

**KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL
AKCİĞER KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL
RAT MODELİNDE BUDESONİT VE İNTERLÖKİN 10 UN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Kubilay ÖCALAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Okan SOLAK

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2011

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

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KÜNT GÖĞÜS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL AKCİĞER
KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE
BUDESONİT VE İNTERLÖKİN 10 UN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Kubilay Öcalan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Okan Solak

AFYONKARAHİSAR 2011

TEŞEKKÜR

Hayatımın en büyük destekçileri ve bu günlere gelmemi sağlayan fedakâr, sevgili annem, babam, kardeşim ile eşime şükranlarımı sunmak ilk ve sonsuz görevimdir. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Cerrahisi kliniğindeki asistanlığım süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemi sağlayan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı hocalarım Doç. Dr. Okan Solak, Doç. Dr. Hıdır Esmey'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüsniye Dilek, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ahmet Kahraman, Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yusuf Yürümez hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın hayvan deneyleri ve laboratuvar incelemelerinde yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Ayhan Vurmaz ve Arş. Gör. H. Buğra Koca' ya teşekkür ederim.

Dr. Kubilay ÖCALAN

AFYONKARAHİSAR 2011

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

Tez başlığı : Künt göğüs travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda budesonit ve interlökin 10'un etkinliğinin araştırılması

Tezi hazırlayan : Araş. Gör. Dr. Kubilay ÖCALAN

Tez Savunma Tarihi : 08.04.20011

Tez Kabul Tarihi : 08.04.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Okan SOLAK

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

Başkan

DOÇ. DR. OKAN SOLAK

Üye

PROF. DR. MEHMET ÜNLÜ

Üye

PROF. DR. YÜKSEL ARIKAN

DEKAN

İÇİNDEKİLER

	sayfa
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2. Toraks travmasına bağlı patolojik değişiklikler.....	3
2.2 Akciğer kontüzyonu.....	4
2.2.1. Akciğer kontüzyonunda klinik.....	7
2.2.2. Akciğer kontüzyonunda radyoloji.....	8
2.2.3. Akciğer kontüzyonunda hüresel ve moleküler yanıt.....	9
2.2.4. Akciğer kontüzyonunda tedavi yaklaşımı.....	13
2.3 Malondialdehit.....	14
2.4. Glutasyon	14
2.5. TNF alfa.....	15
2.6. interlökin 10,.....	16
2.7. Budesonit	17
2.8. Akut akciğer hasarı komplikasyonları	18
2.8.1. Akut akciğer hasarı (acute lung injury- ALI).....	18
2.8.2. Epidemiyoloji.....	18
2.8.3. Fیزیopatoloji.....	19
2.8.4. Klinik.....	19
2.8.5. Tanı.....	20
2.8.6. Tedavi	20
2.9. Akut respratuvar distres sendromu.....	21
2.9.1. Epidemiyoloji.....	21
2.9.2. Fیزیopatoloji.....	22
2.9.3. Klinik.....	24
2.9.4. Tanı.....	25
2.9.5. Radyolojik bulgular.....	25
2.9.6. Tedavi.....	26

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
4.BULGULAR.....	39
4.1. SatO ₂ , PaO ₂ ve PaCO ₂ değerleri gruplar arası karşılaştırılması.....	39
4.2. Malondialdehit değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	41
4.3. TNF alfa değerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	42
4.4. Glutasyon değerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	43
4.5. Bronkoalveolar lavaj sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	44
4.6. Patoloji skoru gruplar arası karşılaştırılması.....	45
4.7. Yaş/kuru akciğer ağırlığı oranı gruplar arası karşılaştırılması.....	46
5.TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇ.....	54
7.ÖZET.....	57
8. SUMMARY.....	59
9.KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR DİZİNİ

SOR	: Serbest oksijen radikalleri
BT	: Toraks bilgisayarlı tomografi
ARDS	: Akut respratuvar distres sendromu
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
GSH	: Glutasyon
ALI	: Akut akciğer hasarı- acute lung injury
HE	: Hemotoksilen- Eozin
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
S	: Sham
K	: Kontrol
B	: Budesonit
IL	: İnterlökin

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ratların gruplar içinde dağılımı

Tablo 2. Gruplar arasında, SatO₂ , PaO₂, PaCO₂ değerleri

Tablo 3. Gruplar arasında MDA değerleri

Tablo 4. Gruplar arasında TNF alfa değerleri

Tablo 5. Gruplar arasında GSH değerleri

Tablo 6. Gruplar arasında BAL skorları

Tablo 7. Gruplar arasında akciğer patoloji skorlaması

Tablo 8. Gruplar arasında yağ/kuru akciğer akciğer ağırlıkları oranı

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Künt toraks travması için kullanılan düzenek

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

Resim 3. a: Travma sonrası bilateral yaygın akciğer kontüzyon alanları b:Travma uygulanmamış sham grubunda sağlıklı akciğer dokusu

Resim 4. Künt toraks travması sonrası bilateral yaygın akciğer kontüzyon alanları

Resim 5. Künt toraks travması sonrası 1. gün sonunda ölen olan ratta eksplorasyonda solda masif hemotoraks

Resim 6. Kontüzyon oluşturulan akciğerin mikroskopik görüntüsü

Resim 7. Skor 0 bronkoalveolar lavaj

Resim 8. Skor 1 bronkoalveolar lavaj

Resim 9. Skor 2 bronkoalveolar lavaj

ŐEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Alveolokapiller membran hasarı ve solunum yetmezliği

Şekil 2. NO'nun akciğer taravmasındaki rolü

Şekil 3. ARDS'de patofizyoloji

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Modern dünyada önemli sağlık problemlerinden biri olan travmalar özellikle genç nüfusta önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 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 (1).

Travma nedeniyle hospitalize edilen olguların 1/3'ünü ağır toraks travmalarının oluşturduğu ve ölümlerin %20-25'inin toraks travmalarına bağlı olduğu bildirilmektedir (2,3). Toraks travmaları gerek giderek artan trafik ve iş kazaları gerekse toplumsal ve bireysel şiddet olaylarıyla günümüzde de önemini korumaktadır (4,5).

Major toraks travmalarının %30-75'inde ortaya çıkan akciğer kontüzyonu mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bir yaralanmadır. Akciğer kontüzyonun masum bir yaralanma türü olmadığını unutmamak gerekir. Çünkü izole ağır bir kontüzyonda %11 olarak verilen mortalite ilave yaralanmaların varlığında %22'ye çıkmaktadır. İzole kontüzyonda akut respratuvar distres sendromu gelişme olasılığı %17 iken ilave yaralanmalarla %78'lere kadar çıkmaktadır (6). Travma sonrası oluşan akciğer kontüzyonu 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 inhale kortikosteroid budesonit ve anti inflamatuvar mediyatörlerden interlökin-10'un akciğer kontüzyonu üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KÜNT TORAKS TRAVMASI

Toraks travmaları hekimleri çok eski çağlardan beri ilgilendirmektedir. Eski Mısır'da M.Ö 1600 yıllarında yazılmış olan Edwin Smith papirusları göğüs yaralanmaları ile ilgili tarihteki ilk yazılı eserdir ve bu eser göğüs travması ile ilgili üç olgudan bahseder. Hipokrates ve Galen, künt ve penetran yaralanmalar ile ilgili tedaviler önermişlerdir. Hipokrates M.Ö 5. yüzyılda kot kırıklarına bağlı ortaya çıkan hemoptizileri tanımlamıştır. Hemoptizinin olmasının basit kot kırığından daha ciddi bir patoloji olduğunu, akciğer dokusunda da bir yaralanma olabileceğinin belirtisi olduğunu ifade etmiştir. onüçüncü yüzyılda Theodoric göğüs yaralanmalarının debride edilmesi ve kapatılmasını önerene kadar Galen' in penetran göğüs yaralarının bir yara lapası ile açık olarak pansumanı kabul görmekteydi. ondokuzuncu yüzyılda atılan önemli bir adım, göğüsün kapalı olarak drene edilmesidir. 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 (7). Eski Yunan' dan beri göğüsün travmatik yaralanmaları ölümle eşdeğer tutulmuş ve günümüzde bile tedavisi tartışma konusu olmaktan kurtulamamıştır (8).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Yaşamın ilk 4 dekatında 1. ölüm nedeni travmadır ve bu ölümlerin yaklaşık %20-25'i toraks travmalarına bağlıdır (7). Amerika Birleşik Devletlerinde travma 40 yaş ve üzerindekilerde kanser ve kalp hastalıklarından sonra 3. sıklıkla izlenen ölüm nedenidir (8,9,10). Bu ülkedeki 100.000 travmatik ölümün %35'inin nedeni göğüs travmasıdır (10,11). Hastaneye kabul edilen göğüs travmalarında mortalite oranı %4-12'dir. Bu oran ek bir organ sistemi

yaralanmışsa %12-15, multipl organ yaralanması varsa %30-35'e kadar yükselmektedir (8). Künt toraks travması ile birlikte bulunan yaralanmalar sıklık sırasına göre: Extremitte kırıkları (%54), kafa travması (%44), batin yaralanmaları (%21), pelvis kırıkları (%12) ve spinal yaralanmalar (%6)'dır (12).

Trafik kazası, düşme ve ezilme sonucu meydana gelen künt toraks travmaları penetre olan yaralanmalardan daha sıktır (10,11). Günümüzde en sık göğüs travması nedeni, giderek artan yüksek hızlı trafik kazaları olup, bunların %15'inde göğüs travmasının bulunduğu saptanmıştır (11). Ölümle sonuçlanan trafik kazalarının %50'sinde ciddi göğüs travmasının bulunduğu saptanmıştır (13,14).

Çocukluk çağı yaralanmalarının çoğu künt travmalar sonucu oluşur, bu künt travmalarının %10-30'unu toraks travmaları oluşturmaktadır. Çocuklarda toraks travmaları kafa travmalarından sonra ölüme en çok yol açan travma sebebidir. Diğer travmalarla birlikte toraks travması olması ölüm oranını 3-4 kat arttırmaktadır (15,16).

Arzulanan nitelikteki ilk yardımın tam yapılamadığı, kısa sürede etkin hasta transportunun sağlanamadığı ülkemizde, toraks travmasına bağlı ölümlerin hastane dışı ilk müdahale ve transportun hızlı ve uygun şartlarda sağlanması ile %30 oranında önlenilebileceği tahmin edilmektedir (6).

2.1.2. TORAKS TRAVMASINA BAĞLI PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Kosta fraktürleri
- Akciğer kontüzyonu
- Akciğerde parankimal laserasyon
- Akciğerde hematom
- Travmatik akciğer kisti
- Kostal kartilaj yaralanmaları

- Göğüs duvarında kontüzyon ve hematom
- Hemotoraks
- Pnomotoraks
- Cilt altı amfizemi
- Tansiyon pnomotoraks
- Klavikula fraktürleri
- Skapula fraktürleri
- Yelken göğüs
- Diyafragma yaralanmaları
- Travma sonrası göğüs duvarı deformitesi
- Travmatik asfiksi
- Trakeobronşial yaralanmalar
- Künt kalp ve büyük damar yaralanmaları
- Kardiak tamponad
- Özafagus yaralanması
- Sistemik hava embolisi

2.2. AKCİĞER KONTÜZYONU

Göğüs duvarı künt travmaya direnç gösterir ve absorbe ettiği kinetik enerjiyi akciğere iletir. Bunun sonucu olarak, alveollerde meydana gelen aşırı gerilme ve yırtılma, alveollerin bronşiolardan ayrılması, intraalveoler kanama, interstisyel ödem ve sonuçta meydana gelen alveolokapiller hasar akciğer kontüzyonu olarak tanımlanır. Toraks travması sonrası kosta fraktürlerinden sonra en sık görülen yaralanma şekli akciğer kontüzyonudur. Major göğüs travmaları sonrası %30-77 oranında görülür. Travmanın oluşmasındaki faktörler içinde araç içinde sıkışmalar önemli rol oynar, yüksekten düşme, göçük altında kalma, blast etkili yaralanmalar örnek olarak verilebilir. Kontüzyon, akciğerin göğüs duvarı, mediastinum ve diyafragma gibi temas bölgelerinde daha sık görülür ve bu patolojik bulgular bu bölgedeki kontüzyonlarda daha ağırdır. Akciğer kontüzyonundaki patolojik bulgular travmanın ağırlığına ve alveolokapiller hasarın dercesine bağlıdır.

Akciğer kontüzyonu izole yaralanma olmaktan çok, göğüs duvarı yaralanmaları, kafa ve uzun kemik kırıkları ile birlikte görülürler ve gözden kaçabilirler (6,7).

Göğüs travmaları klasik olarak künt, penetran ve blast olarak üçe ayrılırlar. Künt ve blast yaralanmalarda, penetran olanın aksine, göğüs içi organları dış ortamla ilişki halinde olmayıp yaralanma direkt ve indirekt etkilerle meydana gelmektedir. Direkt etki ile oluşan hasarın şiddeti, uygulanan kuvvetin yönü ve büyüklüğü, uygulama sahasının genişliği ve etki süresi ile ilişkilidir. İndirekt etki ise toraks içinde meydana gelen hasardan sorumlu olanıdır ve oluşan hasar kuvvetin akselerasyon-deselerasyonu, kompresyon-dekompresyonu, torsiyon ve makaslama mekanizmaları ile ilişkilidir (8).

Akciğer kontüzyonunun oluşum mekanizması hakkında üç görüş vardır. 1-) çarpan enerji dalgasının pozitif basınç 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 yüzeyindeki sıvı-gaz temas yüzeyine çarparak ortak yüzeyini ayırması (17).

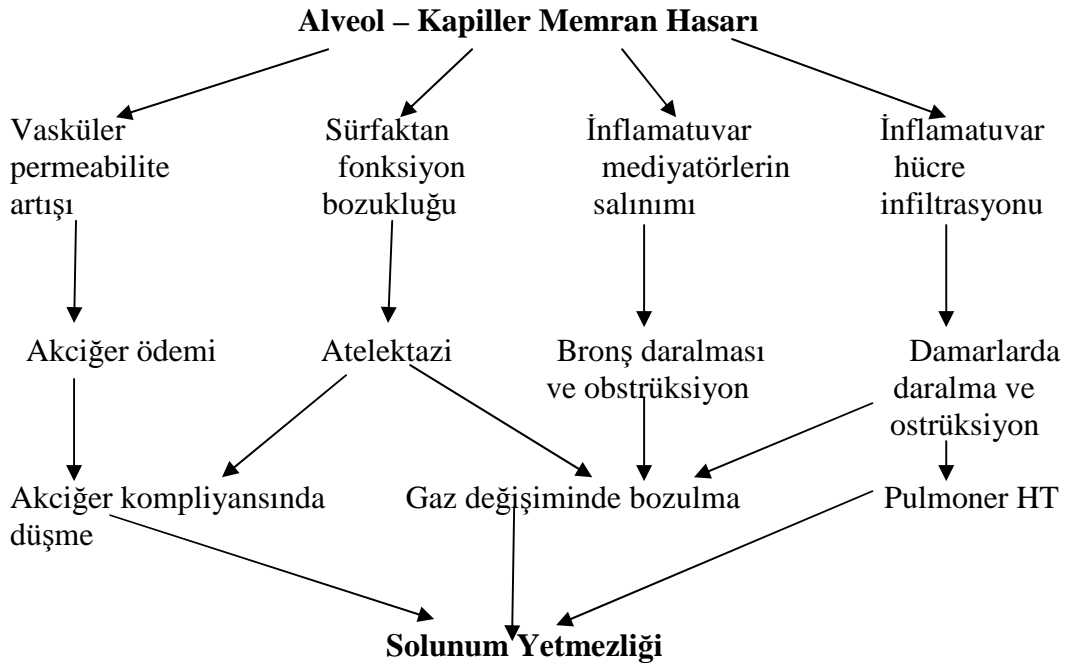
Wagner'in sınıflamasına göre akciğer kontüzyonu ile birlikte dört tip yaralanma vardır. Tip 1 yaralanmalar, en sık görülen tiptir. Genellikle 49 yaşının altındakilerde görülürler. Elastik göğüs duvarının sıkışması sonucu hava ile dolu akciğerlerin yırtılması ile oluşur. Tip 2 yaralanmalar, oldukça nadir görülürler ve genellikle genç hastalarda, göğüs duvarının alt bölgesinin sıkışması ile alt lobun omurga boyunca ani yer değiştirmesi sonucunda komşu akciğerde oluşur. Tip 3 yaralanmalar, kot kırıklarına yakın oluşan, küçük yırtılmalar şeklinde ortaya çıkan, ikinci sıklıkla rastlanan ve genellikle yaşlı hastalarda görülen yaralanmalardır. Tip 4 yaralanmalar ise göğüs duvarının ani sıkışması ile akciğerlerin ani yer değiştirmesi sonucu önceden mevcut plevral yapışıklıklara yakın yırtılmalardır. Çoğunlukla ameliyat sırasında ve postmortem görülürler (7,17).

Travmanın ilk anında merkezi bir kanama odağını takiben birkaç saat sonra kanamanın etrafında ödem oluşmaya başlar. İlk günün sonunda alveollerin normal yapısı tamamen bozularak yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Bu nedenle kontüzyona maruz kalmış akciğer parankiminin oksijenasyonu normal bölgelere göre daha bozulmuş durumdadır. Akciğer kontüzyonunda ortaya çıkan patolojik bulguların alveolokapiller duvardaki hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu fizyopatolojik bozulma sonucu parsiyel oksijen basıncı da ilk 24 saatte kötüleşir. Kontüzyona uğramamış bölgelerde de artmış mukus üretimi, bronş ağacının kan ve sıvı ile dolması nedeni ile gelişen atelektazi ve konsolidasyon da klinik tablonun ağırlaşmasına katkıda bulunur. Akciğer kompliyansı, sürfaktan içeriği ve kan akımı azalır. Pulmoner vasküler direnç ve alveoler – arteriyal oksijen farkı artar. Sonuçta akciğerdeki dolaşım bozulur, mikrosirküler şok meydana gelir. Tüm bu olaylar serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumuna neden olur. Buna bağlı olarak lipid peroksidasyonu ve membran hasarı gelişir (18).

