



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACIL TIP KLİNİĞİ**

Klinik Şefi Uzm. Dr. M. Evvah KARAKILIÇ

**BİLATERAL KÜNT TORAX TRAVMASI İLE AKCİĞER
KONTÜZYONU OLUŞTURULAN RAT MODELİNDE
AMİNOGUANİDİN'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Dilek ATIK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Tez ve deney boyunca bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Mehmet SIRMALI'ya; ihtisas sürem boyunca bilgi, yardım ve destekleriyle yanımda olan Acil Tıp Kliniği Klinik Şefi Uzm. Dr. M. Evvah KARAKILIÇ başta olmak üzere tüm klinik uzmanlarına teşekkürü borç bilirim.

Deney boyunca her an yardım ve destekleriyle yanımda olan Uzm. Dr. Derya BALCI KÖROĞLU ve arkadaşım Dr. Bengü ŞELİMAN'a çok teşekkür ederim.

Hayatımın en büyük destekçileri ve bu günlere gelmemi sağlayan sevgili eşim Atilla ATİK'e, sevgili annem, babam ve kardeşlerime şükranlarımı sunmak sonsuz görevimdir.

Dr. Dilek ATİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜRLER	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. AKCİĞERLER	2
2.2. KÜNT TORAKS TRAVMASI	3
2.3. AKCİĞER KONTÜZYONU	6
2.4.KATALAZ	18
2.5. AMİNOGUANİDİN	19
2.6. AKUT AKCİĞER HASARININ KOMPLİKASYONU	21
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇLAR	47
ÖZET	49
ABSTRACT	52
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	65

KISALTMA DİZİNİ

SOR	: Serbest oksijen radikalleri
ARDS	: Akut respratuvar distres sendromu
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
ALI	: Akut akciğer hasarı- acute lung injury
S	: Sham
K	: Kontüzyon
AMG	: Aminoguanidin
AGK	: AMG Kontrol
CAT	: Katalaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Alveolokapiller membran hasarı ve solunum yetmezliği	10
Şekil 2. NO'nun akciğer taravmasındaki rolü	16
Şekil 3. ARDS'de patofizyoloji.....	27

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Ratların gruplar içinde dağılımı.....	32
Tablo 2. Gruplar arasında, SatO_2 , PaO_2 , PaCO_2 değerleri.....	37
Tablo 3. Gruplar arasında NO değerleri	38
Tablo 4. Gruplar arasında CAT değerleri.....	39

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1. Künt toraks travması için kullanılan düzenek.....	33
Resim 2. Travma kuvvetini toraksa ileten piston ve ağırlığın batın, kafa ve kalp travması oluşturmalarını engelleyen sehpa düzeneği.....	33
Resim 3. Travma sonrası seri kan gazı ve biyokimyasal parametrelerin alımı için yapılan düzenleme.....	40
Resim 4. Travma uygulanmayan sham grubundan alınan akciğer örneği	40
Resim 5. Künt toraks travması sonrası ex olan ratlarda eksplorasyonda masif hemotoraks	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Göğüs travmaları hızlanan yaşam koşulları nedeniyle artmakta, sıklık açısından kafa ve ekstremita travmalarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Göğüs yaralanmaları hayatın ilk dört dekadında travmaya bağlı ölümlerin %20-25'ini oluşturur (3,4). 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 (5). Toraks yaralanmaları hayati organların etkilenmesi ve oksijenasyonun bozulması nedeniyle diğer sistemleri de etkilemektedir (5,6).

Travma nedeniyle hospitalize edilen olguların 1/3'ünü ağır toraks travmalarının oluşturduğu bildirilmektedir (7,8). Toraks travmaları gerek giderek artan trafik ve iş kazaları gerekse toplumsal ve bireysel şiddet olaylarıyla günümüzde de önemini korumaktadır (9,10).

Major toraks travmalarının %30-75'inde ortaya çıkan akciğer kontüzyonu mortalite ve morbiditesi yüksek ciddi bir yaralanmadır. İzole kontüzyonda akut respratuvar distres sendromu gelişme olasılığı %17 iken ilave yaralanmalarla %78'lere kadar çıkmaktadır (11). Travma sonrası oluşan akciğer kontüzyonu patogeneğinde, lökosit infiltrasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi, serbest oksijen radikalleri önemli yer tutmaktadır.

Travmalar, 40 yaş altı insanlardaki en sık ölüm sebebidir. Bu ölümlerin de %25'i toraks travmasına bağlıdır. Toraks travması ile ilgili raporlar ilkçağ, ortaçağ ve rönesanstan günümüze kadar gelmektedir.

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

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. AKCİĞERLER

Solunum yolu epitel kirpikleri mukus ile kaplıdır ve eşgüdümle 1000-1500/dakika sıklıkta vurma hareketi yapar. Akciğerdeki tanecikler, solunum yolu epitel kirpiklerinin hareketi ile 16 mm/dakikalık bir hızla dışarı atılır. 2 milimetreden küçük çaplı tanecikler alveollere ulaşır ve burada makrofajlarca yok edilir. Normal bir kişi istirahatta iken 12-15/dk soluk alır. Her solukta 500 mililitre hava alınır. Bu şekilde dakikada 6-8 litre hava alınıp verilir. Hava, soluk alıp verme esnasında alveollerdeki gaz ile karışır ve basit sızmayla dakikada 250 mililitre oksijen bedene alınır ve 200 mililitre CO₂ dışarı atılır. Hava yolları, soluk borusundan alveollere kadar 23 dallanma gösterir. Bu dallanmaların ilk 16'sında gaz alış verişi olmazken kalan 7 dallanma bölgesinde gaz alış verişi olur. Trakeada kesit yüzey alanı 2,5 cm kare iken, alveollerdeki yüzey alanı 11800 cm kare olur. Bu yüzden küçük hava yollarında havanın akım hızı oldukça düşük seviyelere iner. Alveoller, kapiller damarlarla sarılmış haldedir. Çoğu alanda hava ile kan arasında alveol epiteli ve kapiller endoteli vardır. Kapiller damarla temas eden alveol yüzey alanı 70 metrekaredir. İnsanda 300 milyon alveol vardır (12).

Alveol duvarında iki tür epitel hücresi vardır:

Tip 1 epitel hücreleri: Uzun stoplazmik uzantıları olan yassı hücrelerdir.

Tip 2 epitel hücreleri: Tip 1 hücrelere göre daha kalın olup, çok sayıda lameller inklüzyon cisimcikleri içerir, sürfaktan salgırlar. Alveollerdeki yüzey geriliminin düşük olması sürfaktana bağlıdır. Sürfaktan lipit ve protein yapıdadır ve alveollerin kollabe olmasını, alveol içine sıvı geçişini önler. Steroid hormonlar sürfaktan yapımını artırır.

Akciğer damarlarında dolaşan kan hacmi 1 litre kadardır. Dolaşan kanın 100 mililitreden azı kapiller dolaşımdadır. Bir eritrositin kapillerlerden geçişi, istirahat halinde yaklaşık 0,75 sn iken egzersiz sırasında 0,3 saniye ya da daha az bir zamanda olur. Kan akımı azalmış olan akciğer bölgesinde,

alveollerdeki PCO_2 düşer. Bu düşüş o bölgede bronkokonstrüksiyona neden olarak, havanın daha az kanlanan bölgeden diğer bölgelere yönlendirilmesini sağlar. Akciğer kapiller damar basıncı 10 mmHg'dır. Akciğer kapiller damarındaki onkotik basınç 25 mmHg'dır. Akciğer kapiller damar basıncının 25 mmHg'yı geçmesi sonucu akciğer ödemi oluşur.

Akciğer alveollerindeki makrofajların etkin fagositoz yapma özellikleri vardır. Solunum yolu ile gelen bakteri ve diğer tanecikleri fagosit ederler. İmmün sistemin yok etmesi için alınan antijenleri uygun duruma getirirler. Kemik iliğine etki ederek monosit, granülosit oluşumunu hızlandırır ve granülositleri akciğere çağıran maddeler salgırlar (1).

2. 2. 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. 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. 13. yüzyılda Theodoric göğüs yaralanmalarının debride edilmesi ve kapatılmasını önerene kadar Galen' in penetran göğüs yaralarının bir yara lapası ile açık olarak pansumanı kabul görmekteydi. 19. 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, İkinci Dünya Savaşı yıllarında gecikmiş hemotoraks olgularında dekortikasyon yapılmaya başlanmıştır (13). Eski Yunan' dan beri göğüsün travmatik yaralanmaları ölümle eşdeğer tutulmuş ve günümüzde bile tedavisi tartışma konusu olmaktan kurtulamamıştır (14).

