göre yüksek, 3.gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. PaO₂ değeri; 3.gün KT grubunda, Sh grubu ve 3.gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak bir fark vardı.

PaO₂ değeri 3.gün PP grubu; Sh grubu ve 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu sonuçla propolisin, özellikle 3. gün PO₂ üzerine olumlu etkisi olduğunu gördük.

PaCO₂ değeri; Sh grubunda, 3.gün KT grubuna göre düşük, 2. ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. PaCO₂ değeri 2.ve 3.gün KT grubu ile 2.ve 3.gün PP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Elde edilen verilerle, çalışmamızın sonucunda propolisin kan gazı üzerine, PP grubunda, KT grubu karşılaştırıldığında özellikle 1.günden sonra pH ve PaO₂ değerlerinin düzelmesi, 2. günden sonra da PaCO₂ değerinin düzelmesi akciğer kontüzyununda travmaya bağlı olarak oluşan alveolar kapiller hasar ve sonrasındaki ventilasyon / perfüzyon bozukluğuna bağlanıp, koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Propolisle sağlıklı insanlarda yapılan in vivo bir çalışmada, oral propolis verilmesiyle kan antioksidan aktivitesinde artış tespit edilmiştir (129). Yapılan başka bir çalışmada oksidatif stresin neden olduğu retinal hasara karşı lipid peroksidasyonu inhibe ederek nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (130).

Kolankaya D ve ark.'nın çalışmasında propolisin, alkolün neden olduğu oksidatif stresle oluşan lipid değişiklikleri ve karaciğer hasarına karşı, başka bir deneysel obstrüktif sarılık modelinde oksidatif stres üzerinden oluşan karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu tespit edilmiştir (131,132).

Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmada propolis etanolik ekstraktının çeşitli düzeylerde antibakteriyel ve antioksidatif aktiviteler ortaya koyduğunu gözlemlemişlerdir (133). Cardile ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da insan kıkırdak dokusu ve kondrosit kültürlerinde propolis ekstraktının serbest radikal temizleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (134).

Öztürk ve ark.'nın korneal epitelyal yara iyileşmesinde, topikal asetilkolin ve topikal propolis uygulanmasının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada hem asetilkolinin hem de propolisin korneal epitelyal yara iyileşmesini hızlandırdığını bulmuşlardır (135).

Giulia DC ve arkadaşlarının çalışmalarında propolisin polifenolik bileşiklerinin enzimatik antioksidanlardan GSH-Px, GSSG-R, SOD, CAT, XO, iNOS aktivitelerini arttırdığı, enzimatik olmayan antioksidan sistemde ise GSH seviyesini arttırdığı, hidrojen peroksit, tekli oksijen molekülü ve lipid peroksid radikallerini temizlediği, hidrate elektron atağından DNA'yı koruduğu gösterilmiştir (136).

Miyeloperoksidaz; nötrofil sitoplazmik granüllerin ana bileşenidir. MPO, katalizör olarak endotelden üretilen nitrik oksidi kullanmaktadır. Nitrik oksidin inflamatuvar hücrelerde, endotelial yapışmayı azaltıcı etkisi, antitrombosit ve damar düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkisi gibi biyolojik etkileri vardır (137). Bu durum nitrik oksidin vazodilatatör ve anti-inflamatuvar etkilerinin azalmasına neden olmaktadır. Akciğer dokusunda nötrofil birikiminin derecesi MPO aktivitesinin ölçümü ile bulunur (138).

Volpert ve ark.'nın çalışmasında propolis ekstraktlarının myeloperoksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), oksidaz ve lipoksijenaz gibi bazı önemli enzimler üzerine etkilerini incelemişlerdir. Lökosit myeloperoksidaz ve NADPH oksidaz aktivitelerinin propolis ekstraktı tarafından inhibe edildiği tespit edilmiş ve bu etkinliğin propolisin çok iyi radikal temizleme özelliğine bağlanmıştır (99).

Ratlarda oral propolis uygulanmasının, mikrovasküler permabilite, MPO aktivite ve ülser indeksini azaltarak indometazinin yol açtığı mide hasarına; obstrüktif sarılık çalışmasında ise oluşan ince barsak villus atrofisine; ve intestinal dokuda oluşan iskemi / reperfüzyon hasarına karşı histopatolojik olarak faydalı etkileri gösterilmiştir (139,140,141).

Çalışmamızda, kontüzyon oluşturulan ratlarda, MPO seviyesini ölçerek, hasarın şiddetini ve tedavinin etkinliğini belirledik. MPO değeri; KT ve PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek saptanmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat PP grubunda, MPO değerinin Sh ve K grubu değerlerine yaklaştığı gözlemlendi.

Bu sonuçla MPO değerinin PP grubunda, KT grubuna göre düşük olması propolisin antiinflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı nötrofil infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğunu düşündük.

Normalde az miktarda serbestleşen oksijen radikallerini, fizyolojik antioksidan savunma, ciddi bir hasar oluşmadan nötralize edebilmektedir. Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki hassas denge korunmadığı takdirde, hücre hasarı ile seyreden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkar. Antioksidanlar zararlı serbest oksijen radikallerini nötralize ederek, organizmanın onlardan etkilenmemesini veya kendini yenilemesini sağlayan moleküllerdir (142).