Travmayı izleyerek kapiller permabilite hem sistemik hem de pulmoner olarak artar ve ödem gelişir. Künt toraks travması, kafa travması ile beraber olsun ya da olmasın, nörolojik bir yanıt ya da sistemik nöral boşalmaya neden olur. Bu durum periferik vasküler direnci arttırır. Kardiyak output artar. Bunlar endotel hücreleri üzerinde strese neden olan hasarlanma yapar. Sağ ve sol ejeksiyon fraksiyonu artar. Göğüs travması olmayan travma hastalarında bile sürfaktan düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Hipovolemik şok durumda ise mikrovasküler düzeyde trombositler ve lökositler pulmoner arter oklüzyonu yaparlar (17).

Yaralanma sırasında dokularda oluşan hipovolemi, arteriyal tromboz veya direkt arter hasarı yüzünden nekroz gelişebilir. Nekrozdaki kan akımının restorasyonu bu süreci tersine çevirebilir. Ancak reperfüzyon sırasında oksijen radikallerinin oluşması nedeni ile genellikle hasar ağırlaşır. Reperfüzyonun hemen ardından hücresel hasar görülmeye başlar. İskemiye bağlı hücresel hasar sonrası oluşan SOR, reperfüzyon sırasında hücreler için daha yüksek oranda toksik olmaktadır. (17,19).

Major toraks travması geçiren bütün hastalarda alveolokapiller gaz değişimi ve arter hipoksisi olur. Pulmoner kapiller basınç, vasküler basıncı aşarsa intrapulmoner şant gelişir (20). Buna bağlı olarak gaz değişim mekanizma bozukluğunun artması sonucunda hipoksemi daha belirgin hale gelir. Yaralanan alanda solunum yaklaşık %44 oranında azalır ve ciddi hipokseminin asıl sebebi bu mekanizmadır. Hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon gelişir. Gelişen vazokstriksiyon hasara uğramış akciğer alanı ile doğru orantılıdır. Yaralanmadan 24–48 saat sonra olaylara atelettazi ve inflamasyonunda katılmasıyla hipoksemi daha belirgin hale gelir (21).



Şekil 1. Alveolokapiller memran hasarı ve solunum yetmezliği

2.2.1. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA KLİNİK

Toraks travması solunum ve dolaşım gibi vital organ veya sistemlerin travması olması nedeni ile resütasyon gerektirecek bir durum olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıntılı muayene ve değerlendirme genellikle zordur ve zaman yoktur. İlk iş solunum yeterliliğinin tespiti olmalıdır. Solunum sayısı, dispne varlığı, hava yolu açıklığının olması, sekresyon kontrolü ve siyanoz hemen

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

Toraks travması sonrası akciğer kontüzyonu geçiren hastalarda genellikle dispne, taşikardi, hemoptizi ve hipotansiyon görülür. Fizik muayenede patolojik bulgu saptanmamakla beraber ciddi kontüzyonlarda inspratuvar raller ve azalmış solunum sesleri bulunabilir. Fizik muayenede solunum seslerinin alınmaması pnomotoraks ve hemotoraksı akla getirmelidir (7).

Akciğer kontüzyonu ciddiye alınması gereken bir yaralanma şeklidir. Akut akciğer hasarı künt toraks travmalarının %30-75' inde görülen çok yaygın klinik bir durumdur (22). Künt toraks travması geçiren hastalarda akut respratuvar distres sendromu (ARDS) görülebilmektedir. Künt toraks travması sonrası ARDS gelişen hastalarda akut akciğer hasarı mevcuttur. Ancak akut akciğer hasarı gelişen hastalarda ARDS görülmeyebilir. Pepe PE ve ark. çalışmasında akut akciğer hasarı nedeni ile takip edilen hastaların %38'inde ARDS geliştiği bildirilmiştir (23). İzole toraks yaralanmalarının %17'sinde ARDS görülür bu gruptaki ölüm oranı %11'dir, diğer sistem yaralanmalarının eklenmesi ile ARDS oranı %78'e ölüm oranı %25'e yükselir (7). Akciğer kontüzyonu ayrıca pulmoner emboli ve pnomoni için predispozan etken olmaktadır (6).

2.2.2. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA RADYOLOJİ

Travma hastasının klinik değerlendirilmesi ve hemodinamik olarak stabil hale geldikten sonra yapılan radyolojik incelemeler, hastaya yaklaşımda ve yapılacak tedaviye karar vermekte anahtar role sahiptir. 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, mediastinal organ yaralanması, akciğer parankimi, hava yolları, vasküler yaralanmalar göğüs duvarı ve diyafragma yaralanmalarını değerlendirmede oldukça faydalı olduğu görülmüştür. Ayrıca toraks BT'nin toraks yaralanmalarını saptamakta yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve akciğer kontüzyonu, pnomotoraks ve hemotoraksın saptanmasında X-ray grafiye üstün olduğu bildirilmiştir (24,25).

Akciğer kontüzyonu oluşan hastalarda, X-ray görüntüleme radyolojik bulgular ilk 4 saat içinde görünürler, ancak radyolojik bulguların görünmesi 24 saate kadar gecikebilir. Başlangıç lezyonu ilk gün içinde biraz ilerleyebilir. Tam rezolüsyon kontüzyonun büyüklüğüne göre birkaç gün ile birkaç hafta arasında oluşur. Lezyonda rezolüsyon gecikmesi hematoma, yırtılma ve enfeksiyon gibi komplikasyonların varlığını düşündürür. Lezyonlar ya yaygın ve iki taraflı yada yerel nodüler olurlar (26-29). Yama biçimindeki lezyonlar flu ve kenarları siliktir. Lezyonun çevresindeki kanın zamanla absorbe olması ile görüntü daha keskin kenarlı olur (26). Eğer travmadan sonraki 48 saat içinde akciğer kontüzyonu radyolojik olarak ilerliyorsa aspirasyon, bakteriyel pnomoni, akut respratuvar distres sendromu olasılıkları akla gelmelidir (17). Toraks travma hastalarında ilk seçilecek radyolojik inceleme X-ray grafidir. Bununla birlikte acil travma hastalarında genellikle yatarak alınan X-ray grafileri patolojilerin gösterilmesinde duyarlı olsalarda özgüllükleri oldukça düşüktür. Toraks BT'nin travma hastalarındaki akciğer patolojisi göstermekte %30-60 oranında daha üstün olduğu gösterilmiştir (24,30). X-ray grafi, eş zamanlı çekilen toraks BT ile karşılaştırıldığında olguların %60'ında akciğer kontüzyonunu göstermeyebilir. Toraks BT ile görünen akciğer kontüzyonu alanı X-ray grafide görülebilen alanın sıklıkla iki ile üç katı büyüklüğündedir (31,32).

2.2.3. AKCİĞER KONTÜZYONUNDADA HÜCRESEL VE MOLEKÜLER YANIT

İnflamasyonun ortaya çıkmasındaki en büyük etken yaralanma bölgesindeki vasküler yanıtıdır. Akut yaralanmadan hemen sonra kısa süren bir

vazokonstriksiyon ve ardından arteriyel vazodilatasyon oluşur. Bu da kapiller yatağa daha fazla kan gelerek konjesyona ve takiben vasküler permabilite artışına sebep olur. Lezyon bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, polimorf nüveli lökositlerin lezyon bölgesini birkaç saat içinde infiltre etmesi ile başlar ve travmanın ilk gününde en yüksek seviyeye ulaşır. Yapılan ışık ve elektron mikroskobu çalışmalarında 4. saatten önce kan damarları dışında çok az sayıda polimorf nüveli lökosit (PMNL) bulunurken, 4. saatte bunların damar içinde sayıca çok arttıkları ve damar duvarından çıkarak dokuya girmeye başladıkları görülmektedir. PMNL'ler granüler içeriklerini ortama salarak litik enzimlerin etkisi ile vasküler ve parankimal yaralanmayı daha da arttırabilmektedir. PMNL infiltrasyonu miktarı ile oluşan hemoraji miktarı korelasyon göstermektedir. Histamin, plazma proteazları, bradikinin, prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör, serbest oksijen radikalleri, serotonin gibi inflamasyon medyatörleri yaralanmış lezyon bölgesinde birikirler. İnflamatuvar hücreler için kemotaktik olan bu maddeler doku yaralanmasının hızla ilerlemesine neden olurlar (33). Vücutta savunma görevini gerçekleştiren koruyucu mekanizmalarda (lökositler gibi) doku hasarına yol açabilir. Bu hasar sonucu meydana gelen oksijen ürünleri, hücre membranındaki doymamış yağ asitlerini peroksidayona uğratmak suretiyle hücre hasarına yol açarlar (34).

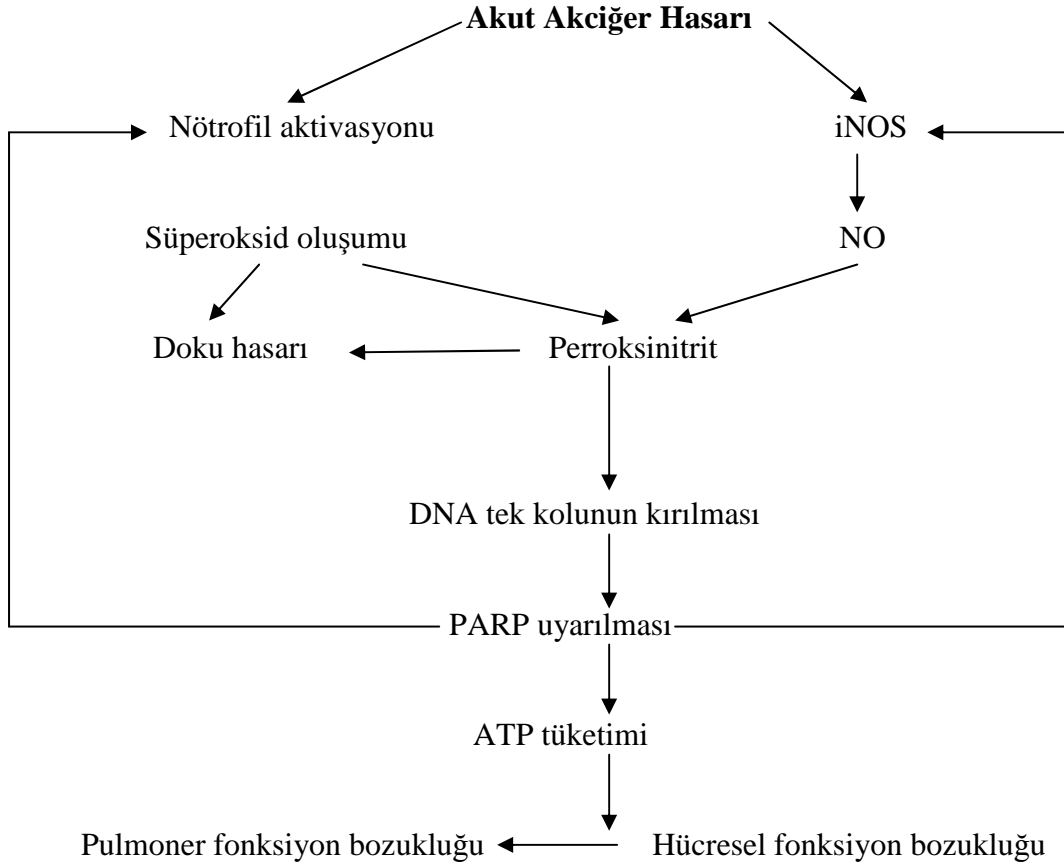
Travma sonrası hücre membranı altındaki fosfolipid tabaka ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu fosfolipidlerden, fosfolipaz – A2 enziminin aktivasyonu ile araşidonik asit oluşur. Araşidonik asit ile siklooksijenaz ve lipooksijenaz olmak üzere iki ana yoldan okside olur. Siklooksijenaz yolu ile prostoglandinler ve tromboksanlar, lipooksijenaz yoluyla lökotrienler ve hidroksieikozatetranoik asitler oluşur ki bunların hepsine birden eikonozoidler denir.

Eikonozoidler, araşidonik asidden köken alan siklik yağ asidi yapısındaki maddelerdir. Lenfositler dışındaki hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerden salınırlar, hücre içinde depolanmazlar, doku hasar gördüğünde hızlıca sentezlenirler. Böylece hasar gören dokularda vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, lökosit göçü ve yığılması ile karakterize inflamatuvar yanıtı

oluştururlar. İnflamatuvar yanıt abartılı ise oksidan – antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulabilir ve oksidanlar, inflamasyonun daha uzun ve şiddetli olmasına yol açabilir (35). Vücuttaki savunma mekanizmaları sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri genellikle dış yörüngelerinde serbest oksijen içerirler. Dış yörüngelerinden bir ve birden fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikallerde stabilite, çevredeki moleküllerden bir elektron kopararak elektron çifti oluşturmasıyla yani oksidasyonla sağlanır. Elektronu koparılmış olan bu molekül eşlenmemiş elektron içerdiğinden serbest radikale dönüşür ve böylece tek bir radikal varlığı bile elektron transfer zincir reaksiyonlarını başlatabilir. Başlayan bu reaksiyon membrandaki yağ asitleri tükeninceye kadar devam eder. Hücre membranının lipofilik yapısı araşidonik asid gibi poliansatüre yağ asitlerinden zengindir ve bu yağ asitlerinin düşük olan erime noktası hücre membranının akışkanlığından sorumludur. Oksidasyon, membran yağ asitlerinin erime noktasının yükselmesine böylece membran akışkanlığının azalmasına neden olur. Sonuç olarak membran, selektif geçirgenliğini kaybeder ve hücre yıkılır (34). Genellikle hücreler kendi ürettikleri radikallerin oluşturacağı hasara karşı katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon gibi endojen antioksidanlar tarafından korunurlar (36). Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/ veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (37). İskemik dokularda reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi için gerekli hücre içi mekanizmalar tam olarak aktif haldedir, ancak oksijen sunumu yetersiz olduğundan fonksiyonel değildirler. Reperfüzyon ve dokulara yeniden oksijen sunumu ile beraber büyük miktarda reaktif oksijen molekülleri üretilir, bu da doku hasarının artmasına neden olur. İnflamasyonda kallikrein – kinin sistemide aktif olmaktadır. Proteolitik enzimlerin birçoğu kininojenlere etki eder ve kinin oluşumuna neden olur. Kininler, kapiller permeabiliteyi artırarak doku ödemeine neden olurlar, ayrıca ağrı ve bronkokonstrüksiyonu da arttırırlar. Kininlerin en tanınanı olan bradikinin güçlü bir vazodilatördür (38).

Nitrik oksit (NO) inflamasyonda etkili olan diğer bir maddedir. NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin aktive olmasından sonra L – arjinin aminoasitinin,

terminal guanido nitrojen kısmının okside olması ile sentezlenir. NO sentezi sırasında kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, flavin adenin dinükleotit, tetrahidrobiopterin kullanılır. Endotelden sentezlenen NO damarın gevşemesi, platelet agregasyonu ve nötrofil agregasyonunu engelleyerek travma sonrası organlarda kan akımının sürdürülebilmesini sağlar (39). NOS ile sentezlenen yüksek konsantrasyondaki NO ise travmadaki doku hasarını artırır (40). Kısaca NO akut inflamatuvar olaylarda hem koruyucu hemde hasarlayıcı bir molekül olarak etki gösterebilir. NO'nun serbest oksijen radikalleri ile etkileşimi ve antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Ortamda oksijen varsa NO'den NO₂ ve iki elektronlu oksidanlar olan N₂O₃, N₂O₄ oluşur. Süperoksidi bağladığı için NO'nun serbest radikalleri temizleyen koruyucu bir faktör olduğu düşünülmektedir. süperoksit ile NO reaksiyonunun ürünü olan perroksinitrit ise güçlü ve yarılanma ömrü uzun olan bir antioksidandır, perroksinitritin parçalanması ile yüksek konsantrasyonlarda NO₂ oluşur (41). Bu reaktif, enzim fonksiyonları ve membran bütünlüğüne zarar verir. (Şekil 2)



2.2.4. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Akciğer kontüzyonu olan hastalar hızlı şekilde kötüleşebilir. Akciğer kontüzyonu geçiren hastalar ayrıntılı olarak monitörize edilmelidir. PaO₂ 60 mmHg'nin üzerinde olacak şekilde O₂ verilmelidir. Travma sonucu ağrı ve buna karşı metabolik yanıtlar hastanın genel durumunu kötüleştirebilir ve solunum fonksiyonlarını daha da bozabilir, bu yüzden analjezi sağlanmalıdır. Analjezi, interkostal, intravenöz veya epidural olarak uygulanabilir. Hava yollarını açık tutan ve atelektazi gelişimini önleyen sekresyon temizliği ve fizyoterapi desteği verilmelidir. Ciddi akciğer kontüzyonlarında mekanik ventilasyon ihtiyacı doğar. Bu durumda barotravma riskini en aza indirmek için 5-7 ml/ kg / dak gibi küçük tidal volümler uygulanmalıdır.