2. 2. 1. EPİDEMIYOLOJİ

Yaşamın ilk 4 dekatında 1. ölüm nedeni travmadır ve bu ölümlerin yaklaşık %20-25'i toraks travmalarına bağlıdır (13). Künt travmadan kaynaklanan ölümlerin yaklaşık %25'i göğüs yaralanmalarından dolayı oluşurken, %50'sinde göğüs travması ağırlaştırıcı faktör olmaktadır (15). Bu ülkedeki 100.000 travmatik ölümün %35'inin nedeni göğüs travmasıdır (16,17). 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 (18).

Künt travmalar, genellikle trafik kazaları, düşme, spor yaralanmaları, savaş, çarpışma ve patlamalarla oluşur. Oluşan künt travmaların etkileri, kütle ve çarpan maddenin hızı ile doğru orantılıdır. Künt toraks travması sonrası en sık görülen durum ALI'dir. Alveollerde oluşan kanama ve dokusal yaralanmanın büyüklüğü, künt toraks travmasının büyüklüğü ile doğru orantılıdır (19).

Shorr ve meslektaşları, künt toraks travması geçiren 515 hastayı gözden geçirdiklerinde, bunların %70,9'unun motorlu araç kazasına, %7,6'sının yüksekte düşmeye, %9,5'inin yaya kazasına, %7,8'inin motosiklet kazasına, %4,2'sinin de diğer sebeplere bağlı olduğunu görmüşlerdir (20). Künt toraks travmasıyla beraber bulunan yaralanmalar sıklık sırasına göre; ekstremité kırıkları (%54), kafa travmaları (%44), batin yaralanmaları (%21), pelvik kırıklar (%12) ve spinal travmalar (%6) 'dır (7). Ciddi toraks travmalı hastaların sadece %10-20'sinde izole toraks travması vardır. Diğerlerinde ise multitravma mevcuttur.

Trupka A ve arkadaşları, toraks travması olan multitravmalı vakalarda, daha önceleri %4 olarak saptanan ölüm oranının, günümüzde %25'lere ulaştığını göstermişlerdir (21).

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 (22,23).

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 önlenebileceği tahmin edilmektedir (11).

2. 2. 2. TORAKS TRAVMASININ PATOFİZYOLOJİSİ

Künt toraks travmasına bağlı ciddi yaralanmalar; doğrudan baskı veya ani durmaya bağlıdır. Doğrudan baskıya bağlı olarak, kaburga kırıkları, yelken göğüs, sternum kırıkları, torasik vertebra kırıkları oluşabilir. Derin yaralanmalar; ALI, künt myokard yaralanması, özefagus yaralanması, diyafram rüptürü ve akciğer kontüzyonu gibi yaralanmaları içerir. Ani durmaya bağlı yaralanmalar; aort, trakea, büyük damarlar ve solunum yolundaki bozulmayı içerir. Diğer bir yaralanma şekli ise kemik parçalarının yer değiştirmesi sonucu dokuların zarar görmesidir. Yer değiştiren kırık kemik uçları plevra, akciğer ve batin içi organlara zarar verebilir.

Hücre ölümü genellikle oksidatif stresin artması, nitrik oksitin yükselmesi ve iskemi sonucunda meydana gelmektedir. İskemiye bağlı hücre hasarından sonra oluşan oksijen radikalleri, reperfüzyon esnasında hücreler için daha yüksek oranda toksik olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri (SOR) hücre zarı bütünlüğünü bozup, hücre permeabilitesi artırır ve böylece hücre ölümüne sebep olur. Bu olaylar ışığında günümüzde SOR'un önemi gittikçe artmaktadır (24). Makroskobik değişikliklerle beraber histopatolojik değişiklikler (ödem, hiperemi, hemoraji vb.) olur, sonuçta akciğerde dolaşım bozulur,

mikrosirküler şok gelişir. Tüm bu olaylar SOR'un oluşumuna sebep olur. Sonuçta lipit peroksidasyonu ve membran hasarı gelişir (25).

2. 2. 3. TORAKS TRAVMASINA BAĞLI PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Kosta fraktürleri
- Akciğer kontüzyonu
- Akciğerde parankimal lacerasyon
- Akciğerde hematoma
- Travmatik akciğer kisti
- Kosta kartilaj yaralanmaları
- Göğüs duvarında kontüzyon ve hematoma
- Hemotoraks
- Pnomotoraks
- Cilt altı emfizemi
- Tansiyon pnomotoraks
- Klavikula fraktürleri
- Skapula fraktürleri
- Yelken göğüs
- Diyafragma yaralanmaları
- Travma sonrası göğüs duvarı deformitesi
- Travmatik asfiksi
- Trakeobronşial yaralanmalar
- Kunt kalp ve büyük damar yaralanmaları
- Kardiak tamponad
- Özafagus yaralanması
- Sistemik hava embolisi

2.3. AKCİĞER KONTÜZYONU

Göğüs duvarı kunt travmaya direnç gösterir ve absorbe ettiği kinetik enerjiyi akciğere iletir. Bunun sonucu olarak, alveollerde meydana gelen aşırı

gerilme ve yırtılma, alveollerin bronşiollerden ayrılması, intraalveoler kanama, intestisyel 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 (11,13).

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 (14).

Akciğer kontüzyonun 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 (15).

Wagner'in sınıflamasına göre akciğer kontüzyonu ile birlikte dört tip yaralanma vardır. Tip 1 yaralanmalar, en sık ve genellikle 49 yaşının altındakilerde görülen yaralanmalardır. 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 (13,15).

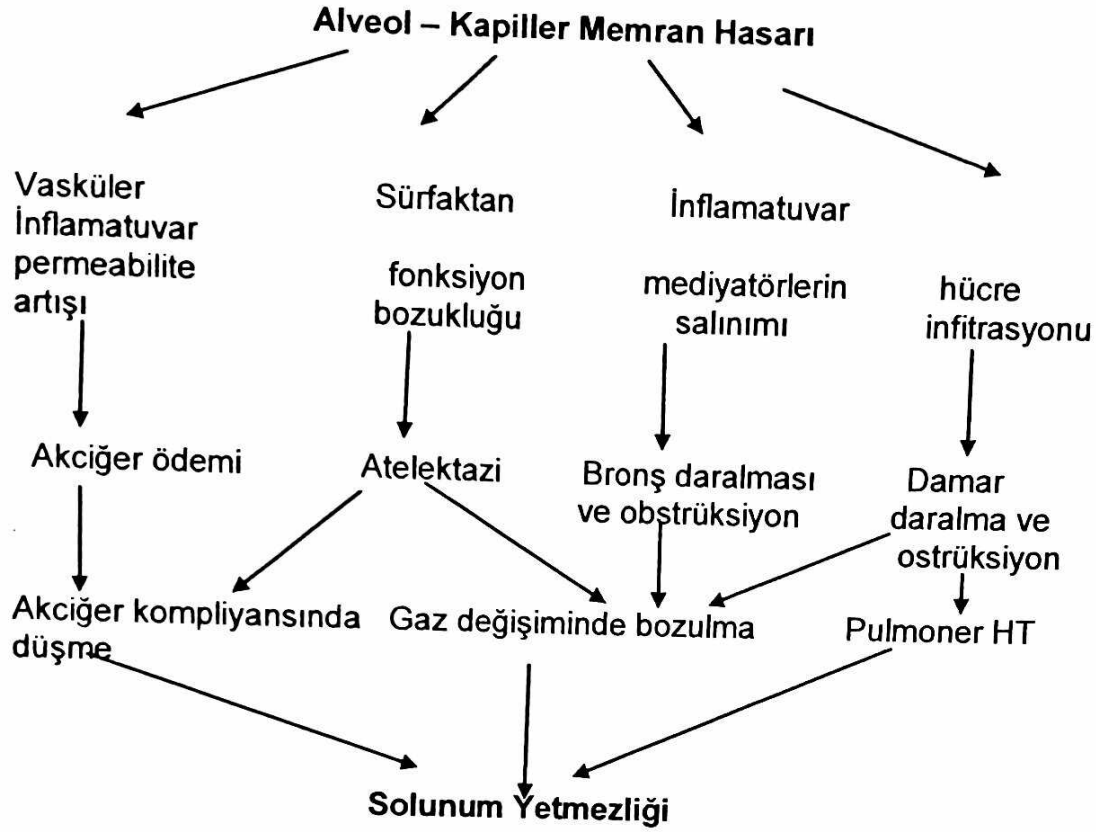
Travmanın ilk anında merkezi bir kanama odağını takiben birkaç saat sonra kanamanın etrafında ödem oluşmaya başlar. İlk günün sonunda alveollerin normal yapısı tamamen bozularak yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Bu nedenle kontüzyona maruz kalmış akciğer parankiminin oksijenasyonu normal 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 (25).