Antioksidan olan katalaz, H₂O₂'i oksijen ve suya parçalar. Katalaz özellikle karaciğer ve böbrek hücrelerinde metabolizma sırasında glukoz molekülünün oksidasyonu ile oluşan H₂O₂'i kullanarak fenol, formaldehit, alkol gibi organik bileşikleri oksitler. H₂O₂ radikallerinin artmış olması CAT enzim aktivitesini dolaylı olarak artırmaktadır. Katalazın indirgeyici aktivitesi H₂O₂, metil ve etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllerdir (143,77).

Çalışmamızda CAT değeri; KT ve PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. CAT değeri; 2.gün PP grubu ile Sh grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu. KT grubunun CAT değeri, 2. ve 3. gün PP grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlendi ve istatistiki olarak fark vardı.

CAT değerinin KT ve PP gruplarında Sh ve K gruplarına göre yüksek olmasının, travma sonrası artan oksidasyona bağlı olduğu düşünüldü. CAT değerinin PP grubunda, KT grubuna göre düşük olmasının propolis'in antiinflamatuvar yanıtı baskılaması, sonrasında oksidasyonun ve serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Türüt ve ark.'nın yaptığı çalışma ile travma sonrası erken dönemde alveollerde parçalanma ile birlikte alveol içi kanama konjesyon ve alveolar ödem

baskın olduğu, travma sonrası 24. saatte alveolar boşlukta lökositik infiltrasyon ve atelektazinin aşıkâr olduğunu tespit etmişlerdir (125).

Raghavendran ve ark.'nın yaptığı çalışmada; akciğer kontüzyonu uygulanan ratların ilk 24 saatte histopatolojik olarak değerlendirilmesinde nötrofil hakimiyeti ve alveolar yüzey değişiklikleri, 48 saatte devam eden lenfosit hakimiyeti ve intraalveolar ödem tesbit edilmiştir. Bu çalışmada travmadan 24 saat sonra parankimal ve perivasküler nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonunun başladığı ancak 48 saat sonra anlamlı olarak arttığı saptandı. İnflamasyonun artması ile 48 saatin sonunda bronşiyal abseleşmeler ve bronşiyal hasar geliştiği gözlemlendi (7).

Çalışmamızda patoloji skoru; KT ve PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubu 3.gün PP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar Türüt ve Raghavendran'nın bulgularıyla uyumluydu.

KT ve PP gruplarında patoloji skorlarının, Sh ve K gruplarına göre yüksek olması, travmaya bağlı oluşan kontüzyon ve alveolokapiller hasara bağlı alveol içi kanama, konjesyon ve alveolar ödeme bağlı olduğu düşünüldü. Patoloji skorlamasının 3.gün PP grubunda, KT grubuna göre düşük olmasının propolisin antiinflamatuvar yanıtı baskılaması ve sonrasında sitokin salınımının azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda lökosit infiltrasyon skoru; KT grubu ve 1. ve 2.gün PP grubunda Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. 3.gün PP grubunda Sh ve K grubuna göre istatistiksel olarak fark yoktu. 0.gün KT grubunda, 2.ve 3.gün PP grubuna göre ve 1.,2. ve 3.gün KT grubunda, 3.gün PP grubuna göre anlamlı olarak fark vardı.

Lökosit infiltrasyon skorlamasının KT grubunda ve 1. ve 2.gün PP grubunda Sh ve K gruplarına göre yüksek olmasının, travma sonrası oluşan bronkoalveoler hasar, artmış kapiller permeabilite ve inflamasyona bağlı olduğu

düşünüldü. Lökosit infiltrasyon skorlamasının, 3.gün PP grubunda 0.1.,2. ve 3.gün KT grubuna göre düşük olmasının propolis'in antiinflamatuvar yanıtı baskılaması ve sonrasında hücresel yanıtı baskılaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda yaş / kuru akciğer ağırlık oranı KT grubu, Sh ve K gruplarına göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı. PP grubunda, Sh ve K gruplarına göre istatistiksel olarak fark yoktu.

1. ve 2.gün KT grubunda, 1.,2. ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve anlamlı olarak fark vardı.

Yaş / kuru akciğer ağırlık oranının KT grubunda Sh ve K gruplarına göre yüksek olmasının, travmaya bağlı oluşan inflamatuvar yanıt ve sonucunda PMN nötrofillerin infiltrasyonuna ve ödeme bağlı olduğu düşünüldü. Yaş / kuru akciğer ağırlık oranının PP grubunda, KT grubuna göre düşük olmasının propolisin antiinflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı nötrofil infiltrasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Yani propolisin akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız hazırladığımız düzenek ile ratlarda izole akciğer kontüzyonu oluşturulabileceğini göstererek bundan sonra akciğer kontüzyonu üzerine yapılacak çalışmalara örnek deneysel model oluşturmuştur. İkinci olarak künt travmayla izole akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda propolis kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon şiddetini azalttığını, inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini ve koruyucu etkileri olabileceğini göstermiştir.