Hızlı volüm replasmanı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Sodyum içerikli sıvıların hızlı verilmesi ile kanama odakları etrafındaki ödemli alanların büyüdüğü gözlemlenmiştir. Bu gözleme inanan gruplar, hızlı sıvı replasmanının akciğer kontüzyonunu daha da kötüleştirdiğini iddia etmektedir. Aksine sıvı replasman miktarı ve hızı ile akciğer kontüzyonunun kötüleşmesi arasında bir ilişki olmadığına inananlar da vardır (17,18). Bu konu tam çözüme kavuşmamasına rağmen, kontüzyona uğrayan akciğerin, beyin dokusu gibi tuzlu solüsyonlarla aşırı yüklenmeye duyarlı olduğu bilinmektedir. Buna göre kristaloid sıvıların yanında kapiller permabilitenin azaltılması için onkotik basıncın desteklenmesi açısından kolloid sıvıların ve hemoglobinin 10 mg/dl' nin üzerinde tutulması için tam kan verilmesi, büyük volüm replasmanlarında pulmoner arter basıncının takibi için kateterizasyonunun ve idrar çıkışının sürdürülmesi gerekir. Proflaktik antibiyotik kullanımı önerilmemekle birlikte enfeksiyon belirtileri yakından izlenmeli ve bu durumda trakeal örneklemelerle uygun tedaviye başlanmalıdır.

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

2.3. MALONDİALDEHİT

Organizmada serbest radikal oluşturan olayların başlıcaları mitokondrial elektron transportu, heksos monofosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, doğal uyananlarla fagositik hücrelerin aktivasyonu ve kimyasal yıkım olaylarıdır. Serbest radikallerin hücre dışı etkileri hücreler arası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar (44). Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipid peroksidlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen malondialdehit (MDA) oksidatif hasarın sistemik dolaşımında düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstegesidir. Yaşlanma, koroner kalp hastalıkları ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkta lipid peroksidasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, doku reaksiyon hızının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. MDA, reaktif oksijen ürünlerinin seviyesinin tespitinde kullanılan önemli bir göstergedir. Plazma MDA konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanması sonucu oluşur. MDA, proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asidlere bağlanarak etkisini gösterir (45).

2.4. GLUTATYON

Glutatyon (GSH), glutamik asid, glisin ve sistein aminoasidlerinden oluşmaktadır. Doğadaki tüm yaşayan hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda

bulunan bu endojen antioksidanın birçok önemli fonksiyonel rolü olduğu defalarca incelenmiştir. Ksanabiyotikler, karsinojenler, serbest radikaller ve lipid perroksidler gibi birçok endojen ve eksojen maddelerin detoksifikasyonu, intraselüler indirgenme reaksiyonlarında, kataliz olaylarında, metabolizma ve aminoasidlerin transportunda, protein yapıların ve fonksiyonlarının korunması, protein sentezinin ve yıkımının düzenlenmesi, oksidatif zarara karşı koruma ve immün fonksiyonların korunması bu rollerden bazılarıdır. GSH'nın eritrositlerin normal hücre yapısının korunması ve hemoglobindeki demirin ferro durumda tutulması için gerekli olduğu ileri sürülmektedir (46).

GSH'nın ayrıca dokuları serbest radikallerin genotoksik etkilerine karşı koruduğu düşünülmüştür. GSH, GSH perroksidazlar, GSH disülfat redüktazlar ve yardımcı NADPH saptayıcı reaksiyonlar ile beraber hücredeki oksidatif stres ve serbest radikal hasarında savunmada anahtar rol oynar (46). GSH içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak hücreyi oksidatif hasardan korur, glutasyon perroksidaz enziminin kofaktörlüğünü yaparak hidrojen perroksidi metabolize eder (47). Yapılan çalışmalarda çeşitli stres faktörlerinin reaktif oksijen ürünleri oluşumunu hızlandırdığı ve lipid perroksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Reaktif oksijen ürünlerinin oluşturduğu oksidatif hasar oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidan stres ile GSH düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (47).

2.5. TNF ALFA

Travmaya maruz kalan hastalarda doku zedelenmesi, iskemi ve hemorajiye karşı akut fizyolojik bir yanıt olarak genellikle ilk saatlerden itibaren inflamatuvar olaylar ortaya çıkar. Sitokinler ve diğer endojen mediyatörlerin sentezini ve karmaşık bir etkileşimini içeren olaylar zinciri doğal iyileşme sürecini sağlamaya yöneliktir. İnflamatuvar yanıtın aşırı olması organizma aleyhinde olup, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve multipl organ disfonksiyonu sendromu ile sonuçlanabilir. Travmaya sekonder ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta primer rolü interlökin-1, interlökin -6 ve TNF alfa rol oynar (48).

TNF alfa, aktive olmuş makrofajlardan sentezlenir. TNF alfa salınımı endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel travma ve bazı inflamatuvar mediyatörler tarafından stimüle edilir. Nonspesifik iltihabi cevabı başlatan ajanlardan olan TNF alfa endotelyal aktivasyon olarak isimlendirilen bir grup değişikliğide stimüle eder. Bu değişiklikler, adezyon moleküllerinin artması, büyüme faktörü, NO ve trombosit artışı, nötrofil agregasyonu ve aktivasyonudur. TNF alfa ayrıca mezenkimal hücrelerde proteolitik enzim salınımını uyararak doku hasarına yol açar. Fibroblastlar üzerinde proliferasyon, kollajen sentezi, kolejenaz ve proteazların yıkımına yol açar (49,50).

2.6. İNTERLÖKİN 10

İnterlökin-10 (IL-10) insan immün yanıtında bulunan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. Kromozom 1 üzerindeki bir genden kodlanır. Primer olarak T lenfositleri, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve nötrofiller tarafından sentezlenen ve süpresif sitokin olan IL-10 konakçının gram negatif sepsiste organ yetmezliği ve ölümden korunmasında kritik bir rol oynar. IL-10 koruyucu aktivitesini IL-1 beta, TNF alfa, IL-8, interferon gama, IL-6 ve prostoglandin metabolitleri gibi inflamatuvar mediyatörleri inhibe ederek gösterir. IL-10, inflamatuvar cevabın önemli bir regülatörüdür. IL-10 birçok sistemik hastalıkta ve inflamatuvar durumlarda ölçülebilir. Otoimmün, malign, enfeksiyöz hastalıkları disregüle ettiği düşünülen önemli bir sitokindir (48,49).

IL-10'un hematopoietik hücre dizileri üzerine multipl biyolojik etkileri vardır. İnsanlarda B lenfositleri için büyüme ve diferansiye edici faktör olarak, fare modellerinde T lenfositleri için büyüme faktörü olarak etki gösterir. Bu özellikleri dışında immünosupresif etkileride belirlenmiştir. T helper-1 hücrelerinden IL-2 ve IFN gama yapımını, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu bloke eder. Ayrıca monosit ve makrofajlardan sitokin yapımını inhibe edebilir (50).

Primer tüberküloz, progresif primer tüberküloz ve miliyer tüberkülozda IL-10'nun konakçı direncinin temelini oluşturan makrofaj fonksiyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek hastalığın gelişiminde rolü olabileceği bildirilmiştir (48).

2.7. BUDESONİT

Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukortikoidlerin antiinflamatuvar etkileri yanında belirgin mineralokortikoid etkileride mevcuttur. Tedavide sakıncalar doğuran bu etki nedeni ile mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen hiç olan yeni sentetik glukortikoidler üretilmiştir. Bu sentetik glukortikoidlerden olan budesonit, bronşial astım, dermatolojik lezyonlar, rinit benzeri durumlarda sadece lokal olarak kullanılır.

Glukortikoidlerin eikozonoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden araşidonik asid oluşması basamağıdır. Bu basamağı katalize eden fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederler. Böylece bütün eikozonoidlerin (prostoglandinler, prostosiklinler, tromboksan, lökotrienlerin) ve bunların ara ürünlerinin oluşumunu azaltırlar.

Akut iltihabi olay oluşmasında, nötrofil, lökosit, monosit ve makrofajların iltihab alanında salınan kemotaktik faktörlerin etkisi altında oraya migrasyonu önemli yer oynar. İltihabi olay sırasında aktive edilen nötrofil lökositler ve diğer inflamatuvar hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce postkapiller venüllerin çeperlerine yapışmaları gerekir. Bunun için gerekli adezyon moleküllerinin sentezi glukortikoidler tarafından inhibe edilir.

Glukortikoidler, iltihap olaylarına eşlik eden akut faz reaktanlarının makrofaj, monositler ve endotel hücreleri tarafından sentezini inhibe ederler. Ayrıca iltihap yapıcı interlökinler IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferon gama, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, TNF alfa gibi sitokinlerin sentezi

ve salınmasını inhibe ederler ve bu etkiler ile iltihabi hücrelerin inflamatuvar alanda birikimini engellerler (51).

2.8. AKUT AKCİĞER HASARI KOMPLİKASYONLARI

2.8.1. AKUT AKCİĞER HASARI (ACUTE LUNG INJURY -ALI)

19. yüzyılın sonlarına doğru Dupuytren tarafından tanımlanan ALI künt toraks travmalı hastaların %50-60'ında oluşur (52,53). Travma, şiddetine göre akciğerde küçük zedelenmelerden ALI ve ARDS'ye kadar değişik sonuçlara yol açabilir.

ALI'de hücre içi veya hücre dışı ödem meydana gelebilir. Bunu sonucunda da alveolokapiller membran geçirgenliği bozulur ve oksijenlenme azalır. Böylece vital kapasite, tidal volüm, arteriyal oksijenlenme ve esneklik azalır. Buna ek olarak artan sekresyonlar bronşioilleri tıkar, hasarlı yada hasarsız bölgelerin kollapsına neden olur. Bunu sonucunda oluşan hipoksemi genellikle yaralanmadan 24-36 saat sonra belirginleşir.

ALI, hasar gören bölgede ödem, hemoraji, kanın intraselüler ve alveolar alanlara sızması ile karakterizedir. ALI sonucunda arteriovenöz şantlar artar, hipoksi ve solunum yetmezliği oluşur. Solunum yetmezliği, kanamanın ilerlemesi ve görüntüleme bulguları saatler içinde gelişir. Toraks duvarına ciddi baskı sonucunda (kemik kırığı olsun, ya da olmasın) ALI oluşur. Çocuklarda göğüs kafesi yumuşaktır ve dışarıdan uygulanan güçleri kolayca akciğerlere iletir. Bu nedenle çocukluk çağı travmaları kaburga kırığı olmaksızın ALI ile sonuçlanabilir ve çocuklarda saptanan kaburga kırıkları genellikle ciddi bir yaralanma belirtisi olarak kabul edilir.

2.8.2. EPİDEMİYOLOJİ

Künt toraks travmalı hastaların %50-60'ında ALI görülmektedir (52). ALI, tüm künt toraks travmalıların %30-75'inde görülen çok yaygın bir klinik

durumdur (22). Multitравmalı hastalarda sadece ALI' ye bağlı ölüm oranını tanımlamak zordur, ancak literatürde genellikle %10-25 arası değerler rapor edilmiştir. Yelken göğüs olan hastaların %75'inde ALI görülebilir ve bu durum mortalite ve morbiditenin yükselme sebebidir (21).

2.8.3. FİZYOPATOLOJİ

ALI'nin temel sebebi 2. dünya savaşından sonra tanımlandı ve Clemedson tarafından özetlendi (54).

ALI oluşumundaki üç temel sebep

- 1-) Spalling etkisi: Travma nedenine bağlı olarak alveolokapiller membran hasarı oluşur ve buna bağlı gaz değişimi bozulur. Bu olumsuz etki, derin şok dalgalarının okyanus yüzeyine ulaşması şeklinde olur.
- 2-) İntertial (hareketsizlik) etkisi: Çarpan dalganın yavaş etkisi ile alveollerin hasar görmesidir.
- 3-) İmplosion (patlama) etkisi: Alveoldeki aşırı gerilme ve yırtılmalar sonucu meydana gelir.

Tüm bu mekanizmaların etkisiyle, akciğerde etkilenen alanlarda bronşlarda daralma, mukus üretiminde artma, mukosilyer aktivitede azalma, sürfaktan üretiminde azalma olur. Bunu sonucundada solunum yetmezliği gelişebilir. Genellikle ALI'ye bağlı solunum problemleri 3-5 gün içinde düzelebilir, ancak geç dönemde kötüleşmelerde görülebilir. ALI sonrası akciğerin tam fonksiyone olmaması sonucunda, lokal inflamatuvar cevap, yaralanma ile ilişkili tüm vücudu etkileyen inflamatuvar cevap veya hastane kaynaklı pnomoni gelişimi görülebilir (55). ALI'li vakaların %50'sinden fazlasında akciğerde inflamasyon görülür (21).

2.8.4. KLİNİK

ALI'de görülen belirti ve bulgular dispne, hipoksemi, siyanoz, taşikardi, hemoptizi, solunum seslerinde azalma veya kaybolmayı içerir.

Hemoptizi, vakaların %50 sinden fazlasında görülür. Dispne ve hipoksi ise ancak geniş akciğer hasarında görülür. Ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması, intrapulmoner şantları artırır ve akciğer kompliyansını azaltır. Tüm bunların sonucunda bölgesel akciğer hasarı gelişir. Bölgesel akciğer hasarında klinikte, hipoksemi, hiperkapni ve solunum işinin artması şeklinde karşımıza çıkar. Fizik muayenede hastalarda takipne, ral, ronküs, vizing ve bazı vakalarda hemoptizi saptanır. Klinikte hipoksi ve ventilasyon bozukluğu 24-48 saat içinde belirgin hale gelir (56).

2.8.5. TANI

ALI tanımlamasında göz önüne alınan ölçüler şunlardır.

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

2.8.6. TEDAVİ

ALI'nin tedavisinde güncel yaklaşım destekleyici tedavi şeklindedir. ALI'de ciddi hipoksemi görülebilir. Bunu dışında herhangi bir problemi olmayan vakalar genellikle 48-72 saat içinde iyileşmeye başlar ve yaklaşık 1 hafta içinde iyileşme tamamlanır (57).

ALI tedavisinde sıvı tipi ve miktarı ile ilgili bir fikir birliği halen mevcut değildir. Ancak hastaya 0,5/kg/saat idrar çıkışı sağlayacak kadar sıvı verilmelidir. ALI'deki akciğer ödemi azaltmaya yönelik hastaya ne tür sıvı verileceğiyle ilgili iddali bir tedavi şekli henüz tespit edilememiştir (58).

ALI nedeniyle takip edilen hastalarda pnomoni gelişmemesi için nazotrakeal aspirasyon, solunum fizyoterapisi, ağrı kontrolü ve endikasyonu varsa ventilasyon

desteği önerilmektedir. Normal yollarla balgam çıkarabilen künt toraks travmalı hastalarda atelektazi en aza iner ve pnomoni gelişme riski azalır.

ALI nedeni ile takip edilen hastalarda verilen furosemid pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven drenajını azaltır böylece pulmoner kapiller hidrostatik bası düşer, pulmoner kapiller sıvı filtrasyonu azalır, intraselüler mesafedeki sıvı azalır. Tüm bunlara bağlı olarak akciğer görevini yapmaya başlar. Furosemidin tüm bu etkileri diüretik etkisinden bağımsız olarak gerçekleşir. Ayrıca diüretik etkisinde tablonun iyileşmesine destek verir (59,60).

2.9. AKUT RESPRATUVAR DİSTRES SENDROMU

ARDS ilk kez 1967 yılında tanımlanmıştır (61). 1994 yılında yayınlanan Amerika – Avrupa konsensus konferansı raporu ile ARDS'nin ALI'nin şiddetli formu olduğu kabul edilmiş ve tanı kriterleri belirlenmiştir. ARDS etyolojisi primer ve sekonder olarak ayrılır. Pulmoner (primer) nedenler arasında pnomoni, aspirasyon, akciğer kontüzyonu, toksik gaz inhalasyonu, boğulma yer alır. Extrapulmoner (sekonder) nedenler arasında sepsis, travma, multipl kırık, hipovolemik şok, kan transfüzyonu, akut pankreatit, uzun süren kardiyak operasyonlar, ilaç intoksikasyonları yer alır (62).

ARDS, ALI'nin en ileri safhasıdır. ALI'de akciğerlerde ekspiryum sonu hacimde azalma, intraselüler ödem, hava yolu basınçlarında artış ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemi mevcuttur. ARDS'de ise buna ek olarak sitokin, monosit – makrofaj, kompleman, koagülasyon – fibrinoliz sistemlerinin uyarılması ve nötrofil yığılmasında mevcuttur (63).

2.9.1. EPİDEMİYOLOJİ

ARDS ile ilgili farklı klinikler değişik oranlarda vakalar bildirmişlerdir. Reynolds ve ark. 1998'de yayınlanan çalışmalarında 4 yıl boyunca 5.000.000 kişide %0,03 - %0,052 arasında ARDS vakası bildirmişlerdir (64). ARDS sıklığı

1993-1995 yılları arasında 4634 hastayı kapsayan bir çalışmada %6,4 olarak bulunmuştur (65). Travma sonrası gelişen ARDS, sepsise bağlı gelişen ARDS'den sonra ikinci sıklıktadır, yapılan çalışmalarda %12-39 arası değerler rapor edilmiştir (63). Künt toraks travması sonrası ARDS gelişen bütün hastalarda ALI mevcuttur, ancak ALI gelişen hastalarda ARDS gelişmeyebilir. Yapılan bir çalışmada ALI nedeniyle takip edilen hastaların %38'inde ARDS geliştiği görülmüştür (23).