Travmayı izleyerek kapiller permabilite hem sistemik hem de pulmoner olarak artar ve ödem gelişir. Künt toraks travması, nörolojik bir

yanıt ya da sistemik nöral boşalmaya neden olur. Bu durum periferik vasküler direnci artırır. 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 (15).

Yaralanma sırasında dokularda oluşan hipovolemi, arteryal tromboz veya direkt arter hasarı yüzünden nekroz gelişebilir. Nekrozdan önce 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. (15,21).

Major toraks travması geçiren bütün hastalarda alveolokapiller gaz değişimi ve arter hipoksisi olur. Pulmoner kapiller basınç, vasküler basıncı aşarsa intrapulmoner şant gelişir (26). 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 vazokostriksiyon hasara uğramış akciğer alanı ile doğru orantılıdır. Yaralanmadan 24–48 saat sonra olaylara atelektazi ve inflamasyonda katılmasıyla hipoksemi daha belirgin hale gelir (27).



Şekil 1. Alveolokapiller memran hasarı ve solunum yetmezliği

2. 3. 1. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA KLİNİK

Toraks travması solunum ve dolaşım gibi vital organ veya sistemlerin travması olması nedeni ile resüsitasyon 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 düşünülmelidir (13).

Toraks travması sonrası akciğer kontüzyonu geçiren hastalarda genellikle dispne, taşikardi, hemoptizi ve hipotansiyon görülür. Fizik muayenede patolojik bulgu saptanmamakla beraber ciddi kontüzyonlarda

inspiratuvar raller ve azalmış solunum sesleri bulunabilir. Fizik muayenede solunum seslerinin alınmaması pnömotoraks ve hemotoraksı akla getirmelidir (13).

Akciğer kontüzyonu ciddiye alınması gereken bir yaralanma şeklidir. Akut akciğer hasarı künt toraks travmalarının %30-75'inde görülen çok yaygın klinik bir durumdur (28). Künt toraks travması geçiren hastalarda akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) görülebilmektedir. Künt toraks travması sonrası ARDS gelişen hastalarda akut akciğer hasarı mevcuttur. 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 (19). Akciğer kontüzyonu ayrıca pulmoner emboli ve pnömoni için predispozan etken olmaktadır (13).

2. 3. 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, pnömotoraks ve hemotoraksın saptanmasında X-ray grafiye üstün olduğu bildirilmiştir (31,32).

Akciğer kontüzyonu oluşan hastalarda, X-ray görüntülemede 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 (32,33). Yama biçimindeki lezyonlar flu ve kenarları siliktir. Lezyonun çevresindeki kanın zamanla absorbe olması ile görüntü daha keskin kenarlı olur (32). Eğer travmadan sonraki 48 saat içinde akciğer kontüzyonu radyolojik olarak ilerliyorsa aspirasyon, bakteriyel pnömoni, akut respiratuvar distres sendromu olasılıkları akla gelmelidir (15). 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 (30,34). 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 (35,36).

2. 3. 3. AKCİĞER KONTÜZYONUNDADA HÜCRESEL VE MOLEKÜLER YANIT

Serbest Oksijen Radikalleri (SOR), vücutta doğal yollardan oluşabilen ve eşleşmemiş bir elektron içeren moleküllerdir. Bunların düzeyi, vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından kontrol edilerek dengede tutulur. Bu dengenin SOR lehine bozulması protein, yağ, nükleik asit gibi önemli moleküllerde yıkıcı tepkimeleri başlatabilir. SOR akciğerlerde bir çok patofizyolojik oluşumda rol alabilir. Oksidan/antioksidan dengedeki oksidanlar lehine bir bozulma, doğrudan solunum yolu epitel hücreleri üzerinde hasara sebep olabilir. SOR'a bağlı doku hasarı oluşumunda en önemli yol, hücre membranında bulunan lipitlerin peroksidasyona uğramasıdır (37). Lipid peroksidasyonundaki artış, serbest radikallerin oluşturduğu doku hasarının

bir göstergesi olarak kullanılabilir. Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden biri malondialdehittir . Bu molekül oksijeni indirgeyerek, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit oluşumuna sebep olur, bu ürünler de hücre ve dokulara zarar verirler.

Nötrofiller tarafından üretilen bu radikaller, vücutta kan ve doku antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılır. Akciğerler, hücre içi ve dışı düzeyinde, solunum sistemi hücrelerini oksidatif hasara karşı koruyan yaygın ve güçlü bir antioksidan sisteme sahiptir. Bu sistem süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimleri ve askorbik asit, tokoferoller ve karoten gibi antioksidan molekülleri içerir.

Lipitler, serbest radikallere çok duyarlıdır. Hücre membranındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri, serbest radikallerle kolayca etkileşerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Hücre membranındaki lipitlerin peroksidasyonu sonucu, meydana gelen membran hasarı, geriye dönüşsüzdür ve serbest radikallere bağlı doku hasarı oluşumunda, en önemli sebeptir (38). Bu olaylara karşı solunum yolu epiteli, antioksidan enzim ve moleküller tarafından korunurlar. Yapılan bir çalışmada, alt solunum yolları yüzey epitelyum sıvısında, antioksidan olarak SOD, CAT, GSH, vitaminler ve albümin, transferrin gibi plazma proteinleri bulunmuştur (39).

Organizmada normal metabolik görevler sırasında serbest radikal üreten kimyasal bileşiklere **prooksidan**, bu molekülleri ortadan kaldıran, baskılayan ya da ters etki gösteren moleküllere ise **antioksidan** denir. Prooksidan ve antioksidanlar hücre içinde denge halindedir. İskemi yada travma gibi durumlarda serbest radikal üretimi artar. Antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda, oksidanların zararlı etkileri ortaya çıkar (40).

Antioksidan savunma sistemleri toplayıcı, bastırıcı, onarıcı ve zincir kırıcı olmak üzere etkilerini dört şekilde gösterirler:

a-Toplayıcı antioksidan savunma sistemi: Oksijen radikallerini tutar veya onları daha zayıf yeni moleküllere çevirerek etki eder. Bunlar antioksidan enzimler, mukus, ürat, albumin, v.b.' dir.

b-Bastırıcı antioksidan savunma sistemi: Oksijen radikallerine hidrojen aktararak, etkilerini azaltır veya etkisiz şekle dönüştürür. Vitaminler, flavonoidler, trimetazidin bu grupta yer alır.

c-Zincir kırıcı antioksidan savunma sistemi: Oksijen radikallerini bağlayarak, peroksidasyon zincirini kırıp etkisiz hale getirirler. Hemoglobinin, seruloplazmın mineralleri bu grupta yer alır.

d-Onarıcı antioksidan savunma sistemi: Peroksidasyon zincirini tamir ederek etki gösterirler (41).

Antioksidanlar iki grupta incelenir:

1-Endojen antioksidanlar

2-Eksojen antioksidanlar

1-Endojen antioksidanlar: Enzimatik olan ve olmayan savunma yollarını kapsar.

a-Enzimatik savunma yolları: Serbest radikal tepkimelerinin başlaması için gerekli radikal miktarını azaltırlar bu sebeple bunlara **doğrudan antioksidanlar** adı verilir. Bunlar:

Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz: Yakıt maddelerinin oksidasyonunu sağlayan bir enzimdir. Moleküler oksijenin %95-98'ini kullanarak radikal oluşumunu önler.

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit radikalinin toksik etkilerine karşı koruyucu bir enzimdir. İki süperoksit radikalini hidrojen peroksit'e dönüştüren tepkimeyi sağlar.

Katalaz: İki H₂O₂ molekülünden birini elektron alıcısı diğerini ise elektron vericisi olarak kullanıp suya çevirir.

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px): Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. GSH-Px lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole çevirir. Böylece

membran yağlarını ve hemoglobini peroksitlerin oksidasyonuna karşı korur. Antioksidan etkisi için glutatyon ihtiyacı duyar. Glutatyonun yükseltgenmesinde GSH-Px, indirgenmesinde GSH-Rd enzimi görev alır.

Fosfolipit hidroperoksit glutatyon peroksidaz (FL GSH-Px): Membran fosfolipitlerinin hidroperoksitlerini alkollere indirger. Selenyum içeren bir peroksidazdır.

Glutatyon S-Transferaz(GS-T): 4 şekilden oluşur. Glutatyon S-Transferaz-alfa en fazla bulunan şeklidir ve karaciğerde fazladır. GS-T-gama şekli karaciğer sitokrom p450 epoksitlerin birleştirilmesinde rol alır. Glutatyon S-Transferaz toksik etki giderici, antioksidan, hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı olarak rol alır (39).