10. SONUÇ

Künt toraks travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan deneysel rat modelinde propolis'in etkileri:

Kan gazı analizi;

pH değeri;

- Sh grubunda, K grubu, 0, 1.,2. ve 3.gün KT grubu ve 1.gün PP grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
- Sh grubunda, 2. ve 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel fark vardı ($p<0,05$). Kan gazındaki asidozun 2.ve 3.gün PP grubunda normale döndüğü izlendi.
- 1.gün KT grubunda, 2.gün KT grubu ve 1.,2., ve 3.gün PP grubu arasında istatistiksel fark vardı ($p<0,05$).
- pH değerinin 3.gün KT grubunda, 2. ve 3.gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

PaO₂ değeri;

- Sh grubunda, 3.gün KT grubuna göre yüksek, 3.gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).
- 3.gün KT grubunda, Sh grubu, 1. ve 2.gün KT grubu ve 3.gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).
- 3.gün PP grubunda, Sh grubu ve 0.,1.,2. ve 3.gün KT grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$). 3.gün KT grubunda hipoksi artarken, propolis kullandığımız grupta ise hipoksi düzelmiştir.

PaCO₂ değeri;

- Sh grubunda, 3.gün KT grubuna göre düşük, 2. ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05).
- 0.gün KT grubunda, 2. ve 3.gün PP grubuna göre ; 1.gün KT grubunda, 3.gün KT grubu ve 1.,2. ve 3.gün PP grubuna göre ; 2.ve 3.gün KT grubunda 2.ve 3.gün PP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Travma uygulanan ratlarda en şiddetli 3 gün hiperkapni gelişti.

Propolis tedavisinin, kan gazında pH, PaO₂ ve PaCO₂ değerlerini kontüzyon grubuna göre anlamlı olarak düzelttiği ve iyileştirici özellikte olduğu gözlemlendi.

MPO değeri analizi;

- 0, 1, 2, 3. gün KT grubu ve 1, 2, 3. gün PP grubunda Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı (p<0,05).
- 2.gün KT grubunda ile 1.,2. ve 3. gün PP grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05).
- 0.gün KT grubunda 3.gün PP grubuna göre; 1. ve 3.gün KT grubunda, 1.,2. ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı (p<0,05).

Propolis tedavisinin MPO değerini, Sh ve K grubu değerlerine yaklaştırdığı, kontüzyon grubuna göre ise anlamlı olarak azalttığını gözlemlendi.

CAT değeri analizi;

- 0, 1, 2, 3. gün KT grubu ve 1, 2, 3. gün PP grubunda Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı (p<0,05).
- 2.gün PP grubunda, Sh grubuna göre istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05), fakat anlamlıydı.
- 1.,2 ve 3. gün KT grubunda, 2. ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı (p<0,05).

Propolis tedavisinin CAT değerini, Sh ve K grubu değerlerine yaklaştırdığı, kontüzyon grubuna göre ise anlamlı olarak azalttığını gözledik.

Yaş / kuru akciğer ağırlık oranı analizi;

- 0.,1.,2 ve 3. gün KT grubu, Sh ve K gruplarına göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).
- 1.,2 ve 3. gün PP grubu, Sh ve K gruplarına göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$), fakat anlamlı olarak düşüktü.
- 1. ve 2.gün KT grubunda, 1.,2 ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarakta fark vardı ($p<0,05$).
- 3.gün KT grubunda, 2 ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarakta fark vardı ($p<0,05$).

Propolis tedavisinin yaş / kuru akciğer ağırlık oranını, kontüzyon grubuna göre anlamlı olarak azalttığı hatta sham ve kontrol grubundaki seviyelere düşürüp iyileştirdiğini gözledik.

Patoloji Skoru analizi;

- 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubu ve 1.,2. ve 3. gün PP grubunda Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).
- 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubu 3.gün PP grubuna göre istatistiksel olarakta fark vardı ($p<0,05$).

Lökosit infiltrasyon skoru analizi;

- 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubunda ve 1. ve 2.gün PP grubunda Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).
- Lökosit infiltrasyon skorunda 3.gün PP grubunda Sh ve K grubuna göre istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$),

- 0.gün KT grubunda, 2.ve 3.gün PP grubuna göre; 1.,2. ve 3.gün KT grubunda, 3.gün PP grubuna göre istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).

Propolis tedavisinin patoloji ve lökosit infiltrasyon skorunu, kontüzyon grubuna göre anlamlı olarak azalttığını gözledik.

11. ÖZET

KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL AKCİĞER KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE PROPOLİS'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

GİRİŞ: Acil servise başvuran travmalı olguların %25'ini toraks travmaları oluşturur. Toraks travmalı hastaların büyük bir bölümünde kot fraktürü ve akciğer kontüzyonu gelişir. Major toraks travmalarının %30-75'inde ortaya çıkan akciğer kontüzyonu mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bir yaralanmadır. İzole ağır bir kontüzyonda %11 mortal seyrederek (11).

Propolisi, bal arıları kovanda oluşan çatlak ve yarıkların kapatılması, giriş deliğinin küçültülmesi, yavru yetiştirmek üzere hazırlanan petek hücrelerinin cilalanması, kovanda öldürülen yabancı böceklerin kokuşmasının engellenmesi, kovanın içinin sıcak tutulması ve mikrobiyal kontaminasyonun önlenmesi, antiseptik yararları ile de koloniyi hastalıklardan koruması gibi pek çok amaçla kullanılmaktadır (85,86).