2.9.2. FİZYOPATOLOJİ

ARDS ilk tanımlanmasından bu yana yoğun bakımcıların üzerinde en fazla durduğu konu olmasına rağmen patogenezi ve patofizyolojisi tüm detayları ile tam olarak anlaşılamamıştır. ALI / ARDS histopatolojik olarak diffüz alveolar hasar ile karakterizedir (66,67). Ancak histopatolojik tablo bu temel özellik dışında progresif olarak değişiklik göstermekte ve net olarak birbirinden tam ayıramayacak üç fazdan geçmektedir bunlar, inflamatuvar veya eksudatif faz, proliferatif faz ve fibrotik faz. Histopatolojik değişiklikler akut akciğer hasarını başlatan nedene, nazokomiyal pnomoninin eklenip eklenmemesine, ventilatör tedavisi uygulanıyorsa onun potansiyel etkilerine göre değişiklikler gösterebilmektedir.

İnflamatuvar evre (Faz 1): Endo / epitelyal hasar, tip 1 alveolar hücre hasarı, kapiller konjesyon, interstisiyal / alveoler ödem, hemoraji, proteyin birikimi, sürfaktan kaybı, Atelektazi, hyalin membran oluşumu, inflamatuvar hücre göçü, artmış protein kaçağı görülür.

Proliferatif evre (Faz 2): 5-10. günlerde oluşur. Tip 2 hücre proliferasyonu, fibroblast göçü, interstisiyal kollajen oluşumu, artmış ölü boşluk, azalmış kompians, artmış pulmoner vasküler rezistans görülür.

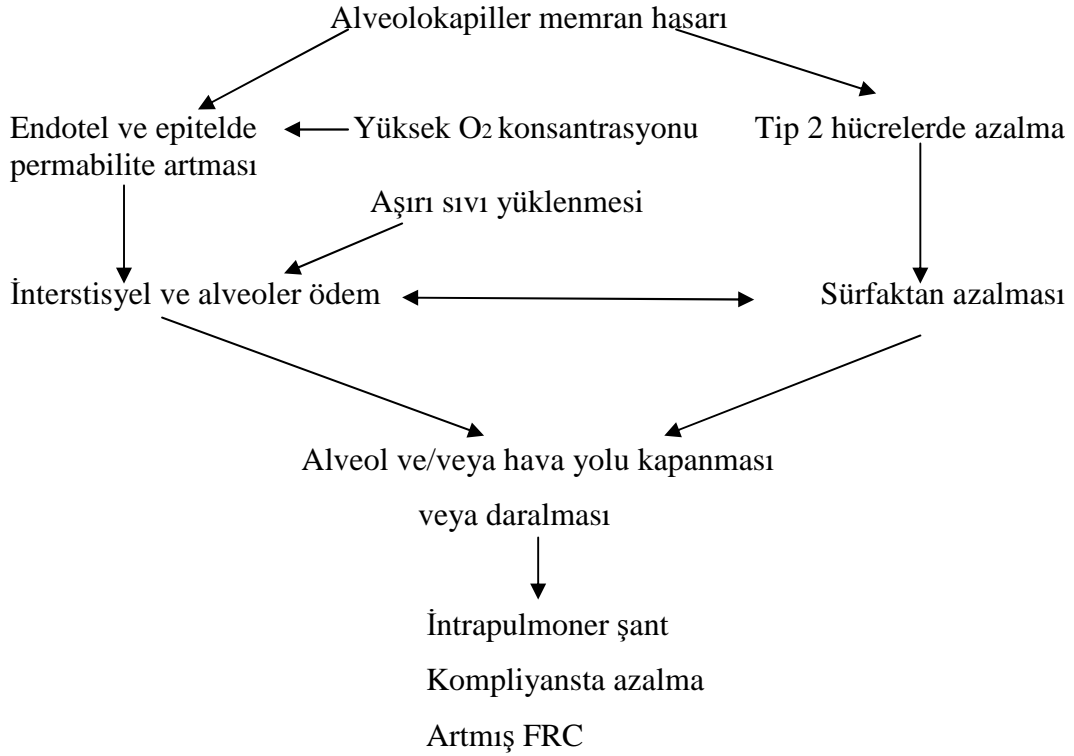
Fibrotik evre (Faz 3): 10-14. günlerde oluşur. Akciğer destrüksiyonu, amfizematöz değişiklikler, fibrozis, pulmoner vasküler daralma, kronik akciğer hastalığı olarak çıkar (62).

ARDS'de inflamatuvar yanıt, dolayısıyla endotelial / epitelial hasar oluşumundaki ana faktör nötrofillerdir. İnflamasyonun başlamasıyla birlikte nötrofil yapımı artar, inflamasyon bölgelerinde ve akciğerlerde nötrofil birikimi başlar. Makrofajlardan salınan mediatörler ve aktive olan kompleman sisteminde nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisini stimüle eder (68).

ARDS'li hastalarda erken dönemde bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofiller ve nötrofil ürünlerinin belirgin birikimi tespit edilir (62,68,69). Hayvan modellerinde akciğere nötrofil akımının önlenmesi her zaman olmasa da akciğer hasarının azalmasını sağlayabilmektedir. İnflamatuvar süreçte ayrıca makrofajlar, monositler, trombositlerde aktive olarak yer alırlar. Trombositler salgıladıkları mediatörler vasıtasıyla endotel hasarının artmasına neden olurlar (68).

ARDS'de rol oynayan sitokinlerden en erken salınanı TNF alfa ve IL-1'dir. TNF alfa monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından yapılır. Nötrofillerden proteazların ve oksijen radikallerinin salınımını artırır. Kapiller endotel üzerine direkt etkileri ile permabiliteyi artırır, hipotalamik etkisi ile vücut ısısını artırır. IL-1 monosit, makrofaj ve epitel hücrelerinde yapılır. Proinflamatuvar yanıtı tetikler, nötrofil aktivasyonunu ve endotelle ilişkisini artırır (70). Proinflamatuvar süreçte doku hasarının oluşumunda serbest radikallerde önemli rol oynarlar. DNA, protein ve lipid peroksidasyonuna yol açarlar. ARDS'li hastalarda antioksidan düzeyleri azalmıştır (69,71).

ARDS patofizyolojisinde özetle gaz değişim yüzeyinde diffüz hasar, artmış vasküler permabilite, pulmoner ödem mevcuttur. Patolojik olarak interstisyel boşlukta sıvı, hyalin membran ve sürfaktan kaybına bağlı alveolar kollaps gözlenir (66,67).



Şekil 3. ARDS de patofizyoloji

2.9.3. KLİNİK

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. Okültasyonda ral ya da vizing duyulabilir.

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

ARDS'de düzelmeler farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı hastalarda bir yılda düzelmeye 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 altı ayda gözlenir. Hem çocukluk hemde erişkin yaş grubunda hastaların %40'ından fazlasında tam iyileşme görülmektedir.

Erişkinlerde en sık kalıcı semptom efor dispnesidir. Öksürük, balgam ve hırıltılı solunumda görülebilmektedir. Genellikle ARDS'nin akut dönemdeki kalıcı alveolar kapiller yüzey kaybı nedeni ile akciğer difüzyon kapasitesi azalır. Daha seyrek olmakla beraber hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu hiperaktiviteside görülebilir. Egzersiz sırasında gelişen hipoksemi iyileşme döneminde görülebilir. İstirahat hipoksemisi seyrekdir. Azalmış akciğer hacimleri iyileşme süreci ile beraber artar. Akciğer hacimlerinde saptanan hafif düşüklükler, minimal kalıcı restriktif anomalileri düşündürmelidir (35).

2.9.4. TANI

ARDS tanımlanmasında göz önüne alınan ölçütler şunlardır.

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

2.9.5. RADYOLOJİK BULGULAR

X-ray grafi ARDS'nin erken dönemlerinde normal olabilir. Hastalığın hızlı seyri nedeniyle ilk 12-24 saat içinde bilateral puslu simetrik homojen opasiteler hava bronkogramları ile beraber görülebilir. Bu görünüm, proteinöz ve hemorajik ödem sıvısının alveol girişini yansıtır. Heterojen rediküler opasitelerde ortaya çıkabilir. Pulmoner damarların keskin sınırlarını kaybettiği görülebilir. Kardiojenik pulmoner ödemden farklı olarak, ARDS'de görülen pulmoner ödemde kardiyomegali veya plevral efüzyon genellikle görülmemektedir.

Bilgisayarlı tomografide, akciğerlerde yaygın yama tarzında lobar veya bölgesel infiltrasyonlar gözlenmiştir. Akciğer dokusunda büyük ve küçük kistlerin oluşturduğu İsviçre peyniri görünümü saptanabilir ve bu hastalarda ölüm oranı çok daha yüksek bulunmuştur. Erken dönemlerde opasiteler ve periferde dağılmış homojen konsolidasyonlar görülür. Akciğer ödeminde doku ağırlığı artar bunun sonucunda üst loblardan alt loblara doğru kompresyon meydana gelir. Genellikle üst loblarda iyi havalanmış akciğer alanları görülürken alt loblarda pasif kollapsa bağlı opak alanlar ve atelektaziler gözlenir. Hastaların yüzüstü pozisyona döndürülmesiyle opaklaşmada bir miktar geriye dönüş gözlenmiştir. İntestisyel ödemi gösteren heterojen opasiteler ve bül yapılarında görülebilmektedir (35).

2.9.6. TEDAVİ

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

Sıvı tedavisi yapılırken intravasküler hacmi, yeterli kardiyak output ve arteriyel basıncı sağlayacak düzeyde tutmak amaçlanmalıdır. Tedavi sırasında pulmoner ödemin artmamasına dikkat edilmelidir. Retrospektif çalışmalarda verilen sıvının düşük miktarda tutulmasının daha iyi doku oksijenizasyonu sağladığı ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (35). Fazla sıvı vermekten sakınmalı ve gerekirse diüretiklerde tedaviye eklenmelidir. Fazla sıvıyı atmak ve inflamatuvar maddeleri vücuttan uzaklaştırmak için hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon uygulanabilir (72). Hızlı sıvı infüzyonu, hasarlı doku yanındaki sağlıklı akciğer dokusuna zarar verebilir (73). Furosemid, doğrudan pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven direncini azaltır ve akciğer fonksiyonunu daha iyi yapar. Bu etkiler furosemidin diüretik etkisinden bağımsızdır (60). Hastaya sıvı yüklenmesini engelleyecek ancak doku dolaşım bozukluğu yapmayacak en düşük volüm verilmelidir. Böylece akciğer kapiller

basıncı azaltılıp zedelenmiş olan alveolokapiller memrandan sıvı kaçıışı önlenebilecektir.

Künt toraks travması sonrası görülen ARDS'de gelişen pnomoni uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. ARDS'nin başlangıcı inflamasyon olduğu için akciğerdeki inflamasyon ve fibrozise yönelik tedavi uygulanmalıdır (74).

ARDS tedavisinde sürfaktan, kortikosteroidler, anti-IL-8, pentoksifilin, alveolar ödem çözücüler (beta-2 agonistler), alveol epitel bariyer onarıcıları (keratosit growth faktör, hepatosit growth faktör), prostaglandin agonist ve inhibitörleri (ketokanazol, tromboksan inhibitörleri v.b), inhale pulmoner vazodilatörler (PGE-1 ve PGE-2 gibi), immünoterapi, hidralazin, siklooksijenaz inhibitörleri, nitroprussid, NO, antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, vitamin A, prosistein, N asetil sistein, ürik asid, glutasyon, antiproteazlar v.s) denenmektedir (75). Gerektiğinde yeterli mekanik ventilatör desteği ve yoğun akciğer temizliği pnomoniyi önlemek için kullanılmalıdır. Bunların dışında hastalarda, solunum fizyoterapisi, hava yolunun daima açık tutulması ve ağrı kontrolü sağlanmalıdır.

Enteral beslenmeye erken başlanmalıdır. Böylece hem bağırsaklardaki villus atrofi önlenir hemde bakteri ve toksik maddelerin geçişi azaltılır. ALI/ARDS'de bağışıklık sistemi baskılandığından hastalara bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir ki, bu antioksidanlar, glutamin, vitamin A, vitamin C, arginin, beta-karoten, nükleotitler, selenyum ve taurin gibi öğeleri içermektedir (76).

III. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Denepleri Etik Kurulundan (AKÜHADYEK) onay alındı (15/04/2008,B.30.2.AKÜ.0.8Z.00.00/181). 55 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneş Hayvanları laboratuvarından temin edildi. Ratlar deneş 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. Deneşden 12 saat önce, su hariç beslenmeleri durduruldu. Tüm ratların bakımı, Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneğı tarafından biçimlendirilen Deneş Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından hazırlanıp Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan, Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı için Kılavuz'una (NIH basım no.85-23, 1985 revize edildi) uygun olarak yapıldı. Her grupta 5 rat olmak üzere randomize olarak gruplar oluşturuldu. (Tablo 1) Gruplar;

Grup 1; Sham (n=5): Künt toraks travması uygulanmayan, budesonit ve IL-10 verilmeyen sham grubu.

Grup 2; Kontrol (n=20): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan, budesonit ve IL-10 verilmeyen kontrol grubu. 0, 1, 2, 3. gün olarak dörder grup oluşturuldu.

Grup 3; Budesonit (n=15): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan ve yalnızca budesonit verilen grup. 1, 2, 3. gün olarak üçer grup oluşturuldu.

Grup 4; IL-10 (n=15): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan ve yalnızca IL-10 verilen grup. 1, 2, 3. gün olarak üçer grup oluşturuldu.

Ratlara intraperitoneal 2 µg/ kg olacak şekilde (78), travmadan 30 dak önce, travmanın 1. ve 2. gününde IL-10 uygulandı. İn hale kortikosteroid olan budesonit (Miflonide, Novartis, İsviçre), oral yolla uygulamak amacı ile karışım içine 5 mg/10ml/kg budesonit olacak şekilde sodyum klorid (8.5 mg/ml), EDTA

(0.1mg/ml), kuru sitrik asid (0.15/ml), sodyum sitrat (0.5mg/ml), polisorbitat 80 (0.2mg/ml) ve Milli-Q water ile homojenize edildi. Ratlara orogastrik lavaj ile 1 mg/kg olacak şekilde (77), travmadan 30 dak önce, travmanın 1. ve 2. gününde uygulandı.

Gruplar:	Sham (n)	Kontrol (n)	Budesonit (n)	İnterlökin (n)	Toplam (n)
0. gün	5	5	0	0	10
1. gün	0	5	5	5	15
2. gün	0	5	5	5	15
3. gün	0	5	5	5	15

Tablo 1. Ratların gruplar içinde dağılımı

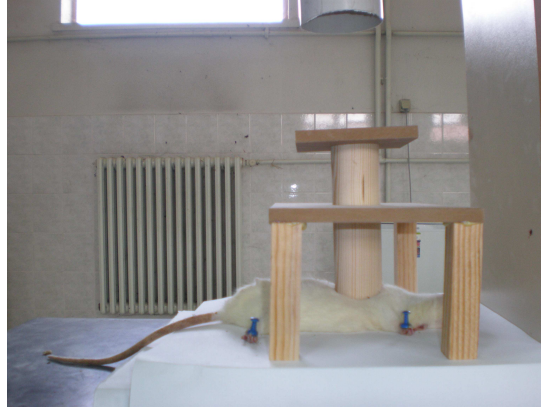
3.1. ANESTEZİ VE UYGULAMA

Cerrahi işlemden 12 saat önce ratlar aç bırakıldı. Grup 3'e künt toraks travması uygulanmadan 30 dakika önce, travma sonrası 1. ve 2. gün 0,5 mg/ml budesonit içeren karışımdan orogastrik olarak verildi (77). Grup 4'e künt toraks travması uygulanmadan 30 dakika önce, travma sonrası 1. ve 2. gün intraperitoneal 2 µg/ kg IL-10 verildi (78). 40 mg/kg intramüskuler (İM) sodyum thiopental (pentothal sodium, Abbot, USA) ile anestezi sağlanan ratlar ekstremitelerinden künt toraks travması uygulanacak düzeneğe bağlandı. Çarpma kuvvetini izole şekilde toraks duvarına ileten pistonda sternum ve kalbi koruyacak şekilde boşluk oluşturuldu. Ratlara (150-200 gr vücut ağırlığına sahip) sham grubu hariç 1,45 jolue kuvvet ile künt toraks travması uygulandı (79). 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 kontrol grubu ve sham grubunda 5'er rattan, anestezi altında iken intrakardiak 2cc kan alındı, alınan kanda, PaO₂, SatO₂, PCO₂, oksidatif stres parametrelerinden glutatyon, TNF alfa, malondialdehit düzeylerinin tespiti amaçlandı. Median sternotomi ile ratların göğüs boşluğu açıldı. Trakeadan kesilerek her iki akciğer toraks boşluğundan çıkarıldı. Trakea

yoluyla akciğerlere 2 cc izotonik (% 0,9 NaCL) mayi verilerek bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı. Serum fizyolojik ile akciğer yüzeyi yıkanarak temizlendi. Sol akciğer histopatolojik inceleme amaçlı ayrıldı ve % 10' luk formaldehite konuldu. Sağ akciğer yaş – kuru akciğer ağırlığı oranı tespiti için ayrıldı. 1. gün budesonit grubunda 2 adet rat ölümü görüldü. Bunun üzerine budesonit grubu 1. gün 5, 2. ve 3. günler 4 rat olacak şekilde gruplara ayrıldı. 1. gün 2. ve 3. gruba, 2. gün 3. gruba 1mg/kg olacak şekilde budesonit içeren karışımdan orogastrik verildi. Budesonit grubunda 1. gün 5, 2. ve 3. günler 4 rata anestezi sağlanarak, travma sonrası kontrol ve sham grubuna yapılan işlemler uygulandı. 1. gün IL-10 grubunda 2 adet rat ölümü görüldü. Bunun üzerine IL-10 grubu 1. gün 5 rat, 2. ve 3. günler 4 rat olacak şekilde gruplara ayrıldı. 1. gün 2. ve 3. gruba, 2. gün 3. gruba 2 µg/ kg IL-10 intraperitoneal olarak verildi. IL-10 grubunda 1. gün 5 rat, 2. ve 3. günler 4 rata anestezi sağlanarak, travma sonrası kontrol ve sham grubuna yapılan işlemler uygulandı. Travma sonrası kontrol grubunda 1 adet rat ölümü görüldü. Bunun üzerine kontrol grubu, 1. gün 5 rat, 2. gün 5 rat ve 3. gün 4 rat olacak şekilde gruplandı. Kontrol grubundan 1. ve 2. günler 5'er rata, 3. gün 4 rata, anestezi altında, travma sonrası kontrol ve sham grubuna yapılan işlemler uygulandı. Explorasyonda ratlarda ölüm nedenlerinin pnomotoraks, hemotoraks ve kardiak tamponata bağlı olduğu tespit edildi.