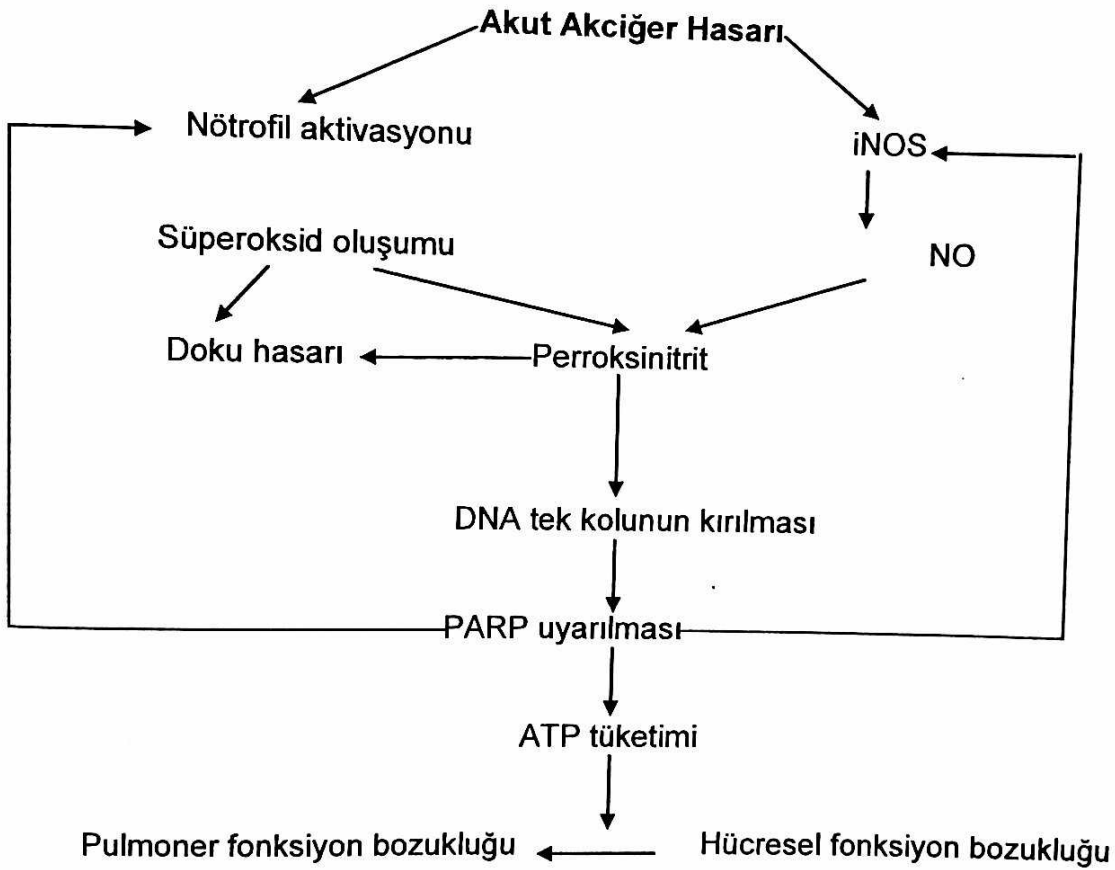
b-Enzimatik olmayan savunma yolları: Hücrelerde serbest radikallere karşı birçok endojen, enzim olmayan antioksidan yol vardır. Bu yolların başlıcaları alfa tokoferol (Vit E), beta karoten (Vit A), askorbik asit (Vit C) ile yürütülen yollardır. Diğer antioksidan toplayıcılar, toksik oksijen ürünleri ile doğrudan tepkimeye girerek daha sabit bileşikler oluştururlar. Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak dolaylı toksik ürünlerin salınımını engeller (42).

2-Egzojen antioksidanlar: Egzojen antioksidanlar (gıdalar, ilaçlar vs.), oluşmuş radikalleri toplayarak, serbest radikallerin salınımını engelleyerek veya endojen antioksidan savunmayı artırarak etki ederler.

2. 3. 3. 1 NO ETKİLERİ

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 (43). NOS ile sentezlenen yüksek konsantrasyondaki NO ise travmadaki doku hasarını artırır (44). Kısaca NO

akut inflamatuvar olaylarda hem koruyucu hemde hasarlayıcı bir molekül olarak etki gösterebilir. NO'in serbest oksijen radikalleri ile etkileşimi ve antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Ortamda oksijen varsa NO'den NO₂ ve iki elektronlu oksidanlar olan N₂O₃, N₂O₄ oluşur. Süperoksidi bağladığı için NO'in 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 (45). Bu reaktif, enzim fonksiyonları ve membran bütünlüğüne zarar verir. (Şekil 2)



Şekil 2. NO'nun akut akciğer travmasındaki rolü (42)

2. 3. 3. 2. NO ve AKCİĞERLER

Solunum havasında NO (sağlıklı bireylerde 5-10 ppb) ve bronkoskopik lavaj ve indüklenmiş balgam örneklerinde NO metabolitlerinin saptanması, NO'nin hava yollarında sentezlendiğini gösteren bulgulardır (100,101). Akciğer fizyopatolojisinde major rol oynamaktadır. NO'nin akciğerdeki hücresel kaynakları epitel hücreleri, pulmoner arter ve venlerin endotel hücreleri, inhibitör nonadrenerjik nonkolinerjik nöronlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri, mezotel hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardır (99). iNOS normal hava yolu epitelinde yer alır ve sitokinler, endotoksin ve SOR tarafından indüklenebilir. Nitrik oksidin birçok zararlı etkisi süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrite bağlı olarak ortaya çıkar. İnflamatuvar süreçte NO ve süperoksit radikallerinin oluşumu epitel hasarına, medyatör salınımına ve hava yolu duyarlılığının artmasına neden olmaktadır (28).

2. 3. 4. AKCİĞER KONTÜZYONUNDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Akciğer kontüzyonu olan hastalar hızlı şekilde kötüleşebilir. Akciğer kontüzyonu geçiren hastalar ayrıntılı olarak monitörize edilmelidir. PaO₂ 60 mmHg'nın 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 (15,16). 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 (45). Ama genel görüş teorik avantajının, makrofaj fonksiyonlarını bozucu etkisi yanında çok az olması nedeni ile sınırlı endikasyonda kullanılmaktadır (13).

2. 4. KATALAZ

Organizmada serbest radikal oluşturan olayların başlıcaları mitokondrial elektron transportu, hekzos monofosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, doğal uyaranlarla fagositik hücrelerin aktivasyonu ve kimyasal yıkım olaylarıdır. Katalaz, antioksidan sistemin üç önemli enziminden biri olup yapısında demir içeren bir tetramerdir (39).

Katalaz, hidrojen peroksiti doğrudan parçalayarak etki eder. Katalaz hidrojen peroksite karşı rölatif olarak düşük affinite gösterdiğinden katalaz aktivitesi hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarında daha önemli hale gelmektedir. Düşük hidrojen peroksiti konsantrasyonlarında, metil veya etil hidroperoksitler, metanol, etanol, fenol gibi küçük moleküllü elektron vericilerini indirger. Enzimin bu iki tür aktiviteden hangisini göstereceği, başta hidrojen peroksit üretim hızı olmak üzere oluşa Serbest radikallerin hücre dışı etkileri hücreler arası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar (44). Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidlerinin oksidasyonu sonucunda lipid peroksidasyonu gelişir.

2. 5. AMİNOGUANİDİN

Biguanid grubu bir nükleofilik hidralazin derivativesi ve antidiyabetik olan AG ilk kez 1892'de nitroguanidinin redüksiyonu ile hazırlanmıştır (47). AG, yüz yıldan fazla zamandır bilinen bir preparat olup ileri glikozilasyon son ürünlerinin inhibitörlerinin prototipidir. 1986'da glukozun dokularda neden olduğu çapraz bağ oluşumunu ve doku hasarını engellediği gösterilmiştir (47,48).

AG, AGE inhibitörü olmasının yanı sıra, 1990'ların başında uyarılabilen nitrik oksit sentazı (iNOS) inhibe ettiği de gösterilmiştir (12-14). AG'nin, histamin ve putresin gibi biyolojik aktif diaminlerin degradasyonunu katalizleyen, diamin oksidaz (DAO) enziminin potent inhibitörü olduğu bildirilmiştir (47). DAO böbrek, adrenal gland, barsak, plasenta ve timusta yüksek aktiviteye sahiptir.

AG, spermidin ve spermin gibi kompleks poliaminlerin sentezinde anahtar bir enzim olan S-adenozilmetiyonin dekarboksilaz (SAMDC) enzimi üzerine de etkileri mevcuttur. AG'nin SAMDC enzimini stabilize ederek seviyesini artırdığı fare lösemi hücrelerinin kültüründe gösterilmiştir (49,50).