Propolisin temel komponentlerinin flavonoidler olduğu tespit edilmiştir (91). Serbest radikal temizleme özelliklerinden dolayı antioksidantlar ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (92). Araştırmalarda en çok kullanılan propolisin etanolik ekstraktının antibakteriyel, antifungal, antiviral, anti-inflammatuar, lokal-anestetik, antioksidan, immüno-stimülatör ve sitostatik etki gösterdiği belirlenmiştir. Günümüze kadar, Türk propolisinin antibakteriyel, antifungal, antioksidan, antikarsinojenik, yara iyileştirici gibi bazı biyolojik aktiviteleri incelenmiştir (89).

Çalışmamızda, akciğer kontüzyonunda propolis kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

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

belirlendi. Propolis grubuna künt toraks travması uygulandıktan sonra 1, 2 ve 3. gün ip 300 mg/kg EPE verildi. Kontüzyon grubuna sadece künt toraks travması uygulandı. Grupların 0.,1, 2 ve 3.günlerde kan gazları, dokuda miyeloperoksidaz, katalaz; akciğer dokusu histopatolojik değerlendirme sonuçları ve yaş / kuru akciğer ağırlıkları kaydedildi.

BULGULAR: Travma sonrası 7 (%11) ratta mortalite gelişti. pH değerinin Sh grubunda, 2. ve 3. gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel fark vardı ($p<0,05$). pH değerinin 1.gün KT grubunda, 2.gün KT grubu ve 1.,2., ve 3.gün PP grubuna göre; ve 3.gün KT grubunda, 2. ve 3.gün PP grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

PaO₂ değerleri K grubunda, diğer gruplara göre istatistiksel olarak fark yoktu($p>0,05$). PO₂ değeri 3.gün PP grubunda, Sh grubu ve KT grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$).

PaCO₂ değerinin Sh grubunda, 3.gün KT grubuna göre düşük, 2. ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$). 2.ve 3.gün KT grubunda, 2.ve 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

MPO değeri; KT ve PP grubunda tüm günlerde Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$). 1. ve 3.gün KT grubunda, PP gruplarına göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).

CAT değeri; 0.,1.,2 ve 3. gün KT grubu ve 1.and 3. gün PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel fark vardı ($p<0,05$). CAT değeri; 2.gün PP grubu ile Sh grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). 1.,2 ve 3. gün KT grubunda CAT değeri, 2. ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).

Yaş / kuru akciğer ağırlık oranı, KT grubunda, Sh ve K gruplarına göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$). Yaş / kuru

akciğer ağırlık oranı PP grubu ile Sh ve K grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). 3.gün KT grubunda, 2 ve 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).

Patoloji Skoru ve lökosit infiltrasyon skoru; 0.,1.,2. ve 3. gün KT grubu ve 1.,2. ve 3. gün PP grubunda, Sh ve K grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$). Patoloji Skoru; KT gruplarında, 3. gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$). Lökosit infiltrasyon skorunda, 3.gün PP grubu ile Sh ve K grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). 1.,2. ve 3. gün KT grubunda 3.gün PP grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark vardı ($p<0,05$).

SONUÇ: Çalışmamız hazırladığımız düzenek ile ratlarda izole akciğer kontüzyonu oluşturulabileceğini göstererek bundan sonra akciğer kontüzyonu üzerine yapılacak çalışmalara örnek deneysel model oluşturmuştur. Ayrıca künt travmayla izole akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda propolis kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon şiddetini azalttığını, inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini ve koruyucu etkileri olabileceğini göstermiştir.

12. SUMMARY

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

INTRODUCTION: Trauma cases admitted to the emergency department, create 25% of thoracic trauma. Majority of patients with thoracic trauma, rib fractures and lung contusion develops. Major thoracic trauma in 30-75% of lung contusion resulting high mortality and morbidity is a serious injury. The mortality rate given as 11% in an isolated intense contusion.

Honey bees, the closure of cracks and fissures of propolis in the hive, downsizing the entrance hole, honeycomb cells are prepared to train puppies polishing, who was killed in the hive to prevent foreign insects kokuşmasının, kept warm inside of the hive and prevent microbial contamination, antiseptic benefits of the colony with many purposes, such as disease protection uses.

The basic components of propolis are flavonoids have been identified. Due to the properties of free radical scavenging inhibiting lipid peroxidation. Ethanolic extract of propolis, the most widely used in research, antibacterial, antifungal, antiviral, anti-inflammatory, local-anesthetic, antioxidant, showed immüno-stimülâtör and cytostatic effects. Until recently, Turkish propolis antibacterial, antifungal, antioxidant, anticarcinogenic, some biological activities, such as wound healing was investigated.

In our study, the use of propolis in the lung contusion, we aimed to investigate the effects of contusion of the lung.

MATERIALS and METHODS: In the study, 61 male Sprague Dawley rats were used. Except for the sham and control groups, other groups isolated lung contusion was created by applying blunt chest trauma. Severity of trauma, 1,5 joules respectively. Propolis group, after the application of blunt chest trauma 1, 2 and 3 day ip 300 mg / kg was given EPE. Contusion group, only applied to blunt

chest trauma. Groups in, 0, 1, 2 and 3rd day in good blood gases, tissue myeloperoxidase, catalase, results of histopathological examination of lung tissue and wet / dry lung weights were recorded.