Resim 1. Künt toraks travması için kullanılan düzenek



Resim 2. Travma kuvvetini toraksa ileten piston ile ağırlığın batın, kafa ve kalp travmasını oluşturmasını engelleyen sehpa düzeneği

3.2 PLAZMA-ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Kan numuneleri EDTA-K3 antikoagulan içeren tüplere alındı ve 3000 rpm 'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan plazma ependorf tüplerine alınıp analiz edilinceye kadar -80°C 'de saklandı. Ardından eritrositler % 0,9' luk NaCl solusyonu ile 3 defa yıkandı. Her yıkama sonrası 3000 rpm' de 10'ar dakika santrifüj edildi. Her santrifüj sonrası süpernatant aspire edilerek atıldı. Hazırlanan eritrosit paketi ependorf tüplerine alınıp analiz edilinceye kadar -80°C 'de saklandı. Plazmadan TNF- α ve MDA düzeyleri çalışıldı. Eritrositlerden hemolizat hemoglobin tayini yapıldı ve GSH seviyesi ölçüldü. Sonuçlar U/g Hb olarak verildi.

Hemolizat Hemoglobin Tayini:

Prensip: Drapkin çözeltisinde bulunan ferrisiyanür Hb' deki +2 değerlikli demiri (ferro= Fe^{2+}) +3 değerlikli demire (Ferrik= Fe^{3+}) çevirerek methemoglobine dönüştürür. Sonra potasyum siyanür ile birleşerek stabil bir molekül olan siyanmethemoglobin meydana gelir. Siyanmethemoglobinin 540 nm' de ölçülen absorbansı hemoglobin ile doğru orantılıdır (80).

Drapkin Reaktifi:

Sodyum bikarbonat (NaHCO₃) %1, potasyum ferrisiyanür (K₃Fe(CN)₆) %0,2, potasyum siyanür (KCN) %0.05, 200 ml distile su ve 1000 ml distile su ile karıştırılarak elde edildi.

Prosedür

Hazırlanan hemolizattan 10 µl bir tüpe alındı. Üzerine drapkin reaktifinden 3 ml eklendi ve tüpler iyice çalkalanıp 15 dakika oda ısısında bekletildi. Standart olarak kontrol kanı, kör olarak drapkin çözeltisi kullanılarak tüm örnekler 540 nm dalga boyunda ölçüldü.

3.3. ÇALIŞMADA BAKILAN OKSİDAN-ANTIOKSİDAN PARAMETRELER

2.3.1. MDA

2.3.2. Rat TNF- alfa

2.3.3. GSH

3.3.1.MDA

Numune hazırlığı: 100 µl plazma ile 500 µl presipitasyon reaktifi alınıp 10 saniye karıştırılarak 13000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. 500 µl süpernatant alınıp 100µl derivatizasyon reaktifi ilave edildi ve 95 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası soğutularak 500 µl nötralizasyon buffer ilave edildi. Ve Agilent 1100 series HPLC cihazında uygun kolon kullanılarak çalışıldı.

Reaktifler: Chromsystems marka ticari kitler ve kolon kullanıldı. (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH Heimbürgerstrasse 3 81243 München Germany)

3.3.2. RAT TNF - ALFA

Rat TNF-α ölçümü için Biosource marka Rat TNF-α ticari ELİSA kiti kullanıldı. (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA 92008.USA). Absorbans

okuması Trinity Biotech Captia Reader cihazında yapıldı. (Trinity Biotech PLC, Bray CO. Wicklow, IRELAND).

3.3.3 GSH

Agilent 1100 series HPLC ve floresans HPLC ile çalışıldı, Eppendorf'la önceden hazırlanan eritrosit paketinden 10 µl alınarak çalışıldı. Buna ek olarak 150 µl internal standart eklendi.

Reaktifler: Chromsystems marka ticari kitler ve kolon kullanıldı. (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH Heimbürgerstrasse 381243 München Germany)

3.4. AKCİĞER DOKU ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Histopatolojik inceleme için doku örnekleri % 10' luk formaldehitde 24 saat fikse edildi. Örneklerin tümü doku takip cihazında (Shandon Patcenter) rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklardan mikrotom (Leica Rotary) ile her doku örneği için seri kesitler hazırlanarak, Hemotoksilen-Eozin boyası ile boyandı. Hazırlanan preparatlar gruplara kör olan tek bir patolog tarafından, ışık mikroskopunda (Nikon UFX-IIA, Japan) akciğer dokusu interstisyum ve alveollerdeki iltihabi hücreleri incelendi.

Tossiopoulos ve ark. (81) kullandıkları skorlama sistemi modifiye edilerek akciğerlerde oluşan hasarın miktarı saptandı.

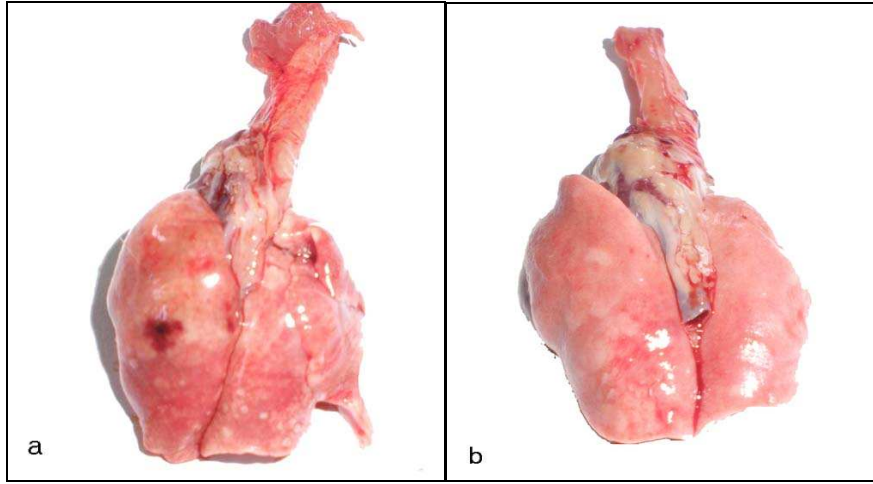
0 puan= Değişiklik yok (Skor 0)

1 puan= Fokal, hafif değişiklikler (Skor 1)

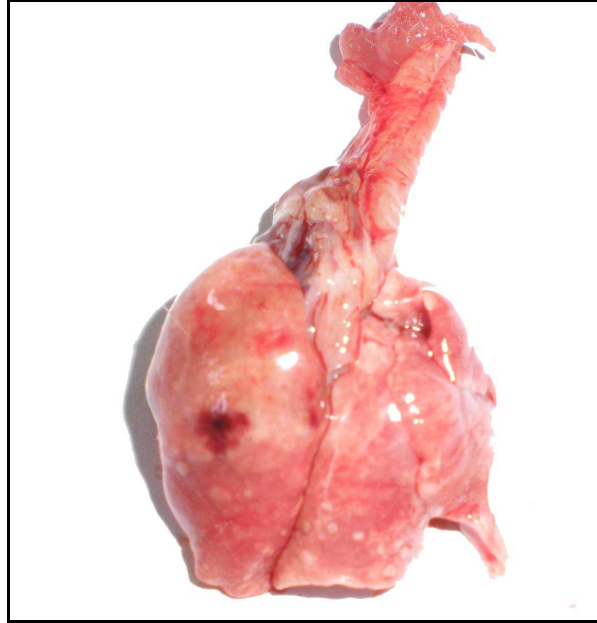
2 puan= Multifokal orta dereceli değişiklikler (Skor 2)

3 puan= Multifokal belirgin değişiklikler (Skor 3)

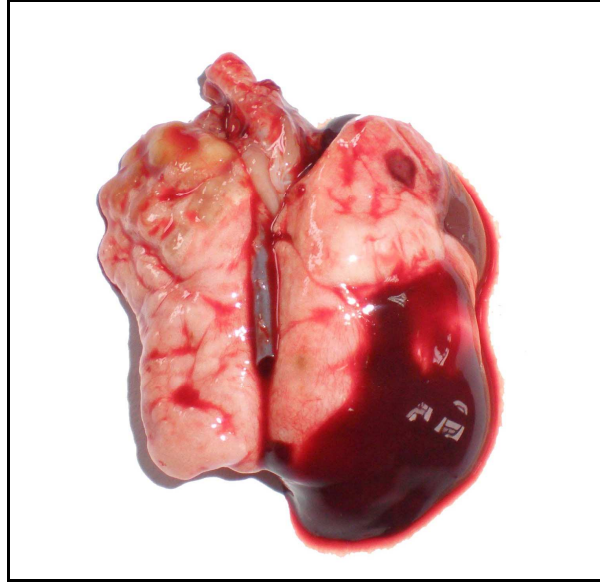
4 puan= Yaygın belirgin değişiklikler (Skor 4) olarak değerlendirildi.



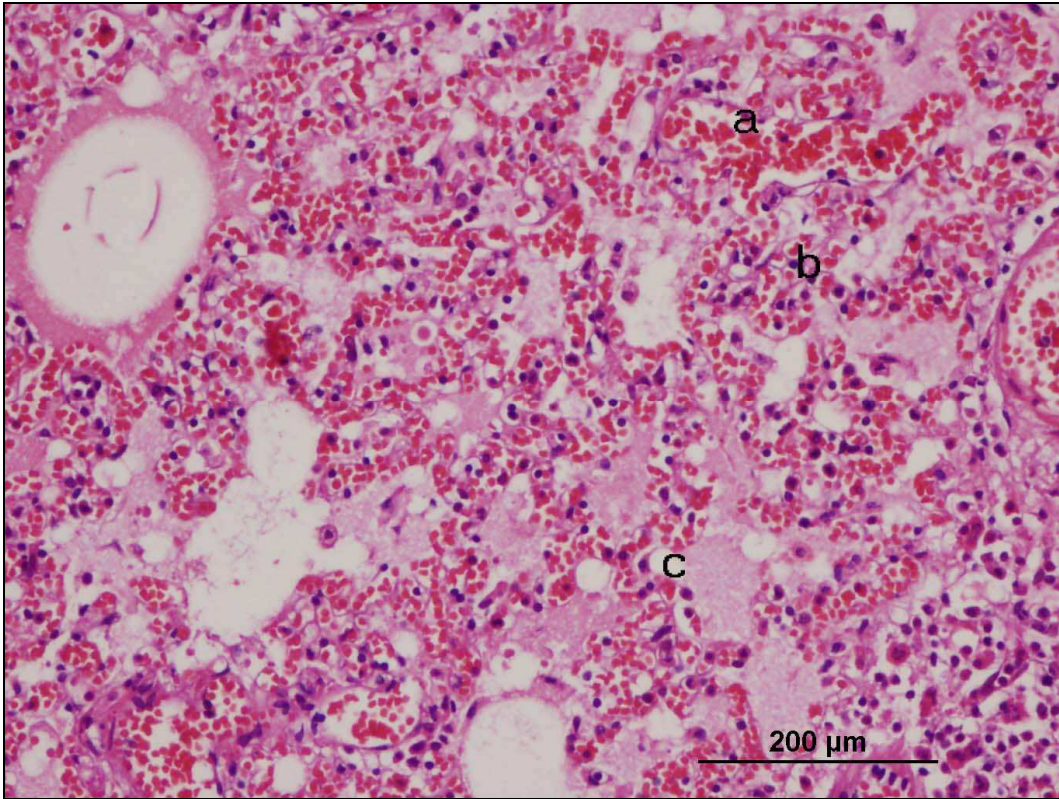
Resim 3. a: Travma sonrası bilateral yaygın akciğer kontüzyon alanları
b: Travma uygulanmamış sham grubunda sağlıklı akciğer dokusu



Resim 4. Künt toraks travması sonrası bilateral yaygın akciğer kontüzyon alanları



Resim 5. Künt toraks travması sonrası 1. gün sonunda ölen ratta eksplorasyonda solda masif hemotoraks

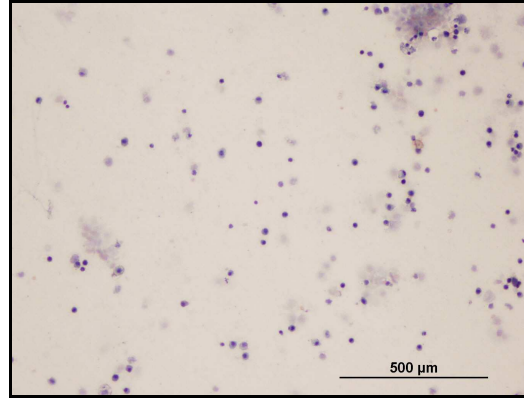


Resim 6. Kontüzyon oluşturulan akciğerin mikroskopik görüntüsü
a: Kanama alanları, b: Alveol ve interstisyumda iltahabi hücreler, c: ödem

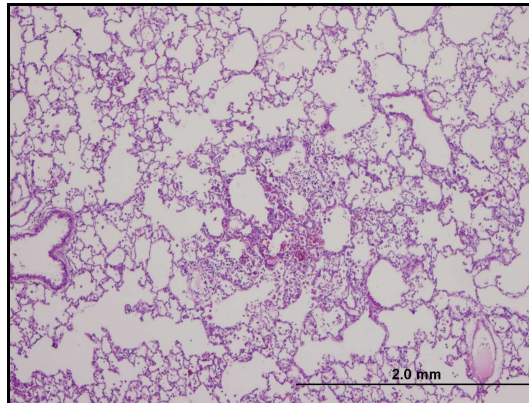
3.5. BRONKOALVEOLAR LAVAJ ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında 3500 devir/dak sitosentrifüj yapıldı. Direkt PAP boyası ile boyama yapıldı. Hazırlanan preparatlar gruplara kör olan tek bir patolog tarafından, ışık mikroskopunda (Nikon UFX-IIA, Japan) ile incelenerek hücre sayımı yapıldı.

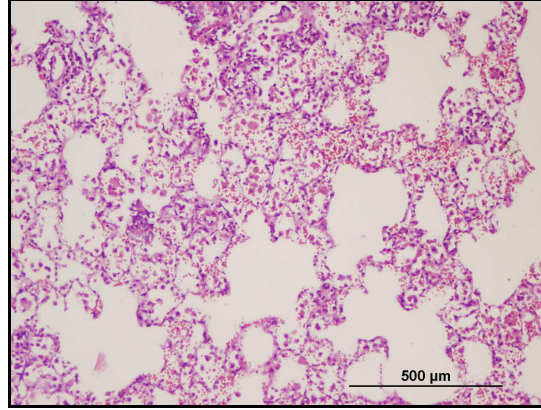
BAL, inflamatuvar hücre, kan elemanları bazında değerlendirildiğinde hücreler %5 in altında ise 0, %5-50 ise 1, %50 nin üzerinde ise 2 olarak skorlandı.



Resim 7. Skor 0 bronkoalveolar lavaj



Resim 8. Skor 1 bronkoalveolar lavaj



Resim 9. Skor 2 bronkoalveolar lavaj

3.6. KAN GAZI ÇALIŞILMASI

Roche cobas b 221 cihazında, Roche diagnostik (Mannheim, Germany) kitleriyle sol ventrikülden alınan kanda SatO₂, PaO₂, PCO₂ değerleri çalışıldı.