Daha önceki çalışmalarda AG'nin antioksidan etkileri (15,16) ve peroksinitriti temizleyici etkileri gösterilmiştir. (51) Ayrıca AG'nin serbest radikal temizleyici etkileri (süperoksit ve OH radikallerine karşı) de gösterilmiştir (15,16).

Fujisawa ve ark. (52) tarafından, AG'nin yaşlanmayı önleyici etkileri de gösterilmiştir. Tüm bu etkilerine rağmen AG'nin diyabetik hastalarda kullanımında tereddütler de vardır. Çünkü AG'nin pridoksini bağlaması nedeniyle hayvanlarda uzun süre uygulamalarında vitamin B eksikliği ve nörotoksisite geliştiği gösterilmiştir (53).

Ayrıca klinik tedavide AG'nin, gastrointestinal rahatsızlık, KC fonksiyon testi anormallikleri, grip benzeri semptomlar ve nadiren vaskülit yaptığına dair yan etkileri rapor edilmiştir (54).

Aminoguanidin ilk olarak diyabetik komplikasyonların önlenmesine yönelik yapılmış deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Daha sonra yapısındaki hidrazin grubunun iNOS'a özgü inhibitör etkiden sorumlu olduğu gösterilmiş ve bilinen ilk selektif iNOS inhibitörlerinden biri olarak deneysel çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (55). N-monometil-L-arjinin (L-NMMA) NOS enziminin üç izoformunu da inhibe edebilen nonselektif bir NOS inhibitörüdür. L-NMMA ile aminoguanidinin karşılaştırıldığı farmokokinetik incelemelerde aminoguanidinin NMMA'ya göre eNOS'u 40 kat daha az baskıladığı, nNOS'a göre iNOS'u ise 20-30 kat daha güçlü baskıladığı gösterilmiştir. Bu bulgular aminoguanidinin iNOS'a selektivitesini göstermektedir (55).

2. 6. AKUT AKCİĞER HASARI KOMPLİKASYONLARI

2. 6. 1. AKUT AKCİĞER HASARI (ACUTE LUNG INJURY -ALI)

19. yüzyılın sonlarına doğru Dupuytren tarafından tanımlanan ALI künt toraks travmalı hastaların %50-60'ında oluşur (56,57). 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 bronşioleleri 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. 6. 2. EPİDEMİYOLOJİ

Künt toraks travmalı hastaların %50-60'ında ALI görülmektedir (56). ALI, tüm künt toraks travmalıların %30-75'inde görülen çok yaygın bir klinik durumdur (28). Multitravmalı 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 (27).

2. 6. 3. FİZYOPATOLOJİ

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 dalgaının 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 (58). ALI'li vakaların %50'sinden fazlasında akciğerde inflamasyon görülür (27).

2. 6. 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 (59).

2. 6. 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 hipertansiyon bulguları olmaması.

2. 6. 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 (60).

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 (61).

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 atelettazi en aza iner ve pnomoni gelişme riski azalır.

ALI nedeni ile takip edilen hastalarda verilen furosemid pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven drencini azaltır böylece pulmoner kapiller hidrostatik basınç düşer, pulmoner kapiller sıvı filtrasyonu azalır, intraselüler mesafedeki sıvı azalır. Tüm bunlara bağlı olarak akciğer görevini yapmaya başlar. Furosemidin tüm bu etkileri diüretik etkisinden bağımsız olarak gerçekleşir. Ayrıca diüretik etkiside tablonun iyileşmesine destek verir (62,63).

2. 7. AKUT RESPRATUVAR DİSTRES SENDROMU

ARDS ilk kez 1967 yılında tanımlanmıştır (64). 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 (65).

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 (66).

2. 7. 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 (67). ARDS sıklığı 1993-1995 yılları arasında 4634 hastayı kapsayan bir çalışmada %6,4

olarak bulunmuştur (68). Travma sonrası gelişen ARDS, sepsise bağlı gelişen ARDS'den sonra ikinci sıklıktadır, yapılan çalışmalarda %12-39 arası değerler rapor edilmiştir (66). 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. 7. 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 (69,70). 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.

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

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

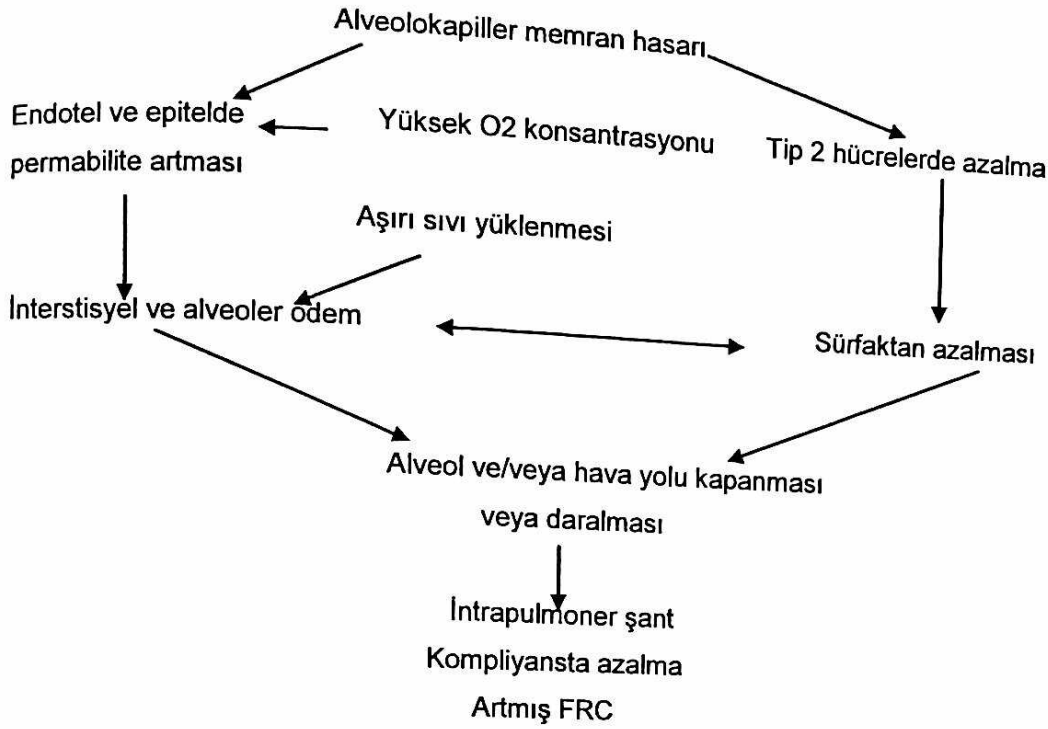
Fibrotik evre (Faz 3): 10-14. günlerde oluşur. Akciğer destrüksiyonu, amfizematöz değişiklikler, fibrozis, pulmoner vasküler daralma, kronik akciğer hastalığı olarak çıkar (65).

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 (71).

ARDS'li hastalarda erken dönemde bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofiller ve nötrofil ürünlerinin belirgin birikimi tespit edilir (65,71,72). 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 (71).

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 permeabiliteyi artırır, hipotalamik etkisi ile vücut ısısını artırır. IL-1 monosit, makrofaj ve epitel hücrelerinde yapılır. Proinflamatuvar yanıtı tetikler, nötrofil aktivasyonunu ve endotelle ilişkisini artırır (73). Proinflamatuvar süreçte doku hasarının oluşumunda serbest radikallerde önemli rol oynarlar. DNA, protein ve lipid peroksidasyonuna yol açarlar. ARDS'li hastalarda antioksidan düzeyleri azalmıştır (72,74).

ARDS patofizyolojisinde özetle gaz değişim yüzeyinde diffüz hasar, artmış vasküler permeabilite, pulmoner ödem mevcuttur. Patolojik olarak interstisyel boşlukta sıvı, hyalin membran ve sürfaktan kaybına bağlı alveolar kollaps gözlenir (69,70).



Şekil 3. ARDS de patofizyoloji

2. 7. 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.

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 seyrekir. Azalmış akciğer hacimleri iyileşme süreci ile beraber artar. Akciğer hacimlerinde saptanan hafif düşüklükler, minimal kalıcı restriktif anomalileri düşündürmelidir (75).

2. 7. 4. TANI

ARDS tanımlanmasında göz önüne alınan ölçütler şunlardır.

- 1-) Başlangıç: Ani
- 2-) Oksijenasyon: $PaO_2 / FiO_2 < 200$ mmHg
- 3-) Pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mmHg altında veya klinik olarak sol atrial hipertansyon bulguları olmaması.
- 4-) Standart akciğer grafisinde bilateral konsolidasyon olması

2. 7. 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 periferik 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 yapılarıda görülebilmektedir (75).