DIAGNOSES: After trauma, 7 (11%) rats, the mortality. The pH value of the Sh group, were lower than in 2nd and 3rd day PP group, there was statistically significant difference ($p < 0.05$). The pH value, KT group of 1st day, compared to KT group of 2nd day and 1st, 2nd, and 3rd day PP; KT group of 3rd day, 2nd and 3rd day were lower than in PP, and there was statistically significant difference ($p < 0.05$).

PO₂ value, K group, there was no statistically significant difference compared to other groups ($p > 0.05$). PO₂ value, 3rd day PP group was significantly higher than in Sh group and KT group, and there was statistically significant difference ($p < 0.05$).

PCO₂ value, Sh group, lower than in 3rd day KT group, higher than the 2nd and 3rd day PP group were observed and there was statistically significant difference ($p < 0.05$). 2nd and 3rd day KT group, was significantly higher than 2nd and 3rd day PP group and there was statistically significant difference ($p < 0.05$).

MPO value, KT and PP group on all days, is higher than in Sh and K were observed and were statistically significant ($p < 0.05$). 1st and 3rd day KT group was significantly higher than PP groups, and there was statistically significant difference ($p < 0.05$).

CAT values, 0, 1, 2 and 3 KT group and 1. and 3 days day PP group, there was statistically significant difference compared with Sh and K ($p < 0.05$). CAT value; 2nd day PP group, there was statistically significant difference according to Sh group ($p > 0.05$). 1, 2 and 3 days in the KT group, was significantly higher than 2nd and 3rd day PP group, and there was statistically significant difference ($p < 0.05$).

Wet / dry lung weight ratio in the KT group, there was statistically significant difference in Sh and K groups ($p < 0.05$). Wet / dry lung weight ratio PP groups, Sh and K groups there was no difference statistically ($p > 0.05$). 3rd day KT group, there was statistically significant difference compared with 2nd and 3rd days PP ($p < 0.05$).

Score of pathology and leukocyte infiltration ; 0, 1, 2 and 3 day KT group and 1, 2, and 3 day PP group was significantly higher than Sh and K group, and there was statistically significant difference ($p < 0.05$). Score of pathology; KT groups, was significantly higher than 3rd day PP group, and there was statistically significant difference ($p < 0.05$). Leukocyte infiltration score, 3rd day PP group, there was no statistical difference between Sh and K group ($p > 0.05$). 1st, 2nd and 3rd day KT group, was significantly higher than 3rd day PP group, and there was statistically significant difference ($p < 0.05$).

RESULTS: Our study, prepared with a mechanism in rats, showing isolated pulmonary contusion be formed, after which the experimental sample as a model for future studies on lung contusion. In addition, isolated pulmonary contusion in rats with blunt trauma, the use of propolis in the lung reduces the severity of the contusion, have shown that the protective effects and minimize the inflammatory reaction.

13. KAYNAKLAR

1. Demirhan R, Onan B, Öz K, Halezeroğlu S. Comprehensive analysis of 4205 patients with chest trauma: a 10-year experience. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2009; 9: 450-453.
2. Athanassiadi K, Gerazounis M, Theakos N. Management of 150 flail chest injuries: analysis of risk factors affecting outcome. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2004; 26: 373-376
3. Brewer LA, Steiner LE. The management of crushing injuries of the chest. *Surg Clin North Am.* 1968; 48:1279-89
4. Yavuzer Ş, Akay H, Akalın H, Aslan R, Özyurda Ü, İsm E. Trakeobronşial yaralanmalar. *Mavi Bülten.* 1978; 10:211-25
5. Tunçözgür B, Yıldız H, Üstünsoy H. Trakeobronşial yaralanmalar. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 1999; 7:459-61.
6. Raghavendran K, Davidson BA, Woytash JA, Helinski JD. The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses. *Shock* 2005; 24(2):132-138
7. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski JD, Marschke CJ. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg* 2005;101(5):1482-1489
8. Liener UC, Knoferl MW, Strater J, Barth TF, Pauser EM, Nüssler AK et al. Induction of apoptosis following blunt chest trauma. *Shock* 2003; 20(6):511-516.
9. Soybir GR. Travma Epidemiyolojisi. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (eds). *Travma, 2005.* İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. 26-31.
10. Eren MN, Balcı AE. Toraks travmaları. In: Eren MN (eds). *Göğüs Cerrahisi. 1. baskı.* Ankara: Sim matbaacılık Ltd ti 2003:661-687
11. Soysal Ö. Künt Göğüs Travmaları. In: Yüksel M, Kalaycı G (eds). *Göğüs Cerrahisi. Bilmedya Grup.* İstanbul: 2001:447-464