3.7. YAŞ/ KURU AKCİĞER AĞIRLIKLARININ ÖLÇÜLMESİ

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

3.8. BİYOKİMYASAL ve HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARIN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Kaydedilen veriler numaralandırılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel incelemeler “SPSS 15.0 istatistiksel paket programı” yardımıyla yapıldı. Grupların median, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırma Kruskal-Wallis

varyans analizi ile yapıldı. Kategorili verilerin gruplar arası karşılaştırması için Chi-Square Testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1. ARTERİYEL KAN GAZI SONUÇLARI

4.1.1. SatO₂, PaO₂, PaCO₂ değerleri gruplar arası karşılaştırılması:

SatO₂ değerinin 0, 1, 2 ve 3. günlerde kontrol grubunda sham grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). SatO₂ değerinin 1, 2 ve 3. günlerde budesonit ve IL-10 grubunda sham grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). SatO₂ değerinde, 1. ve 2. günlerde budesonit grubunda kontrol grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). 3. günde SatO₂ değerinin budesonit grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). SatO₂ değerinde, 1. ve 2. günlerde IL-10 grubunda kontrol grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). 3. günde SatO₂ değerinin, IL-10 grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). SatO₂ değerinde, 1, 2 ve 3. günler budesonit grubunda, IL-10 grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

PaO₂ değerinin, 0, 1, 2 ve 3. günler kontrol grubunda, sham grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). PaO₂ değerinin, 1. ve 2. günler budesonit grubunda, sham grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). 3. gün PaO₂ değerinde, budesonit grubunda sham grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). PaO₂ değerinde, 1. ve 2. günler budesonit grubunda, kontrol grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). 3. gün PaO₂ değerinin, budesonit grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). PaO₂ değerinin, 1. ve 2. günler IL-10 grubunda, sham grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). 3. gün PaO₂ değerinde, IL-10 grubunda sham grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). PaO₂ değerinde, 1. ve 2. günler IL-10 grubunda, kontrol grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). 3. gün PaO₂ değerinin, IL-10 grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi. ($p<0,05$). PaO₂ değerinde 1, 2 ve 3. günler budesonit grubunda, IL-10 grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

PaCO₂ değerinin 0, 1, 2, 3. günlerde kontrol grubunda sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05). PaCO₂ değerinin 1, 2, 3. günlerde budesonit ve IL-10 grubunda sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05). PaCO₂ değerinde 1, 2, 3. günlerde budesonit, IL-10 ve kontrol grupları arasında farklılık gözlemlenmedi (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasında, SatO₂, PaO₂, PaCO₂ değerleri

<i>Kan Gazı</i>	<i>Sham (S)</i>	<i>Kontrol (K)</i>	<i>Budesonit (B)</i>	<i>İnterlökin (İ)</i>	<i>p</i>
<i>SatO₂</i>					<0,05*
<i>Gün 0</i>	95,2 (95,2-95,2)	41,6 (37,6-45,8)	-	-	
<i>1</i>	95,2 (95,2-95,2)	54,96 (37,6-72,7)	57,8 (45,3-81,4)	75,5 (44,2-94,3)	>0,05
<i>2</i>	95,2 (95,2-95,2)	57,5 (42,1-74,8)	58,6 (43,4-82,3)	63,2 (42,6-86,5)	>0,05
<i>3</i>	95,2 (95,2-95,2)	61,7 (51,4-75,4)	81,8 (72,5-87,6)	84,82 (63,5- 93,9)	>0,05
<i>PaO₂</i>					<0,05*
<i>Gün 0</i>	77,3 (77,3-77,3)	35,6 (31,3-41,6)	-	-	
<i>1</i>	77,3 (77,3-77,3)	55,6 (32,3-60,9)	53,2 (30,5-60,8)	52,8 (32,3-63,4)	>0,05
<i>2</i>	77,3 (77,3-77,3)	43,2 (34,7-62,3)	44,4 (32,2-65,8)	47,2 (35,8-63,5)	>0,05
<i>3</i>	77,3 (77,3-77,3)	52,0 (41,3-70,3)	72,9 (63,9-94,3)	88,8 (63,5-93,9)	<0,05**
<i>PaCO₂</i>					<0,05*
<i>Gün 0</i>	29,1 (29,1-29,1)	59,3 (48,2-90,0)	-	-	
<i>1</i>	29,1 (29,1-29,1)	47,7 (35,6-54,8)	51,2 (38,7-61,9)	56,92 (49,2-78,1)	>0,05
<i>2</i>	29,1 (29,1-29,1)	60,4 (53,8-66,1)	66,4 (51,5-84,6)	32,4 (28,3-37,5)	>0,05
<i>3</i>	29,1 (29,1-29,1)	56,4 (48,3-60,3)	49,9 (46,1-53,4)	54,3 (47,5-63,5)	>0,05

Tablo 2. Tabloda kan gazı analizinin ortalama (min-max) değerleri verildi. SatO₂, PaO₂ ve PaCO₂ değerleri 1. ve 2.günlerde K, B, İ gruplarında S grubuna göre anlamlı değiştiği gözlemlendi (p<0,05*). SatO₂ ve PaO₂ , değerleri, 3.gün B ve İ grubunda kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı (p<0,05**), S grubuna göre anlamsız fark bulundu (p>0,05). PaCO₂ değerinde, K,Bve İ grupları arasında fark saptanmadı (p>0,05).

SatO₂ ve PaO₂ değerleri, 1 ve 2 günlerde K, B, İ gruplarında S grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. PaCO₂ değerinin 0, 1, 2, 3. günlerde K grubunda S grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,05). Bu değerlerin travmaya bağlı olarak oluşan alveoler kapiller hasar ve sonrasındaki ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak meydana geldiği düşünüldü. 3. gün SatO₂, PaO₂ değerleri B ve İ gruplarında, K grubuna göre yüksekti. 3. gün SatO₂, PaO₂

değerleri B ve İ gruplarında, S grubuna göre farksızdı. 3. gündeki bu değişikliklerin, IL-10 ve budesonit kullanımına bağlı olarak gerçekleşen inflamatuvar yanıtın baskılanması ve buna bağlı serbest oksijen radikali oluşumundaki azalma ile ilgili olduğu düşünüldü.

4.1.2. Malondialdehit (MDA) değerinin gruplar arası karşılaştırılması:

Kontrol grubunda MDA değerinin 0, 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kontrol grubunda MDA değerinin 1, 2, 3. günlerde IL-10 ve budesonit grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Budesonit ve IL-10 grubunda MDA değerinin, sham grubuna göre 1. gün yüksek olduğu ($p<0,05$), 2. ve 3. günlerde ise farklılık göstermediği gözlemlendi ($p>0,05$). Budesonit grubunda MDA değerinde 1 ve 2. günlerde IL-10 grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). 3. günde ise MDA değerinin IL-10 grubunda budesonit grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arasında MDA değerleri

MDA	Sham (S)	Kontrol (K)	Budesonit (B)	İnterlökin (İ)	p
0.gün	0,47 (0,43-0,52)	0,67 (0,66-0,71)	-	-	<0,05*
1.gün	0,47 (0,43-0,52)	0,78 (0,72-0,82)	0,63 (0,59-0,68)	0,57 (0,51-0,67)	<0,05*
2.gün	0,47 (0,43-0,52)	0,78 (0,72-0,86)	0,49 (0,46-0,53)	0,48 (0,46-0,52)	<0,05*
3.gün	0,47 (0,43-0,52)	0,70 (0,62-0,76)	0,49 (0,49-0,50)	0,42 (0,38-0,44)	>0,05

Tablo 3. K grubunda 0,1,2,3.günlerde ölçülen MDA ortalaması S, B ve İ gruplardan yüksek bulundu ($p<0,05$)*. B ve İ grubunda MDA ortalaması S grubuyla karşılaştırıldığında 1. gün yüksek ($p<0,05$), 2. ve 3. günlerde anlamlı fark olmadığı bulundu ($p>0,05$).

MDA değerinin K grubunda 1, 2, 3. günlerde S grubuna göre yüksek olmasının, travmaya bağlı oluşan inflamatuvar yanıt ve sonucunda meydana gelen lipid peroksidasyonuna bağlı olduğu düşünüldü. MDA değerinin 1, 2, 3. günlerde B ve İ grubunda K grubuna göre düşük olması budesonit ve IL-10' un antiinflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı lipid peroksidasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

4.1.3. TNF alfa değerinin gruplar arası karşılaştırılması:

Kontrol grubunda TNF alfa değerinin, sham grubuna göre 0, 1, 2, 3. günlerde yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Kontrol grubunda TNF alfa değerinin, budesonit ve IL-10 grubuna göre 1, 2, 3. günlerde yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit grubunda TNF alfa değerinin, sham grubuna göre 1, 2, 3. günlerde yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). IL-10 grubunda TNF alfa değerinin, sham grubuna göre 1. gün yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). 2 ve 3. günlerde TNF alfa değerinde sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar arasında TNF alfa değerleri

TNF	Sham (S)	Kontrol (K)	Budesonit (B)	İnterlökin (İ)	p
0.gün	56,8 (54,7-59,4)	72,2 (62,1-79,9)	-	-	<0,05*
1.gün	56,8 (54,7-59,4)	112,3 (79,6-227)	73,5 (68,7-78,7)	70,9 (65,3-75,7)	<0,05*
2.gün	56,8 (54,7-59,4)	76,4 (72,4 -81,5)	64,4 (60,6-68,4)	60,56 (58,6-62,2)	<0,05*
3.gün	56,8 (54,7-59,4)	67,5 (63,3-69,6)	60,6 (54,3-65,3)	57,4 (54,72-59,1)	<0,05*

Tablo 4. K grubunda 0,1,2,3.günlerde llen TNF alfa değeri S, B ve İ gruplardan yüksek bulundu ($p<0,05$)*. B grubunda TNF alfa değeri S grubuna göre 1, 2, 3. günlerde yüksek olarak gözlendi ($p <0,05$), İ grubunda TNF alfa değerinin, S grubuna göre 1. gün yüksek ($p <0,05$), 2. ve 3. günlerde anlamlı fark olmadığı bulundu ($p >0,05$).

TNF alfa değerinin K grubunda 1, 2, 3. günlerde S grubuna göre yüksek olmasının, travma sonrası aktive makrofajlardan salınan kimyasal mediyatrlere bağlı olduğu dşnld. TNF alfa değerinin İ ve B gruplarında 1, 2, 3. günlerde K grubuna göre düşük olmasının budesonit ve IL-10' un antiinflamatuvar yanıtı baskılanması ve sonrasında sitokin salınımının azalmasına bağlı olduğu dşnld.

4.1.4. Glutasyon (GSH) değerinin gruplar arası karşılaştırılması:

Kontrol ve budesonit grubunda GSH değerinin 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre düşük olduğu gözlendi ($p<0,05$). IL-10 grubunda GSH değerinin 1 ve 2. günlerde sham grubuna göre düşük olduğu gözlendi ($p<0,05$). 3. günde IL-10 ve sham grubu arasında farklılık gözlenmedi ($p<0,05$). Budesonit ve IL-10 grubunda GSH değerinin 1. 2. 3. günlerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit grubunda GSH değerinin IL-10 grubuna göre 1. ve 2. günlerde farklılık göstermediği ($p>0,05$), 3. gün GSH değerinin IL-10 grubunda budesonit grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar arasında GSH değerleri

GSH	Sham (S)	Kontrol (K)	Budesonit (B)	İnterlökin (İ)	p
0.gün	86,4 (70,8-112,6)	53,7 (44,2-66,6)	-	-	$<0,05^*$
1.gün	86,4 (70,8-112,6)	45,4 (36,5-55,4)	54,6 (48,6-59,2)	56,1 (60,4-45,7)	$<0,05^*$
2.gün	86,4 (70,8-112,6)	44,4 (33,5-53,5)	59,1 (51,8-64,8)	59,1(51,8-64,8)	$<0,05^*$
3.gün	86,4 (70,8-112,6)	32,1 (25,1-37,6)	61,4 (52,5-68,6)	61,4 (52,5-68,6)	$<0,05^*$

Tablo 5. K grubunda 0,1,2,3.günlerde ölçülen GSH değeri S, B ve İ gruplarından düşük bulundu ($p<0,05$) *. S grubunda GSH değerlerinin 1, 2, 3. günlerde B ve İ grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$).

K grubunda GSH değerinin 1, 2, 3. günlerde, S grubuna göre düşük olduğu gözlendi. Bu düşüklüğün travmaya bağlı olarak gelişen oksidatif stres ve serbest radikallere bağlı olduğu düşünöldü. İ ve B grubunda GSH değerinin 1, 2, 3. günlerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlendi bu değişikliğin inflamatuvar yanıtın baskılanmasına bağlı serbest radikal ve oksidatif stresin azalması ile ilgili olduğu düşünöldü.

4.1.5. Bronkoalveolar lavaj (BAL) skoru gruplar arası karşılaştırılması

Kontrol grubunda BAL değerinin 0, 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Budesonit grubunda, BAL değerinin 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). IL-10 grubunda BAL değerinde 1. gün sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). IL-10 grubu BAL değerinde 2. ve 3. günlerde sham grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). Kontrol grubunda BAL değerinin budesonit ve IL-10 grubuna göre 1, 2, 3. günlerde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Budesonit grubu BAL değerinde 1. gün IL-10 grubuna göre farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$). Budesonit grubunda BAL değerinin 2. ve 3. günlerde IL-10 grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar arasında BAL skorları

BAL	Sham (S)	Kontrol (K)*	Budesonit (B)	İnterlökin (İ)	p
0.gün	0 (0-0)	2 (2-2)			<0,05*
1.gün	0 (0-0)	2 (2-2)	1,5. (1-2)	1,4 (1-2)	<0,05*
2.gün	0 (0-0)	2 (2-2)	1,4 (1-2)	0,5 (0-1)	<0,05*
3.gün	0 (0-0)	2 (2-2)	1,4 (1-2)	0,5 (0-1)	<0,05*

Tablo 6. K grubunda 0,1,2,3.günlerde değerlendirilen BAL skoru S, B ve İ gruplardan yüksek bulundu ($p<0,05$)*. B ve İ grubunda BAL skorunun 1. gün S grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). B grubunda BAL değerinin S grubuna göre 2. ve 3. günlerde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). İ grubu BAL değerinde S grubuna göre 2. ve 3. günlerde anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$).

BAL skorlamasının, K grubunda 1, 2, 3. günlerde S grubuna göre yüksek olmasının, travma sonrası oluşan bronkoalveoler hasar, artmış kapiller permeabilite ve inflamasyona bağlı olduğu düşünüldü. BAL skorlamasının, İ ve B gruplarında 1, 2, 3. günlerde K grubuna göre düşük olmasının budesonit ve IL-10'un antiinflamatuvar yanıtı baskılaması ve sonrasında sitokin salınımının azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

4.1.6. Patoloji skoru gruplar arası karşılaştırılması

Kontrol grubunda akciğer patoloji skorlamasının 0, 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Budesonit ve IL-10 grubunda akciğer patoloji skorlamasının 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Budesonit grubunda akciğer patoloji skorlamasının 1. gün IL-10 grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). 2. ve 3. günlerde budesonit grubu akciğer patoloji skorlamasında IL-10 grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arasında akciğer patoloji skorlaması değerleri

Patoloji skoru	Sham (S)	Kontrol (K)	Budesonit (B)	İnterlökin (İ)	p
0.gün	0 (0-0)	3,6 (2-4)	-	-	$< 0,05^*$
1.gün	0 (0-0)	4 (4-4)	3 (1-2)	1,6 (1-2)	$< 0,05^*$
2.gün	0 (0-0)	4 (4-4)	2,25 (2-3)	1,25 (0-2)	$< 0,05^*$
3.gün	0 (0-0)	3,7 (3-4)	1,5 (0-3)	1 (0-2)	$< 0,05^*$

Tablo 7. K grubunda akciğer patoloji skorlamasının 0, 1, 2, 3. günlerde S, İ ve B grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$) *. İ ve B grubunda patoloji skorlamasının 1, 2, 3 günlerde S grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). İ grubunda B grubuna göre akciğer patoloji skorlamasının 1. gün düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). 2. ve 3. günlerde ise farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$).

K, S, B gruplarında patoloji skorlarının 0, 1, 2, 3. günlerde S grubuna göre yüksek olması, travmaya bağlı oluşan kontüzyon ve alveolokapiller hasara bağlı olduğu düşünüldü. Patoloji skorlamasının B ve İ gruplarında K grubuna göre 1, 2, 3. günlerde düşük olmasının budesonit ve IL-10' un antiinflamatuvar yanıtı baskılanması ve sonrasında sitokin salınımının azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

4.1.7. Yaş/kuru akciğer ağırlığı oranı gruplar arası karşılaştırılması

Kontrol grubu yaş / kuru akciğer ağırlığı oranı 0, 1, 2, 3. günlerde sham grubu ile karşılaştırıldığında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Budesonit, IL-10, sham ve kontrol gruplarında 1, 2, 3. günlerde yaş / kuru akciğer ağırlığı oranı karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arasında yaş/kuru akciğer akciğer ağırlıkları oranı

Yaş/kuru akciğer oranı	Sham (S)	Kontrol (K)	Budesonit (B)	İnterlökin (İ)	p
0.gün	4,8 (2,7-8,6)	5,1 (3,9-5,7)	-	-	>0,05
1.gün	4,8 (2,7-8,6)	6,8 (2,4-9,7)	7,3 (6,7-8,3)	5,7 (4,6-7,2)	>0,05
2.gün	4,8 (2,7-8,6)	5,9 (4,7-7,2)	5,9 (4,7-7,2)	5,7 (4,6-7,4)	>0,05
3.gün	4,8 (2,7-8,6)	5,7 (5,62-5,92)	3,4(3,4-3,4)	2,6 (2.4-2.7)	>0,05

Tablo 8. Gruplar arasında yaş/kuru akciğer akciğer ağırlıkları oranı 0, 1, 2, 3. günlerde karşılaştırıldığında İ, B, S, K grupları arasında farklılık gözlenmedi.($p>0,05$).

B, İ, K, S grupları arasında 0, 1, 2, 3. günlerde yaş / kuru akciğer ağırlıkları oranının farksız bulunması, ilk üç gün içinde oluşan akciğer ödeminin gruplar arasında fark oluşturmayacak miktarda olmasına bağlandı.

V. TARTIŞMA

Travmalar, genel olarak bütün yaş gruplarında ateroskleroz ve kanserden sonra üçüncü sıklıktaki ölüm sebebidir, diğer taraftan 40 yaş altındaki insanlarda en sık ölüm sebebidir. Bu ölümlerin de %25'i toraks travmalarına bağlıdır (82). 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 (6). Çünkü izole ağır bir kontüzyonda %11 olarak verilen mortalite ilave yaralanmaların varlığında %22'ye çıkmaktadır. ALI künt toraks travmalarının %30-75'inde görülen çok yaygın klinik bir durumdur (22). İzole kontüzyonda ARDS gelişme oranı %17 iken ilave yaralanmalarla %78'lere kadar çıkmaktadır. ARDS mortalitesi ise %50'nin üzerindedir. Akciğer kontüzyonu ayrıca pulmoner emboli ve pnomoni için predispozan etken olmaktadır (6). Travma sonrası oluşan akciğer kontüzyonu patogenezinde, lökosit infiltrasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi, serbest oksijen radikalleri önemli yer tutmaktadır. Akciğer kontüzyonu tedavisinde genel yaklaşım destek tedavisi olup; O₂ desteği, analjezinin sağlanması, sekresyon temizliği, solunum fizyoterapisi ve oluşabilecek komplikasyonların tedavisini içerir (6). Bizim amacımız, çalışmamızda inflamatuvar mekanizmanın baskılanması ile akciğer kontüzyonunda mortalite ve morbiditenin oluşumunda önemli olduğunu düşündüğümüz endotelial / epitelyal hasarın azaltılmasıdır.