2. 7. 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 (75). Fazla sıvı vermekten sakınmalı ve gerekirse diüretiklerde tedaviye eklenmelidir. Fazla sıvıyı atmak ve inflamatuvar maddeleri vücuttan uzaklaştırmak için hemofiltrasyon ya da hemodiafiltrasyon uygulanabilir (76). Hızlı sıvı infüzyonu, hasarlı doku yanındaki sağlıklı akciğer dokusuna zarar verebilir (77). Furosemid, doğrudan pulmoner venül düz kaslarını etkileyerek pulmoner ven direncini azaltır ve akciğer fonksiyonunu daha iyi yapar. Bu etkiler furosemidin diüretik etkisinden bağımsızdır (63). 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 (78).

ARDS tedavisinde sürfaktan, kortikosteroidler, anti-IL-8, pentoksifilin, alveolar ödem çözücüler (beta-2 agonistler), alveol epitel bariyer onarıcılar (keratosit growth faktör, hepatosit growth faktör), prostaglandin agonist ve inhibitörleri (ketokanazol, tromboksan inhibitörleri v.b), inhale pulmoner vazodilatörler (PGE-1 ve PGE-2 gibi), immünoterapi, hidralazin, siklooksijenaz inhibitörleri, nitroprussid, NO, antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, vitamin A, prosistein, N asetil sistein, ürik asid, glutatyon, antiproteazlar v.s) denenmektedir (79). Gerektiğinde yeterli mekanik ventilatör desteği ve yoğun akciğer temizliği pnomoniye önlemek için kullanılmalıdır. Bunların dışında hastalarda, solunum fizyoterapisi, hava yolunun daima açık tutulması ve ağrı kontrolü sağlanmalıdır.

Enteral beslenmeye erken başlanmalıdır. Böylece hem bağırsaklardaki villus atrofi önlenir hemde bakteri ve toksik maddelerin geçişi azaltılır. ALI/ARDS'de bağışıklık sistemi baskılandığından hastalara bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir ki, bu antioksidanlar, glutamin, vitamin A, vitamin C, arginin, beta-karoten, nükleotitler, selenyum ve taurin gibi öğeleri içermektedir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Numune Hastanesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan (14.05.2011) onay alındı (2010/19). 63 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat Ankara Saki Yenilli Deney Hayvanları laboratuvarından temin edildi. Ratlar deney öncesi tel kafeslerde 12 saat gece, 12 saat gündüz sirkadiyen ritimde, ortam sıcaklığı 20-26°C olacak şekilde 10 gün süre ile tutuldular ve gözlemlendiler. Deneyden 12 saat önce, su hariç beslenmeleri durduruldu. Tüm ratların bakımı, Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneği tarafından biçimlendirilen Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından hazırlanıp Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan, Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı için Kılavuz'una (NIH basım no.85-23, 1985 revize edildi) uygun olarak yapıldı. Her grupta 7 rat olmak üzere randomize olarak gruplar oluşturuldu. (Tablo 1) Gruplar;

Grup 1; Sham (n=7): Künt toraks travması uygulanmayan, aminoguanidin verilmeyen sham grubu.

Grup 2; Kontrol (n=7): Künt toraks travması uygulanmayan ve aminoguanidin verilen kontrol grubu

Grup 3; Kontüzyon (n=28): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan ve intraperitoneal serum fizyolojik verilen grup. 0, 1, 2, 3. gün olarak dörder grup oluşturuldu.

Grup 4; Aminoguanidin (n=21): Künt toraks travması ile akciğer kontüzyonu oluşturulan ve aminoguanidin verilen grup. 1, 2, 3. gün olarak üçer grup oluşturuldu.

Ratlara intraperitoneal 100 mg/kg aminoguanidin ilaç gruplarına travmadan 3 saat öncesi olacak şekilde uygulandı. Aminoguanidin kontrol

grubuna ve aminoguanidin ilaç gruplarına da 2. ve 3. gün düzenli olarak 100 mg/kg aminoguanidin verilmeye devam edildi.

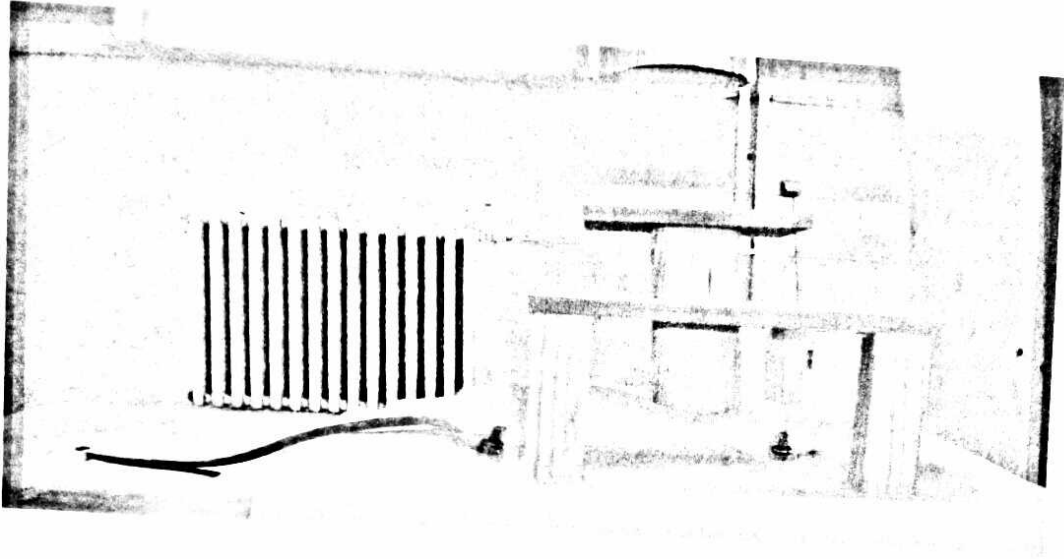
Gruplar:	Sham (n)	Kontüzyon (n)	AMG (n)	AMG KONTROL (n)	Toplam (n)
0. gün	7	7	0	0	14
1. gün	0	7	7	0	14
2. gün	0	7	7	0	14
3. gün	0	7	7	7	21

Tablo 1. Ratların gruplar içinde dağılımı

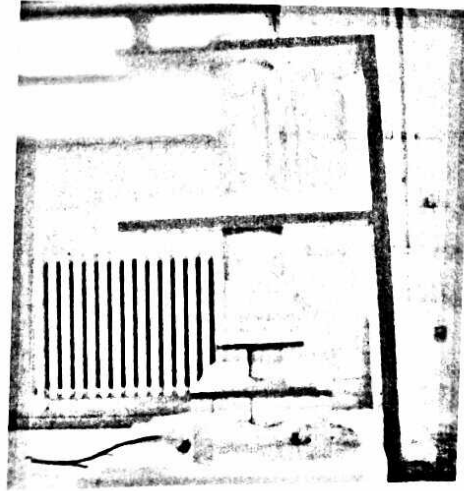
3. 1. ANESTEZİ VE UYGULAMA

Cerrahi işlemden 12 saat önce ratlar aç bırakıldı. Ratlar travma öncesinde xylazine 100 mg/kg ve ketamin 10 mg/kg anestezi uygulandı. Anestezi uygulanan ratlara ekstremitelerinden kontüzyon oluşturulan Lexon Platformuna sabitlenerek çarpma kuvvetini izole şekilde toraks duvarına ileten pistonla sternum ve kalbi koruyacak şekilde boşluk oluşturuldu. Ratlara (300-400 vücut ağırlığına sahip) sham grubu ve Aminoguanidin kontrol grupları hariç 1.512 jolue kuvvet ile künt toraks travması uygulandı. Çarpma enerjisi (E), $E = mgh$ formülü ile hesaplandı, m = kütle (kilogram), g = yerçekimi ivmesi (9.8 m/s^2), h= ağırlığın bırakıldığı yükseklik (metre). Sürtünme kuvveti gözardı edildi. Travma sonrası kontüzyon grubu ve sham grubunda 7'şer rattan, anestezi altında iken abdominal aortadan 2cc kan alındı, alınan kanda, PaO₂, SatO₂, PCO₂, oksidatif stres parametrelerinden katalaz, malondialdehit düzeylerinin tespiti amaçlandı. 1.günde sham grubu, kontüzyon 0. ve 1. gün grupları ve AMG ilaç grubundan 1.gün ratları sakrifiye edildi. 1. gün aminoguanidin ilaç gruplarından ayırdığımız 1. 2. ve 3. günlerdeki ratlardan sırası ile 1, 1 ve 2 rat kontüzyon sonrası 4 rat ölümü görüldü. 2. gün geri kalan (sakrifiye edilmeyen) ratlara ilaç dozları uygulanmaya devam edildi. 2. gün kontüzyon 2.gün ratları,AMG ilaç

grubundan 2. gün ratları 1.gün sham ve AMG 1.gün ilaç gruplarına uygulanan işlemler uygulandı.3. gün kontüzyon 3.gün ratları,AMG ilaç grubundan 3. gün ratları 1.gün sham ve AMG 1.gün ilaç gruplarına uygulanan işlemler uygulandı. Explorasyonda ratlarda ölüm nedenlerinin pnomotoraks, hemotoraks ve kardiak tamponata bağlı olduğu tespit edildi