12. Cohn SM. Pulmonary contusion: Review of a clinical entity. *J Trauma* 1997;42:973-979
13. Bafloğlu A, Akdağ AO, elik B, Demircan S. Ggs travmaları: 521 olgunun değerlendirilmesi. *Ulus Travma Derg* 2004;10:42-6
14. Galan G, Caffarena JM, Blasco E, Borro JM. Blunt chest trauma in 1696 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*.1992; 6:284-87.
15. Van Nata TL, Morris JA JR. Injury scoring and trauma outcomes. In Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE.
16. Budunelli T: Toraks travmaları. İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası. 1981, 19-25
17. Hoyt DB, Potenza BM, Cryer HG et al. Trauma. In: Greenfield LJ, Mullholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lilimoe KD eds. *Surgery: scientific principles and practise*. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott -Raven 1997, pp. 267-321.
18. Burch JM, Franciosa RJ, Moore EE. Trauma. In: Schwartz SI (ed). *Principles of surgery*. 7th edn. Singapore: McGraw -Hill edn; 1999, pp. 155-222.
19. Clark DE, Ryan LM. Concurrent prediction of hospital mortality and length of stay from risk factors on admission. *Health Serv Res* 2002;37:631-675.
20. Kaynak K, Mattax LK, Dilege S, Kalaycı G, Giles Y, zelik C, Szer E, Kk C. Toraks travmaları. In: Erkin C, Taviloğlu K, Gloğlu R, Kurtoğlu M, editors. *Travma*. İstanbul: Medikal yayıncılık; 2005, 819-73.
21. Tırnaksız B, Kaynak K, akan A. Travma ve Ressitasyon kursu, Toraks Travmaları. 2006; 95-97
22. Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA et al. Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients. *Crit Care Med* 2000;28:125-31
23. Mullins RJ, Feliciano DV, Moore EE et al. Management of shock. *Trauma*. Stanford, Appleton & Lange 1996;159-180.
24. Eichelberger MR, Randolph JG. Thoracic trauma in children. *Surg Clin North Am*. 2001;61:1181

25. Nakayama DK, Ramenofsky ML, Rowe MI. Chest trauma in childhood. *Ann Surg.*1989;210:770-5
26. McCord JM. Oxygen-derived radicals. A link between reperfusion injury and inflammation. *Federation Proc.* 1987;46:2402-6
27. Hunt P, Owens A, Greaves I. Emergency thoracotomy in thoracic trauma a review. Pages 1-19.
28. Hansbrough JF, Wikström T, Braide M et al. Neutrophil activation and tissue neutrophil sequestration in a rat model of thermal injury. *J Surg Res* 1996;61:17
29. Öztop C. Son on yılda kliniğimize başvuran toraks travmalı olguların değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi, 2005
30. Morales D, Madigan J, Cullinane S, Chen J, Heath M, Oz M, Oliver JA, Landry DW: Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation.* 20;100(3):226-9, 1999
31. Hoth JJ, Stitzel JD, Gayzik FS, Brownlee NA, Miller PR, Yoza BK, McCall CE, Meredith JW, Payne RM. The pathogenesis of pulmonary contusion: an open chest model in the rat. *J Trauma.* 61(1):32-44, 2006
32. Altınok T. Akciğer Yaralanmaları. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010; 1(1): 55-59.
33. Judith E. Tintinalli. *Emergency Medicine.* Six edition. The Mc Graw-Hill Companies, Inc. USA 2004, pp. 1595-1613
34. Mostay GJ, Alho AV, Schultz LS, Dietzman RH, Lillehei RC. Pulmonary capillary permeability in the posttraumatic pulmonary insufficiency syndrome. Comparison of isogravimetric capillary pressures. *Ann Surg.* 1971; 173:244-50
35. Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Applied Phys.* 1979; 47:718-28.
36. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ: Clinical predictors of the ARDS. *Am J Surg.*1982; 144:24.
37. Trupka A, Waydhas C, Hallfeldt KK, Nast-Kolb D, Pfeifer KJ, Schweiberer L. Value of thoracic computed tomography in the first assessment of

- severely injured patients with blunt chest trauma: results of a prospective study. *J Trauma*. 1997; 43:405-11
38. Schild HH, Strunk H, Weber W, Stoerkel S, Doll G, Hein K, et al. Pulmonary contusion: CT vs plain radiograms. *J Comput Assist Tomogr*. 1989; 13:417-20.
39. Strohmaier W, Trupka A, Pfeiler C. Bilateral lavage with diluted surfactan improves lung function after unilateral lung contusion in pigs. *Crit Care Med*; 33: 2286-93, 2005
40. Uzun O, Unal S. Güncel bilgiler ışığında Enfeksiyon hastalıkları. *Bilimsel Tıp*; Ankara 2002; 821-834.
41. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.
42. Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC et al. Blunt diaphragm trauma. A five year experience. *Am Surg*. 1990;56:112-4
43. Argus DC, Linde Z. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:592.
44. Reynolds HN, Me Cunn M, Borg U. *Critical Care*. 1998;2:29-34.
45. Herve D, Herve M, Cheval C. *Crit Care Med*. 2000;28:304-8
46. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971; 60: 233-239
47. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 293-301
48. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144: 124-130
49. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 304-312.

50. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM*. 2000; 342:1334-49
51. Matthay MA. Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999; 116(Suppl.1): 119S-126S
52. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002; 57:540-46
53. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-1128.
54. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-172
55. Song JK, Beaty DC: Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR*. 1996; 167:1510
56. Ayşe Tana Aslan, Deniz Doğru, Uğur Özçelik. Akut respiratuar distres sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:3,209-221
57. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-723.
58. Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS) *Thorax* 1998; 53: 292-294
59. Schuster DP The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz*. 1993;1: 478-88
60. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111: 769-778
61. Akkuş I, Gültekin F, Aköz M, Çağlayan O, Bahçeci S, Can UG, Ay M, Gürel A. Effect of moderate alcohol intake on lipid peroxidation in plasma, erythrocyte and leukocyte and on some antioxidant enzymes. *Clin Chim Acta*. 1997; 31:266,141-47

62. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V, Kastani D. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 360-368
63. Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, Sab JM, Langevin B, et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1222-1230
64. Gürsel G. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu. Ekim N, Türktas H (eds). *Göğüs Hastalıkları Acilleri*. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2000; 197-210
65. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709
66. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-165
67. Bernard GR, Lucht WD, Niedermeyer ME, Snapper JR, Oqletree ML, Brigham KL. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J Clin Invest* 1984; 73:1772-1784
68. Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999; 116 (Suppl.1): 74S-82S.
69. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 218-233
70. Ogura H, Cioffi WG, Offner PJ, Jordan BS, Johnson AA, Pruitt BA Jr. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model. *Surgery* 1994; 116: 313-321
71. Frank Isık. Clinical Science Ketorolac may control more than pain. *Clinical Science*. 2003; 105:549-50
72. Halliwell, B. : Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am JMed*. 91: 14-21, 1991

73. Serafini, M., Del Rio, D.: Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the tool?. *RedoxReport* 9 (3), 145-152.2004
74. Akkuş İ.: Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkeleri. *Mimoza Yayınları-Konya-38, sağlık dizisi (5),1995*
75. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;7:320-365.
76. Winston GW. Oxidants and Antioxidants in Aquatic Animals. *Comp BiochemX Physiol* 1991;100C:173-176
77. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; 91: 2S-13S
78. Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp* 2004; 71: 157-176
79. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002;296:2391-4
80. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem* 2000; 275:375. 24-32
81. Schoenberg MH, Poch B, Moch D, Marzinzig M, Marzinzig E, Mattfeldt T, Gruber H, Beger HG: Effect of acadesine treatment on postischemic damage to small intestine. *Am J Physiol* 269:H1752–H1759, 1995
82. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest* 2000;105:1095-108
83. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *JBiol.Chem*2001;276:41279-87

84. Castaldo, S. and Capasso, F.: Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73: S1-S6, 2002
85. Ghisalberti E. Propolis: a review, *Bee World* 1979; 60: 59-84
86. Sforcin, J.M.: Propolis and the immune system a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113: 1-14, 2007
87. Silici S, Kaftanoglu O. Antimicrobial analysis of propolis samples from different regions in Turkey. *Uludag Bee J* 2003;3:16-8
88. Ghisalberti EL, Jefferies PR, Lanteri R, Matison J. Constituents of propolis. *Experientia* 1978;34:157-8
89. Silici,S., Propolisin bazı antimikrobiyel ve farmakolojik aktiviteleri üzerine bir araştırma, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zootekni Anabilim dalı, Adana, 2003
90. Bankova,V., Marcucci, M., Castro, S., Propolis recent advances in chemistry and plant origin, *Apidologie*, 31, 3-15, 2000
91. Marcucci MC, Ferreres F, Bankova VS. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 2001;74(2):105–12
92. Burak M, Çimen Y. Flavonoidler ve antioksidan özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri*. 1999;19(5):296–304
93. Lairon D, Amiot MJ. Flavonoids in food and natural antioxidants in wine. *Curr Opin Lipidol* 1999;10(1):23–8
94. Guido RM, Jos BG, Ronald EM, Bast A. Peroxynitrite scavenging by flavonoids. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236(3):591–3
95. Takaisi-Kikuni NB, Schilcher H. Electron microscopic and microcalorimetric investigations of the possible mechanism of the antibacterial action of a defined propolis provenance. *Planta Med* 1994;60(3):222-7
96. Aga H, Shibuya T, Sugimoto T, Kurimoto M, Nakajima S. Isolation and identification of antimicrobial compounds in Brazilian Propolis. *Biosci Biotechnol Biochem* 1994;58(5):945-6
97. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* 2002;73(1):21-9

98. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, et al. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 2002;73(1):53-63.
99. Volpert R, Elster EF. Interactions of different extracts of propolis with leukocytes and leukocytic enzymes. *Arzneimittelforschung* 1996;46(1): 47-51
100. Wójcicki J, Samochowiec L, Kadlubowska D, Kownacka A. Study on the antioxidant properties of pollen extracts. *Arch Immunol Ther Exp* 1987;35(5):725-9
101. Mirzoeva OK, Calder PC. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;55(6):441-9
102. Wleklík M, Zahoska R, Luczak M. Interferon-inducing activity of flavonoids. *Acta Microbiol Pol* 1997;36(1-2):151-4
103. Orsolić N, Sver L, Terzić S, Tadić Z, Basić I. Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer* 2003;47(2):156-63
104. Krell R. Value-Added Products From Beekeeping. FAO Agricultural Services Bulletin No. 124. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome 1996
105. Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliyah M, Mizrachi Y. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs Exp Clin Res* 1997;23(2):89-96
106. Kumazawa S, Hamasaka T, Nakayama T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem* 2004;84(3):329-39
107. Scheller S, Wilczok T, Imielski S, et al. Free radical scavenging by ethanolic extract of propolis. *Int J Radiat Biol* 1990;57(3):461-5
108. Verma AK, Johnson JA, Gould MN. Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and N-nitrosomethylurea-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. *Cancer Res* 1998;48(20):5754-8
109. Deschner EE, Ruperto J, Wonk G. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis* 1991;12(7):1193-6