Toraks travmasına bağlı gelişen akciğer kontüzyonu sonrasında prognozu belirleyen en önemli etkenlerden biri inflamatuvar yanıt ve dolayısıyla endotelial / epitelyal hasar oluşumundaki ana faktör olan nötrofillerdir (68). Akciğer kontüzyonu gelişen hastalarda ARDS ve ALI gelişip gelişmemesini belirleyen temel faktör proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlar arasındaki dengedir (83). Günümüzde akciğer kontüzyonuna bağlı gelişen ARDS ve ALI tedavisinde, genel olarak sıvı kısıtlaması, steroidler, antibiyotikler, diüretikler, oksijen ve mukolitikler kullanılmaktadır. Akciğer kontüzyonu sonrası ALI ve

ARDS gelişiminde, inflamatuvar mekanizmaların her geçen gün biraz daha anlaşılması, antiinflamatuvar tedavi ile ilgili çalışmaları arttırmaktadır.

Akciğer travmasına bağlı indirekt prognostik faktörler; malondialdehid, TNF alfa, glutasyon düzeylerine bakılmasıdır (44,45,46,48). Ayrıca bu nonspesifik faktörlerin takibiyle tedavinin etkinliğinde değerlendirilebilir. Çalışmamızda antiinflamatuvar ajan olarak ayrı rat gruplarında, IL-10 ve inhale steroid olan budesonit kullanıldı. Hasarın indirekt göstergeleri olarak kanda malondialdehit, TNF alfa ve glutasyon düzeylerine bakıldı. Akciğer dokusu ve BAL örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Yaş / kuru akciğer ağırlığı oranı doku ödeminin bir göstergesi olarak hesaplandı.

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir. Oluşan lipid peroksidlerinin aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşmesi sonucunda gelişen malondialdehid oksidatif hasarın sistemik dolaşımında düzeyi saptanabilen dolaylı bir göstegesidir (44,45). Çalışmamızda, kontüzyon oluşturulan ratlarda malondialdehit seviyesini ölçerek, hasarın şiddeti ve tedavinin etkinliği belirlendi. Kontrol grubunda sham grubuna göre malondialdehit anlamlı derecede yüksek bulundu. Budesonit ve IL-10 grubunda ise kontrol grubuna göre düşük bulunması malondialdehitin iyi bir prognostik belirleyici olduğunu gösterdi.

TNF alfa, aktive olmuş makrofajlardan sentezlenir. TNF alfa salınımı endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel travma ve bazı inflamatuvar mediyatörler tarafından stimüle edilir. Nonspesifik iltahabi cevabı başlatan ajanlardan olan TNF alfa endotelial aktivasyon olarak isimlendirilen bir grup değişikliğinde stimüle eder. Bu değişiklikler, adezyon moleküllerinin artması, büyüme faktörü, NO ve trombosit artışı, nötrofil agregasyonu ve aktivasyonudur. TNF alfa ayrıca mezenkimal hücrelerde proteolitik enzim salınımını uyararak doku hasarına yol açar. TNF alfa deneysel çalışmalarda doku hasarının indirekt bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (48). Çalışmamızda, kontüzyon oluşturulan ratlarda TNF alfa seviyesini ölçerek, hasarın şiddeti ve tedavinin etkinliği

belirlendi. Kontrol grubunda sham grubuna göre TNF alfa anlamlı derecede yüksek bulundu. Budesonit ve IL-10 grubunda ise kontrol grubuna göre düşük bulunması TNF alfa'nın iyi bir prognostik belirleyici olduğunu gösterdi.

Glutasyon, glutamik asid, glisin ve sistein aminoasidlerinden oluşmaktadır. Doğadaki tüm yaşayan hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bu endojen antioksidanın birçok önemli fonksiyonel rolü olduğu defalarca incelenmiştir (46,47). Oksidatif stres ve doku hasarı sonrası sonrası kan düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (47). Çalışmamızda, künt toraks travması uygulanan rat gruplarında, travma sonrası glutasyon düzeyinin, travma uygulanmayan sham grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi.

Hipotalamik-hipofiz-adrenal aks tarafından üretilen kortikostreoidler, IL-4, IL-10, IL-1 ve TNF- α reseptör antagonistleri gibi antiinflamatuvar etkileriyle, konakçı savunmasının düzenlenmesinde de gereklidir (84). Kortikosteroidler, TNF- α , IL-1, IL-2 ve IL-6'nın transkripsiyonunu ve birçok seviyede konakçı savunmasını inhibe eder. Ayrıca, fosfolipaz A-2, siklooksijenaz-2 ve nitrik oksit sentaz -1 genlerinin sentezini inhibe ederek, inflamatuvar yolda üç anahtar molekül olan prostanooidlerin, platelet aktive edici faktör ve nitrik oksitin üretimini azaltırlar. Ek olarak, kortikosteroidler adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve fibrogenesis üstünde inhibitör etkiye sahiptir. Sitokinler, bazı hastalarda konak savunmasını cevabını sınırlamada reseptör bağlanma afinitesini azaltarak, glukokortikoidlere direnç geliştirebilirler (85,86).

ARDS tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı yıllardır pek çok çalışmaya ve tartışmaya konu olmuştur. Etki mekanizması tam olarak henüz kesinlik kazanmasa da yapılan deneysel çalışmalarla kortikosteroidlerin konağın inflamatuvar medyatörlerini inhibe ettiği böylece morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği yönünde bilgiler mevcuttur (43).

Perihan Ergin Özcan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada toraks travması sonrası bilateral yaygın akciğer kontüzyonu olan hastada, kontüzyona

bağlı ARDS sonrası erken dönem steroid tedavisi uygulanmış ve kortikosteroid tedavisinin 14 saatinden sonra hastanın kan gazı değerlerinde düzelme ve steroid tedavisi ile birlikte radyolojik takiplerinde kontüzyonun azaldığı gözlemlenmiştir (43).

Meduri ve ark., geç dönem ARDS' li 9 hastanın plazma ve BAL sitokin seviyeleri üzerine kortikosteroid tedavisinin etkilerini, ölmeden önce sitokin konsantrasyon ölçümleri yapılmış, ARDS'den kaybedilen 12 hasta ile karşılaştırmışlardır. Steroidle tedavi olan 9 hastanın bazal plazma ve BAL sitokin seviyeleri, kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Kortikosteroidle tedavi edilen ve hayatta olan hastaların, plazma ve BAL sıvısında TNF alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarında dikkate değer azalma olduğunu, tedavi grubunu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akciğer hasar skorunda azalma, PaO₂ / FiO₂ oranında iyileşme, başarılı ekstübasyon oranını yüksek, yoğun bakım mortalitesi ve hastane mortalitesi anlamlı oranda düşük bulunmuştur (87,88).

Deneysel akciğer hasarında, uzun süreli steroid uygulaması akciğer kollajenini ve ödem oluşumunu azaltmada etkili olmuştur. Steroid kesilmesi sonrası bu pozitif etki hızla azalmıştır (89). Deneysel bir modelde akut akciğer hasarının ilk 6 gününde kortikosteroid tedavisinin sınırlandırılması ve tedavinin yarıda bırakılması ile kollajen birikiminin arttığı gösterilmiştir (90). Bu gözlemler, erken dönem ARDS' de steroidlerin kısa süreli kullanımı ve geç dönem fibroproliferatif fazda uzun süreli kullanımındaki yararlı sonuçlar arasındaki farklılığı açıklamaktadır. Buna ek olarak, ARDS' de sonucu değiştirmede patolojik sürecin süreside önemlidir. Meduri ve ark., geç dönem ARDS' li 12 hastadan metilprednizolon tedavisi öncesi açık akciğer biyopsileri almış, tedaviye cevap veren grupta, miks hüresel fibrozis, korunmuş alveoler yapı ve arteriyel subintimal fibroproliferasyona sahip akciğer histolojisini gösterilmiştir. Tedaviye cevapsız grupta, yoğun hüceden fakir fibrozis, bozulmuş alveoler yapı ve arteriyel subintimal proliferasyon görülmüş (91). Steroidler fibroproliferatif ARDS tedavisinde teröpatik bir pencere açsada, tedavi son evre

fibrozis geliştiği zaman efektif olmayacaktır. Bu yüzden erken dönem steroid kullanımı daha mantıklı gözükmektedir.

Lee ve ark. (92) ARDS'nin erken döneminde steroid kullanımına ait klinik çalışmalarında, toraks cerrahisi sonrası ARDS gelişen olgularda tanı konulur konulmaz 2 mg/kg intravenöz metilprednizolon yükleme dozunu takiben 2 mg/kg/gün idame tedavisi uygulanmış, grupta solunum parametrelerinin düzeldiği, mortalitenin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir.

Anne-Helene Jansson ve ark. atlarda intratrakeal lipopolisakkarit uygulamasını takiben 4. saatte ciddi havayolu fonksiyon kaybı ve akciğer hasarı tanımlamışlardır. çalışmalarında, budenosid kullanmışlar, TNF α , IL-1, IL-6 ve MCP-1 gibi inflamatuvar medyatörlerin üretimini önlediğini görmüşlerdir. Anne-Helene Jansson ve ark. ratlarda 4. saatte 0,5 mg/ml/kg intratrakeal lipopolisakkarit uygulaması sonrası BAL sıvısında lökosit / nötrofil akışı ve her iki akciğerde ödem tesbit etmişlerdir. Budenosid ile tedavi, düşük doz lipopolisakkarit sonrası akciğer hasar ve inflamasyonu tamamen önlemiş, yüksek miktarda lipopolisakkarit uygulanımında kısmi fakat dikkate değer etkisi olmuştur. Çalışmada bronkoalveolar lavaj sıvısında sitokin miktarlarının budesonit grubunda, kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (77).

Çalışmamızda künt toraks travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda, travma sonrası erken dönem budesonit uyguladık. Çalışmamızda bir gruba künt toraks travması uygulanmadan 30 dakika önce, travma sonrası 1 ve 2. gün 1mg/kg olacak şekilde 0.5 mg/ml budesonit içeren karışımdan orogastrik olarak verildi. Budesonit grubu kan gazı değerlendirilmesinde 3. gün PaO₂ ve SatO₂ değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düzeldiği gözlemlendi. Budesonit grubunda 1, 2, 3. günlerde malondialdehit ve TNF alfa düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Budesonit grubunda 1, 2, 3. günlerde glutatyon düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bronkoalveolar lavaj ve patoloji skorlamasının, budesonit grubunda 1, 2, 3. günlerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü. Elde edilen veriler literatür sonuçları ile uyumlu olup, çalışmamız

sonucunda budesonitin akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

IL-10, insan immün yanıtında bulunan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. IL-10 antiinflamatuvar etkisini IL-1 beta, TNF alfa, IL-8, interferon gama, IL-6 ve prostaglandin metabolitleri gibi inflamasyon mediatörlerini inhibe ederek gösterir (48). Ayrıca T helper-1 hücrelerinden IL-2 ve IFN gama yapımını, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu bloke eder. Ayrıca monosit ve makrofajlardan sitokin yapımını inhibe eder (50). Biz çalışmamızda bu bilgiler ışığında künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan ratla travma öncesi ve travma sonrası erken dönem IL-10 uyguladık ve etkilerini gözlemledik. Çalışmamızda künt toraks travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda, bir gruba künt toraks travması uygulanmadan 30 dakika önce, travma sonrası 1 ve 2. gün intraperitoneal 2 µg/kg IL-10 uygulandı. IL-10 grubu kan gazı değerlendirilmesinde 3. gün PaO₂ ve SatO₂ değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düzeldiği gözlemlendi. IL-10 grubunda 1, 2, 3. günlerde malondialdehit ve TNF alfa düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. IL-10 grubunda 1, 2, 3. günlerde glutasyon düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bronkoalveolar lavaj ve patoloji skorlamasının, IL-10 grubunda 1, 2, 3. günlerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü.

IL-10'un travma sonrası akciğer kontüzyonunda, ARDS ve ALI' de kullanımı ile ilgili literatür çalışması bulunmamaktadır. Ancak Yürümez ve ark. ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, organofosfat zehirlenmesi sonrası IL-10 kullanımının intoksikasyona bağlı oluşan akciğer hasarını azalttığı histopatolojik olarak göstermişlerdir (78). Ratlarda omurilik yaralanması sonrası IL-10 kullanımı ile ilgili bir çalışmada IL-10 kullanımının inflamatuvar sitokinlerden IL-1 beta ve IL-6 üretiminin azaldığı gösterilmiştir (93). IL-10 grubunda elde edilen sonuçlar budesonit grubu ile benzer olup, elde edilen veriler sonucunda IL-10'un akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda künt travmayla izole akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda budesonit ve IL-10 kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon şiddetini azalttığını ve inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini gözlemledik.

VI. SONUÇ

Künt toraks travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturduğumuz ratlarda budesonit ve IL-10 kullanımının etkileri:

1. Kan gazı analizi, SatO₂ ve PaO₂ değerleri, 1. ve 2 günlerde kontrol, budesonit ve IL-10 gruplarında sham grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). 3. gün SatO₂, PaO₂ değerleri budesonit ve IL-10 gruplarında, kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0,05$). 3. gün SatO₂ ve PaO₂ değerlerinde budesonit ve IL-10 gruplarında, sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Travma uygulanan ratlarda hipoksi meydana geldi. Kontüzyon tedavisi için kullandığımız budesonit ve IL-10 gruplarında tedavinin 3. günü hipoksi düzeldi ve sham grubuyla fark gözlenmedi.

2. Kan gazı analizi, PaCO₂ değerinin 1, 2, 3. günlerde kontrol grubunda sham grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). PaCO₂ değerinde, 1, 2, 3. günlerde budesonit, IL-10 ve kontrol grupları arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Travma uygulanan ratlarda travmanın sadece ilk günü hiperkapni gelişti. Ancak PaCO₂'de yükselme, tedavi uygulanan ve uygulanmayan grup arasında takip edilen diğer günlerde farklı değildi. Normal değerler içinde seyretti.

3. MDA analizinde, kontrol grubunda MDA değerinin 1, 2, 3. günlerde sham, IL-10 ve budesonit gruplarına göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit ve IL-10 grupları arasında MDA değerinde, sham grubuna göre 3. gün farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Budesonit grubunda MDA değerinin 3. günde IL-10 grubunda göre daha yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). MDA sonuçlarıyla, tedavi için uygulanan budesonit ve IL-10'un akciğer kontüzyonunda etkin olduğunu gözlemledik. Ayrıca budesonitin IL-10'a göre daha etkin olduğunu söyleyebiliriz.

4. TNF alfa analizinde, kontrol grubunda TNF alfa değerinin, sham, budesonit ve IL-10 gruplarına göre 1, 2, 3. günlerde yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit grubunda TNF alfa değerinin, sham grubuna göre 1, 2, 3. günlerde yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). IL-10 grubu TNF alfa değerinde, 3. günde sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). TNF alfa sonuçlarıyla budesonit ve IL-10'un kontüzyon tedavisinde etkin olduğunu ancak bu etkinlikte IL-10'un istatiksels anlamlılığa sahip olduğunu gözlemledik.

5. GSH analizinde, budesonit ve IL-10 grubunda GSH değerinin 1. 2. 3. günlerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Kontrol ve budesonit grubunda GSH değerinin 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre düşük olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit grubu GSH değerinde IL-10 grubuna göre 1 ve 2. günlerde farklılık gözlenmedi ($p>0,05$), 3. gün GSH değerinin IL-10 grubunda budesonit grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). GSH değerinde 3. günde IL-10 ve sham grubu arasında farklılık gözlenmedi ($p<0,05$). GSH'nın tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre yüksek bulunması tedavinin başarısı olarak değerlendirildi.

6. BAL skorlaması analizinde, kontrol grubunda BAL skorlamasının 1, 2, 3. günlerde sham, IL-10 ve budesonit gruplarına göre yüksek olduğu gözlendi. Budesonit grubunda BAL değerinin 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit grubu BAL değerinde 1. gün IL-10 grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0,05$), budesonit grubunda BAL değerinin 2. ve 3. günlerde IL-10 grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). IL-10 grubu BAL değerinde 2. ve 3. gün sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Travmanın bulgusu ve tedavi sürecinin etkinliğini belirlemede BAL skorlamasının analizi sonucunda tedavi gruplarında BAL skoru kontrol grubuna göre düşük bulundu.

7. Kontrol grubunda akciğer patoloji skorlaması analizinde 1, 2 ve 3. günlerde sham, budesonit ve IL-10 gruplarına göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit ve IL-10 gruplarında akciğer patoloji skorlamasının 1, 2, 3. günlerde

sham grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). Budesonit grubunda akciğer patoloji skorlamasının 1. gün IL-10 grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$), 2. ve 3. günlerde akciğer patoloji skorlamasında IL-10 grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Akciğer hasarının değerlendirilmesi ile tedavi için kullandığımız budesonit ve IL-10'un etkin olduğunu gözlemledik. Ancak budesonit ve IL-10 arasında birbirine üstünlük gözlenmedi.

8. Yaş/kuru akciğer ağırlığı oranı analizinde, budesonit, IL-10, sham ve kontrol gruplarında 1, 2, 3. günlerde yaş/kuru akciğer ağırlığı oranı karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

VII. ÖZET

KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL AKCİĞER KONTÜZYONU OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT MODELİNDE BUDESONİT VE İNTERLÖKİN 10 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 olarak verilen mortalite ilave yaralanmaların varlığında %22'ye çıkmaktadır (6).