Resim 1. Travma kuvvetini toraksa ileten piston ile ağırlığın batın, kafa ve kalp travmasını oluşturmasını sehpa düzeneği



Resim 2. Künt toraks travması için kullanılan düzenek

3. 2. ÇALIŞMADA BAKILAN OKSİDAN-ANTIOKSİDAN PARAMETRELER

3. 2. 1 KATALAZ

Organizmada serbest radikal oluşturan olayların başlıcaları mitokondrial elektron transportu, hekzos monofosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, doğal uyaranlarla fagositik hücrelerin aktivasyonu ve kimyasal yıkım olaylarıdır. Katalaz, antioksidan sistemin üç önemli enziminden biri olup yapısında demir içeren bir tetramerdir (81).

Katalaz, hidrojen peroksiti doğrudan parçalayarak etki eder. Katalaz hidrojen peroksit için rölatif olarak düşük affinite gösterdiğinden katalaz aktivitesi hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarında daha önemli hale gelmektedir. Düşük hidrojen peroksiti konsantrasyonlarında, metil veya etil hidroperoksitler, metanol, etanol, fenol gibi küçük molekülü elektron vericilerini indirger. Enzimin bu iki tür aktiviteden hangisini göstereceği, başta hidrojen peroksit üretim hızı olmak üzere oluşa 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.

3. 3. PLAZMA HAZIRLIĞI

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. Plazmadan NO ve KATALAZ düzeyleri çalışıldı.

NO Kiti

Elisa yöntemi ile Cayman (USA) kiti kullanılarak çalışıldı. 540 nm dalga boyunda okutuldu. Konsatrasyonu μmol olarak hesaplandı.

Katalaz Kiti

Elisa yöntemi ile Cayman (USA) kiti kullanılarak çalışıldı. 540 dalga boyunda okutuldu. Katalaz aktivitesi $\mu\text{mol/min /ml}$ hesaplandı.

3. 4. KAN GAZI ÇALIŞILMASI

Siemens- Advia Rapid Lab. 1200 cihazında desenden aortadan alınan kanda SatO_2 , PaO_2 PaCO_2 değerleri çalışıldı.

3. 5. BİYOKİMYASAL İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Kaydedilen veriler numaralandırılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel incelemeler "SPSS 15.0 İstatiksel 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.

4. BULGULAR

4. 1. ARTERİYEL KAN GAZI SONUÇLARI

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

SatO₂ değerinin 0, 1. günlerde kontüzyon grubunda sham grubuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$.) 2. ve 3. günlerde SatO₂ değeri sham grubuna göre kontüzyon grubunun düşük olduğu tespit edildi ($p<0.05$). SatO₂ değerinin 2, 3. günlerde aminoguanidin grubunda sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). SatO₂ değerinde, 1. ve 2. günlerde aminoguanidin grubunda kontüzyon grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). 3. günde SatO₂ değerinin aminoguanidin (AG) grubunda kontüzyon grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p>0.05$). SatO₂ değerinde, 1, 2 ve 3. günler AG kontrol grubunda, sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

PaO₂ değerinin 2 ve 3. günler kontüzyon grubunda, sham grubuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$). PaO₂ değerinin, 1., 2. ve 3. günler AG grubunda, sham grubuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$). PaO₂ değerinde, 1., 2. ve 3. günler AG grubunda, AG kontrol grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). 3. gün PaO₂ değerinin, AG grubunda kontüzyon grubuna göre yükseklik mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). PaO₂ değerinde, 1, 2. ve 3. günler sham grubu ile AG kontrol grubunda farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

PaCO₂ değerinin 0, 1, 2, 3. günlerde kontüzyon grubunda sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p<0.05$). PaCO₂ değerinin 1, 2, 3. günlerde AG grubunda sham grubuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$). PaCO₂ değerinde 1, 2, 3. günlerde AG ve kontüzyon grupları arasında farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

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

Kan Gazı	Sham (S)	Kontüzyon(K)	(AG)	(AGK)
SatO ₂				
Gün 0	94.85 (91.0-96.6)	65.03 (31-90)	-	90.51(84-96.6)
1	94.85 (91.0-96.6)	65 (32-89.1)	87.3 (78.1-95)	90.51(84-96.6)
2	94.85 (91.0-96.6)	77.27 (64.3-86.1)	81.48 (75-86.4)	90.51(84-96.6)
3	94.85 (91.0-96.6)	80.7 (71.8-83)	89.78 (84.5-96.8)	90.51(84-96.6)
PaO ₂				
Gün 0	81.98 (64.7-94.1)	47.03 (27.3-70.2)	-	75.17(53.7-85.7)
1	81.98 (64.7-94.1)	48.03 (27.3-71.2)	79.3 (57-104)	75.17(53.7-85.7)
2	81.98 (64.7-94.1)	67.17 (57.3-78.7)	61.94(55.2-77.4)	75.17(53.7-85.7)
3	81.98 (64.7-94.1)	65.25 (52-87)	72.88 (58-92.4)	75.17(53.7-85.7)

SatO₂ ve PaO₂ değerleri, 2 ve 3. günlerde K gruplarında S grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Bu değerlerin travmaya bağlı olarak oluşan alveoler kapiller hasar ve sonrasındaki ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak meydana geldiği düşünüldü. 3. gün SatO₂, PaO₂ değerleri AG gruplarında, K grubuna göre yüksekti. 3. gün SatO₂, PaO₂ değerleri AG gruplarında, S grubuna göre farksızdı. 3. gündeki bu değişikliklerin, AG kullanımına bağlı olarak gerçekleşen inflamatuvar yanıtın baskılanması ve buna bağlı serbest oksijen radikali oluşumundaki azalma ile ilgili olduğu düşünüldü.

4. 1. 2. NO değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması:

Kontüzyon grubunda NO değerinin 0, 1, 2, 3. günlerde sham grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Kontüzyon grubunda NO değerinin 1, 2, 3. günlerde AG grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). AG grubunda NO değerinin, sham grubuna göre 1. gün yüksek olduğu ($p<0.05$), 2. ve 3. günlerde ise farklılık göstermediği gözlemlendi ($p>0.05$). NO sham grubu ve AG kontrol grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arasında NO değerleri

NO	Sham (S)	Kontüzyon(K)	AMG+ Kontüzyon	AMG Kontrol
0.gün	3.7(1.68-6.76)	8.58 (1.72-20.05)	-	3.06(0.35-4.6)
1.gün	3.7(1.68-6.76)	10.3(4.64-16,6)	5.25(1,6-10.68)	3.06(0.35-4.6)
2.gün	3.7(1.68-6.76)	9.77(2.6-11.6)	7.26(4.38-9.54)	3.06(0.35-4.6)
3.gün	3.7(1.68-6.76)	9.78(2.6-13.5)	4.32 (3.37-5.5)	3.06(0.35-4.6)