110. Scheller S, Ilewics L, Luciak M. Biological properties and clinical application of propolis. IX. Experimental observation on the influence of ethanol extract of propolis (EEP) on dental pulp regeneration. *Arzneimittelforschung* 1978;28(2):289-91
111. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 1995;26
112. Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T. Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 2001;56(6):579
113. Park, Y.K., Alencar, S.M., Aguiar, C.L.: Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50: 2502-2506, 2002
114. Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S.: Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy research*, 15: 561-571, 2001
115. Krishnan R., Bruce A., Jadwiga D., Cristi J., Patricia M., James A., Paul R. A rat model of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anest analg.* 2005; 1001:1482-89
116. Lindenfelser, L.A., (1967). Antimicrobial activity of propolis. *Am. Bee J.*, 107, 90-92
117. Yazkan R. Geç Dönem Travmatik Hemotoraks: Olgu Sunumu. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 6(1): 43-46
118. Gavelli G, Canini R, Bertaccini P, Battista G, Bna C, Fattori R. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur Radiology* 2002; 12: 1273-1294
119. Wanek S, Mayberry J. Blunt thoracic trauma: flail chest, pulmonary contusion, and blast injury. *Critical Care Clinics* 2004; 20: 71-81
120. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339: 466-469
121. Özdemir Ö. Pulmoner Ödem ve ARDS. Numanoğlu N. (editör). *Klinik Solunum sistemi ve hastalıkları*. 2.baskı, Ankara Antıp A.Ş 2001: 477-485
122. Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fern'andez-L'Opez, J., P'Erez-Alvarez, J.A.: Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science*, 9(73):R117-R124, 2008

123. Wang ND, Stevens MH, Doty DB, Hammond EH. Blunt chest trauma: an experimental model for heart and lung contusion. *J Trauma.*; 54 (4): 744-8, 2003
124. Irwin, Randy J. MD; Lerner, Megan R.; Bealer, John F. MD; Brackett, Daniel J.; Tuggle, David W. MD *Cardiopulmonary Physiology of Primary Blast Injury, J Trauma, Volume 43(4) pp 650-655, 1997*
125. Türüt H, Ciralik H, Kilinc M ve ark. Effect of early administration of dexamethasone, N-acetylcysteine and aprotinin on inflammatory and oxidant-antioxidant status after long contusion in rats. *Injury* 2009;40:521-527
126. Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during ARDS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Crit Care.*1997;12:4,177-82
127. Nakagawa M, Masahiro O, Ando N et al. Effects of ste-roids on the lung accumulation of neutrophil and mo-nocyte in rabbits with endotoxemia. *Chest* 1996;109:1339-45
128. Ischiropoulos H, al-Mehdi AB, Fisher AB. Reactive species in ischemic rat lung injury contribution of peroxynitrite. *Am J Physiol.* 1995; 269:158-64
129. Jasprica I, Mornar A, Debeljak Z, et al. In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 110: 548–54
130. Nakajima Y, Shimazawa M, Mishima S, et al. Water extract of propolis and its main constituents, caffeoilquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxidant actions. *Life Sciences* 2007; 80: 370–77
131. Kolankaya D, Selmanoglu G, Sorkun K, et al. Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats. *Food Chemistry* 2002; 78: 213-17
132. Kismet K, Sabuncuoglu MZ, Kilicoglu SS, et al. Effect of Propolis on Oxidative Stress and Histomorphology of Liver Tissue in Experimental Obstructive Jaundice. *Eur Surg Res* 2008; 41: 231-37.
133. Lu LC, Chen YW, Chou CC. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol* 2005;102(2):213-20

134. Cardile V, Panico A, Barbara G, Borrelli F, Russo A. Effect of propolis on human cartilage and chondrocytes. *Life Sci* 2003;73(8):1027-35
135. Ozturk F, Kurt E, Inan UU, Emiroglu L, Ilker SS. The effects of acetylcholine and propolis extract on corneal epithelial wound healing in rats. *Cornea*. 1999;18:466–471
136. Giulia DC, Mascolo N, Angelo AL, et al. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences* 1999; 65: 337-53
137. Parsons PE. Mediators and mechanisms of acute lung injury. *Clin Chest Med* 2000; 21: 467-476
138. Welty-Wolf KE, Carraway MS, Ortel TL, Piantadosi CA. Coagulation and inflammation in acute lung injury. *Thromb Haemost* 2002; 88: 17-25
139. Gabbianelli R, Falcioni G, et al. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats. *Nutrition Research* 2006; 26: 130– 37
140. Sabuncuoglu MZ, Kismet K, Kilicoglu SS, et al. Propolis reduces bacterial translocation and intestinal villus atrophy in experimental obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5226-31
141. Koltuksuz U, Ozen S, Uz E, et al. Protective effect of propolis on intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1458
142. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 112-119.
143. Warner DS, Sheng H, Batinic I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 207:3221-3231, 2004