Çalışmamızda, akciğer kontüzyonunda inhale steroid olan budesonit ve antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10'un koruyucu etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmada 55 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Sham grubu hariç diğer gruplara izole künt toraks travması uygulanarak akciğer kontüzyonu oluşturuldu. Travmanın şiddeti 1.45 jolue olarak belirlendi. Budesonit ve IL-10 gruplarına travmadan 30 dakika önce, travma sonrası 1. ve 2. gün budesonit oragastrik olarak, IL-10 intraperitoneal olarak verildi. Kontrol grubuna sadece künt toraks travması uygulandı. Grupların 0, 1, 2 ve 3. günlerde kan gazları, kan glutatyon, malondialdehit ve TNF alfa değerleri; akciğer dokusu histopatolojik değerlendirme ve bronkoalveolar lavaj hücre sayımı sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: Travma sonrası 5 (%9) ratta mortalite gelişti. Budesonit, IL-10 ve sham gruplarında PaO₂ ve SatO₂ değerleri kontrol grubuna göre yüksek gözlemlendi (p<0,05). PaO₂ değerinde, budesonit, IL-10 ve sham grupları arasında farklılık gözlenmedi (p>0,05). SatO₂ değerinin budesonit ve IL-10 grupları arasında farklılık göstermediği (p>0,05), bu gruplardaki SatO₂ değerinin sham

grubuna göre düşük olduğu gözlendi ($p<0,05$). PaCO_2 değeri sham grubunda diğer gruplardan yüksek olup ($p<0,05$), kontrol, IL-10 ve budesonit grupları arasında farklı değildi ($p>0,05$).

Budesonit, IL-10 ve sham gruplarında malondialdehit ve TNF alfa değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ($p<0,05$), budesonit grubunda TNF alfa değerinin IL-10 grubuna göre yüksek olduğu gözlendi ($p<0,05$). TNF alfa değerinde IL-10 grubu ile sham grubu arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Budesonit, IL-10 ve sham grupları arasında malondialdehit değerinde fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Budesonit, IL-10 ve sham gruplarında glutasyon değerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ($p<0,05$), budesonit grubunda glutasyon değerinin IL-10 grubuna göre düşük olduğu gözlendi ($p<0,05$). Glutasyon değerinde IL-10 grubu ve sham grubu arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Budesonit ve IL-10 gruplarında akciğer hasar skorlama ortalaması sham grubundan yüksek, kontrol grubundan düşük bulundu ($p<0,05$). Bronkoalveoler lavaj inflamatuvar hücre sayısı kontrol grubunda diğer gruplardan yüksek bulundu ($p<0,05$).

SONUÇ: Ratlarda oluşturulan akciğer kontüzyonunda budesonit ve IL-10 kullanımının akciğerde kontüzyon şiddetini azalttığını ve inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini gözlemledik.

VIII. SUMMARY

The Research of Budesonide and Interleukin 10s' Effectiveness on Experimental Rats Having Blunt Thorax Trauma and Isolated Bilateral Lung Contusion.

INTRODUCTION: The 25% of traumatic cases that apply to emergency have rib fractures and lung contusion. The lung contusion that emerges in 30%-75% of the major thorax is the serious injury which has a high mortality and morbidity rate. The mortality rate given as 11% in an isolated intense contusion, rises 22% when additional injuries come out (6).

In our study after the lung contusion we aimed to evaluate the protective effectiveness of inhale steroid budesonide and one of the antiinflammatory cytokines IL-10 .

MATERIALS and METHODS: 55 of Sprague Dawley male rats were used in this study. Via performing isolated blunt thorax trauma, lung contusion was created for the other groups except the Sham group. The intensity of the trauma was determined as 1.45 joule. To the groups of budesonide and IL-10, budesonide as orogastric and IL-10 as intraperitoneal were given 30 minutes before the trauma and on the first, second day after the trauma. Only blunt thorax trauma was performed to the controlled group. In the beginning, on 1st, 2nd, 3rd days groups blood gases, blood glutatyon, malondialdehit and TNF alfa values; lung tissue histopathological evaluation and bronchoalveolar lavage cells counted results were recorded.

DIAGNOSES: Following the trauma in five rat (9%) mortality was observed. For budesonide, IL-10 and sham groups PaO₂ and SatO₂ values were found higher compared to the control group ($p < 0,05$). A great difference in PaO₂ value among budesonide, IL-10 and sham groups weren't observed ($p > 0,05$). No difference in SatO₂ value between budesonide and IL-10 groups was seen ($p > 0,05$) and the SatO₂ rate in these groups were lower compared to the sham group ($p < 0,05$).

PaCO₂ value in sham group was higher than other groups ($p < 0,05$) and it wasn't different among controlled, IL-10 and budesonide groups ($p > 0,05$).

In budesonide, IL-10 and sham groups malondialdehit and TNF alfa values were lower compared to the controlled group ($p < 0,05$). For budesonide group TNF alfa value was observed higher than IL-10 group ($p < 0,05$). And no difference in TNF alfa value between IL-10 group and sham group was seen. Also malondialdehit value for budesonide, IL-10 and sham groups wasn't different ($p > 0,05$).

The glutatyon value among budesonide, IL-10 and sham groups was higher than the controlled group ($p < 0,05$). In budesonide group the glutatyon value was lower compared to the IL-10 group ($p < 0,05$). And that showed no difference between IL-10 and sham groups ($p > 0,05$).

The average of lung damage in budesonide and IL-10 groups was found higher than sham group but it's lower than the controlled group ($p < 0,05$). Bronchoalveolar lavage inflammatory cells number were diagnosed higher in the controlled group than other groups ($p < 0,05$).

RESULTS: It's observed that in the lung contusion of the subject rats, the use of budesonide and IL-10 reduced both intensity of lung contusion and the inflammatory reaction to minimum degree.

IX. KAYNAKLAR

1. Brewer LA, Steiner LE. The management of crushing injuries of the chest. Surg Clin North Am. 1968; 48:1279-89.
2. Battistella FD, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura, and lungs. In: Shields TW. General Thoracic Surgery. Fifth ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2000, 815-63.
3. LoCicero I, Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. Surg Clin North Am. 1989; 69:15-19.
4. Yavuzer Ş, Akay H, Akalın H, Aslan R, Özyurda Ü, Isın E. Trakeobronşial yaralanmalar. Mavi Bülten. 1978; 10:211-25.
5. Tunçözgür B, Yıldız H, Üstünsoy H. Trakeobronşial yaralanmalar. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 1999; 7:459-61.
6. Soysal Ö. Künt göğüs travmaları. In: Yüksel M, Kalaycı G, editors. Göğüs cerrahisi. İstanbul:özlem grafik matbaacılık; 2001, 446-64.
7. Kaynak K, Mattax LK, Dilege S, Kalaycı G, Giles Y, Özçelik C, Sözüer E, Küçük C. Toraks travmaları. In: Erkin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M, editors. Travma. İstanbul: Medikal yayıncılık; 2005, 819-73.
8. Budunelli T: Toraks travmaları. İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası. 1981, 19-25
9. Golden PA. Thoracic trauma. Orthop Nurs. 2000; 19:37-48.
10. Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, Hartunian SL, Rodriguez A. Blunt thoracic trauma analysis of 515 patients. Ann Surg. 1987; 206:200- 205.
11. Yalçınkaya İ, Kaya S, Taştepe İ, Dilek NO, Çetin G. Toraks travmalarında cerrahi yaklaşım. Ulusal travma dergisi. 1995; 1:27-31.
12. Galan G, Caffarena JM, Blasco E, Borro JM. Blunt chest trauma in 1696 patients. Eur J Cardiothorac Surg.1992; 6:284-87.
13. Boyd DA. Chest wall trauma. In: Hood MR, Boyd DA, Culliford TA, editors. Thoracic Trauma. Philadelphia: Saunders Company; 1989,101-33.
14. Sriussadaporn S, Luengtaviboon K, Benjacholamas V. Significance of widened mediastinum in blunt chest trauma patients. J Med Assoc Thai. 2000; 83:1296-301.
15. Eichelberger MR, Randolph JG. Thoracic trauma in children. Surg Clin North Am. 2001; 61:1181-97.

16. Nakayama DK, Ramenofsky ML, Rowe MI. Chest trauma in childhood. *Ann Surg.* 1989; 210:770-75.
17. Eren NM, Balcı EA. Toraks travmaları. In: Ökten İ, Güngör A, editors. *Göğüs cerrahisi. Sim mataacılık.* 2003, 661-68.
18. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease. where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992; 119:598-20.
19. McCord JM. Oxygen-derived radicals. A link between reperfusion injury and inflammation. *Federation Proc.* 1987; 46:2402-6.
20. 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.
21. Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Applied Phys.* 1979; 47:718-28.
22. Roux P, Fisher RM. Chest trauma in children. An analysis of 100 cases of blunt chest trauma from motor vehicle accidents. *J Pediatr Surg.* 1992; 27:551-55.
23. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ: Clinical predictors of the ARDS. *Am J Surg.* 1982; 144:24.
24. 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.
25. 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.
26. *Golden's Diagnostic Reontgenology.* Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1968; 37-42.
27. Moore EE, Mattox KL, Feliciano DV. *Trauma.* sec. ed. Appleton-Lange. Califor. 1991; 408-11.
28. Putman, C.E. and Ravin, C.E. *Textbook of Diagnostic Imaging.* WB Saunders. Comp.Phil. 1988; 369-73.
29. Zatzkın, H.R., *The Roentgen Diagnosis of Trauma.* Year Book Medical. Pub. ine. Chicago-1965; 448-591.

30. McGonigal MD, Schwab CW, Kauder DR, Miller WT, Grumbach K. Supplemental emergent chest computed tomography in the management of blunt thoracic trauma. *J Trauma*. 1990; 30:1431-34.
31. Allen GS, Cox CS Jr. Pulmonary contusion in children: diagnosis and management. *South Med J*. 1998; 91:1099-106.
32. Blostein PA, Hodgman CG. Computed tomography of the chest in blunt thoracic trauma: results of a prospective study. *J Trauma* 1997; 43:13-8.
33. Uzun O, Unal S. Güncel bilgiler ışığında Enfeksiyon hastalıkları. *Bilimsel Tıp*; Ankara 2002; 821-834.
34. Günaydın ve Çelebi. Serbest radikaller ve antioksidanlar. *Anestezi Dergisi*. 2003; 11:87- 98.
35. Ayşe Tana Aslan, Deniz Doğru, Uğur Özçelik. Akut respiratuar distress sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2004; 47: 209-21.
36. Mycek M, Harvey R. *Lipincotts-Farmakoloji*. Nobel Tıp Kitapları. 1997. 401-450
37. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimiza yayınları*. Konya 1995, 3-47.
38. Lin YS, Ho CY, Tang GJ, Kou YR. Alleviation of wood smoke-induced lung injury by tachykinin receptor antagonist and hydroxyl radical scavenger in guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*. 2001; 425:141-48.
39. Nieves C Jr, Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomed Pharmacother*. 2002; 56:471-82.
40. Kubes P, McCafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med*. 2000; 109:150-58.
41. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology*. 1999; 117:378-87.
42. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology*. 1999; 117:378-87.
43. Rocco PRM, Souza AB, Faffe DS, Passaro CP, Santos FB, Negri EM: Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:677-84.

44. Öztürk M., Güzelhan Y., Sayar K., Tüzün U. Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda plazma malondialdehit ve glutatyon düzeylerinin araştırılması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001; 11:155-59.
45. Yarıktaş M., Fehmi D., Doğru H., Aynalı G., Yönden Z., Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. SDÜ tıp fak dergisi. 2003; 10: 65-67.
46. John P. Richie J. The role of glutathione in aging and cancer. Experimental Gerontology. 1998. 27: 615-26.
- 47-) Zengin Ulakoğlu E., Koray Gümüştas M., Belce A., Altuğ T., Kökoğlu E. Strese bağlı mide mukozası hasarında endojen glutatyon tükenişinin enerji metabolizması ile ilişkisi. Cerrahpaşa J Med. 1998, 29:127-31.
48. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest. 2000; 17:1162 - 172.
49. Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin -1. J Clin Psychiatry. 1989; 50: 43-53.
50. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C: Cytokines: Basic and Clinical Immunology. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds). Appleton and Lange, Connecticut, California, Eight Edition; 1994:105 -23.
51. Kayaalp O. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri. In: Kayaalp O, editors. Tıbbi farmakoloji. İstanbul: pelikan yayıncılık; 2009, 1079-107.
52. Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC, Kudsk K, Mangiante EC. Blunt diaphragm trauma. A five year experience. Am Surg. 1990; 56:112-14.
- 53-) Paillard A. Lecons orales clinique chirurgicale de M. Dupuytren. Paris. Germer Baillere Libraire. 1839; 6:308-18.
54. Clemedson C J. Blast Injury. Physiology. 1956; 36:336-54.
55. Demling RH, Pomfret EA.. Blunt chest trauma. New Horizons. 1993; 1:402-21.
56. Song JK, Beaty DC: Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. AJR. 1996; 167:1510.
57. Shackford SR. Blunt chest trauma. The intensivist's perspective. J Intensive Care Med. 1986;1:125-36.40- Velanovich V. Crystalloid vs colloid fluid resuscitation. A meta-analysis of mortality.Surgery. 1989; 105: 65-71.

58. Velanovich V. Crystalloid vs colloid fluid resuscitation. A meta-analysis of mortality. *Surgery*. 1989; 105:65-71.
59. Biddle TL, Yu PN. Effect of furosemide hemodynamics and lung water in acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1979; 43:86-90.
60. Miller HB, Taylor GA, Mc Murtry RY, Mc Lellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore. Williams&Wilkins. 1990; 191-92.
61. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2:319-23.
62. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM*. 2000; 342:1334-49
63. Garber BG, Hevert PC, Yelle JD, Hodder RV: A systematic overview of incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 1996; 24:687-95.
64. Reynolds HN, Me Cunn M, Borg U. Acute respiratory distress syndrome: estimated incidence and mortality rate in a 5 million – person population base. *Critical Care*. 1998; 2:29-34.
65. Herve D, Herve M, Cheval C. Short-term effect of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med*. 2000; 28:304-8.
66. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med*. 1990; 20:225-32.
67. McIntyre RC, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000; 28:3314-31.
68. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002; 57:540-46.
69. Zhang H, Slutsky AS, Vincent JL. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive Care Med*. 2000; 26:474-76.
70. Günther A, Walmrath D, Grimminger F, Seeger W. Pathophysiology of acute lung injury. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2001; 22:247-58.
71. Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25:180-85.

72. Brower RG, Ware LB. Treatment of ARDS. *Chest* .2001; 120:1347-67.
73. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway Obstruction in asthmatic patients. *Chest*. 1991; 100:1319-22.
74. Frank Isık. Clinical Science Ketorolac may control more than pain. *Clinical Science*. 2003; 105:549-50.
75. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y. Treatment of ARDS. *Chest*. 2001; 120:1347-67.
76. 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.
77. Jansson A H,Erikson C, Wang W. Effect of budesonide and N- acetylcysteine on acute lung hyperinflation, inflammation and injury in rats. *Vascular Pharmacology*. 2005; 43:101-11.
78. Yürümez Y, İkizceli İ, Sözüer E M, Soyuer I, Yavuz Y,Avşaroğulları L, Durukan P. Effect of interleukin-10 on tissue damage caused by organophosphate poisoning. *Nordic Pharmacological Society* 2006; 100:323-27.
79. 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.
80. Fairbanks V.F., Klene G.G. Biochemical aspects of hematology. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999; 1696-1697.
81. Tassiopoulos AK, Carlin RE, Gao Y, Pedoto A, Finck CM, Landas SK. Role of nitric oxide and tumor necrosis factor on lung injury caused by ischemia/reperfusion of the lower extremities. *J Vasc Surg*. 1997; 26:647-56.
82. Feghali NT, Prisant LM. Blunt myocardial Injury. *Chest*. 1995; 108:1673-77.
83. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997; 112:235-243.
84. Meduri GU. The role of the host defense response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiologic correlations and response to glucocorticoid treatment. *Eur. Respir. J*. 1996; 9:2650-70.

85. Almawi WY, Lipman M, Stevens A, Zanker B, Hadro ET, Strom T. Abrogation of glucocorticosteroid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN- . J. Immunol. 1991; 146:3523-27.
86. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, Sher ER. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. J. Immunol. 1993; 153:3460-66 .
87. Meduri GU, Headley S, Tolley E, Shelby M, Stentz F.:Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. Chest. 1995;108:1315-25.
88. Hesterberg TW, Last JA. Ozone-induced acute pulmonary fibrosis in rats prevention of increased rates of collagen synthesis by methylprednisolone. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 123:47-52.
89. Hakkinen PJ, Schmoyer RL, Witschi HP. Potentiation of butylated - hydroxytoluene-induced acute lung damage by oxygen: effects of prednisolone and indomethacin. Am. Rev. Respir. Dis.1983; 128:648-51.
90. Rylander R, Beijer L. Inhalation of endotoxin stimulates alveolar macrophage production of platelet-activating factor. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135:83-86.
91. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. Chest. 1994; 105:1516-27.
92. Lee HS, Lee JM, Kim MS, et al. Low dose steroid therapy at an early phase of postoperative Acute Respiratory Distress Syndrome. Ann Thorac Surg. 2005; 79:405-410.
93. Aydın G. Deneysel omurilik yaralanmasında İnterlökin-10'un interlökin 1-beta ve interlökin-6 üzerine etkilerinin incelenmesi, Doktora tezi, SDU Tıp. Fak, Isparta, 2007.