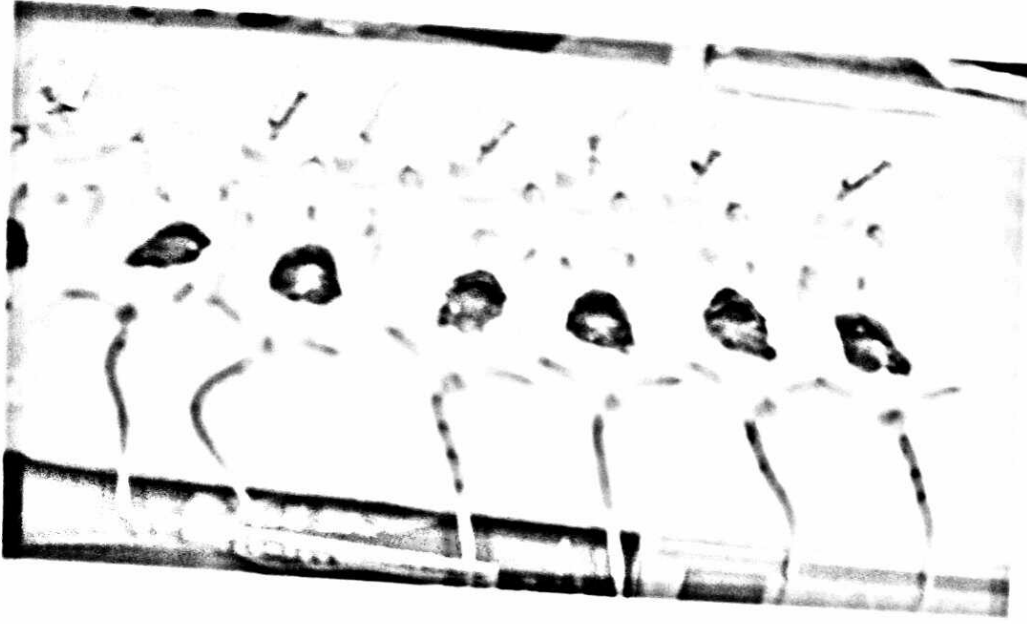
NO değerinin K grubunda 1, 2, 3. günlerde S grubuna göre yüksek olmasının, travmaya bağlı oluşan inflamatuvar yanıt ve sonucunda meydana gelen lipid peroksidasyonuna bağlı olduğu düşünöldü. NO değerinin 1, 2, 3. günlerde AG grubunda K grubuna göre düşük olması AG'in antiinflamatuvar yanıtı baskılaması ve buna bağlı lipid peroksidasyonunun azalması ile ilişkili olduğu düşünöldü.

4. 1. 3. Katalaz değerinin gruplar arası karşılaştırılması:

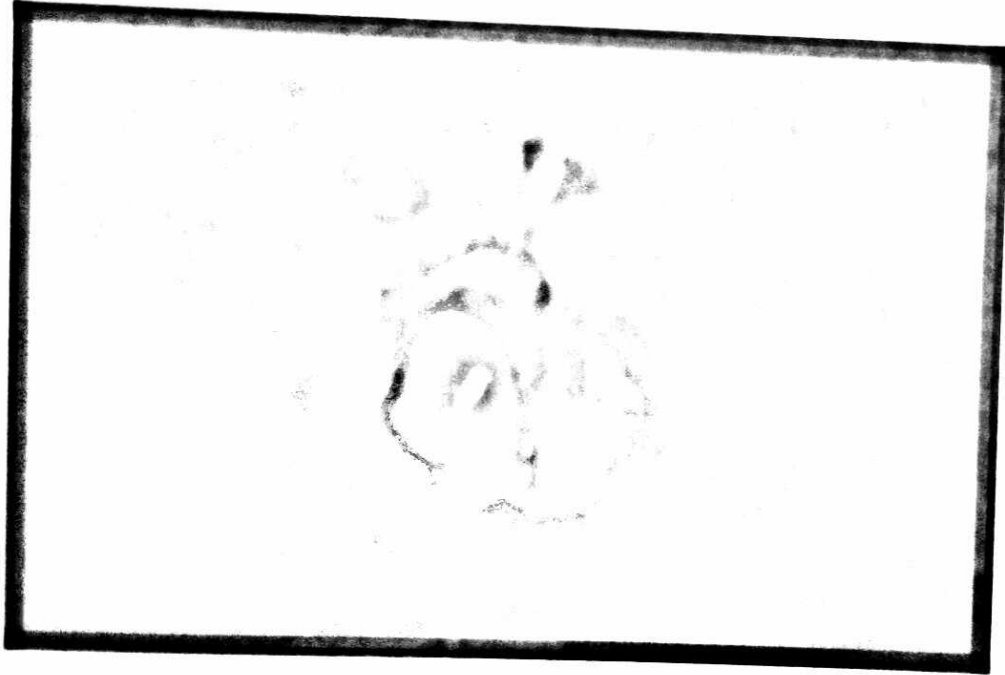
Kontüzyon grubunda CAT değerinin, sham grubuna göre düşüklüğü mevcut olduğu halde istatistiksel olarak 0, 1, 2, 3. günlerde anlamlı farklılık gözlemedi ($p>0.05$). Katalaz değerinin K grubunda 1, 2, 3. günlerde S grubuna göre düşük olmasının, travma sonrası doğal bağışıklık, antioksidan madde katalazın yetersiz kalmasına bağlı olduğu düşünüldü. Katalaz AG grubunda yükselmesini serbest oksijen radikallerini antioksidan madde olan AG' in inhibe ettiği anlamına gelmektedir.

Tablo 4. Gruplar arasında Katalaz değerleri

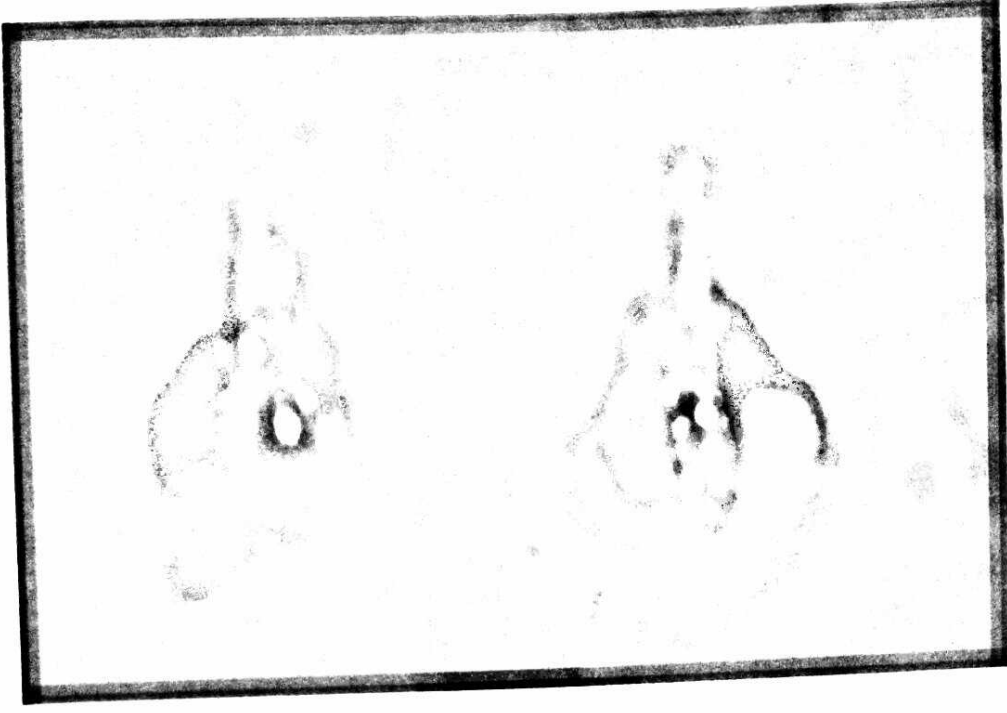
Katalaz	Sham (S)	Kontüzyon (K)	AG+Kontüzyon	AG KONT.
0.gün	12.51(7.5-18.9)	12.16 (7.7-14.3)	-	11.4(6.8-15)
1.gün	12.51(7.5-18.9)	9.8 (7.42-10.8)	12.7 (9.5-14.7)	11.4(6.8-15)
2.gün	12.51(7.5-18.9)	9.28 (6.1-11.7)	11.6 (9.7-13.2)	11.4(6.8-15)
3.gün	12.51(7.5-18.9)	8.76 (5.6-11.6)	10.8 (9.6-13)	11.4(6.8-15)



Resim 3: Travma uygulanan anestezi altındaki ratlara seri kan gazı ve kan almak için yapılan sistem



Resim 4: Sham grubundan sakrifikasyon sonrası alınan akciğer



Resim 5: Kontüzyon sonrası ex olan ratlarda hemotorax

5. 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

NO, fizyolojik ve patolojik olaylarda rol alır. Düşük konsantrasyonlarda güvenli olup fizyolojik olaylarda rol alırken, yüksek konsantrasyonlarda infeksiyon ve inflamasyonlarda rol oynar (24). Akut akciğer hasarı ve kolonun inflamatuvar lezyonlarında NOS ekspresyonunun, süperoksit ve peroksinitrit üretimi ile sonuçlanan NO'nin aşırı üretimine neden olduğu gösterilmiştir. Akciğer fibrozisinde hücrel hasara infiltratif hücreler tarafından üretilen SOR aracılık eder. Aktive makrofajların hem NO hem de peroksinitrit ürettiği gösterilmiştir. Peroksinitrit en potent oksidan olup süperoksit radikalleri ile NO'nin reaksiyonunda hızlı bir şekilde üretilir (69). Nötrofil ve makrofajdan üretilen serbest nitrojen radikalleri, sitotoksitede ve akciğer hastalığının patogeneğinde önemli rol oynar. Örneğin solunan havada NO düzeylerindeki artışın alveolitis, astım ve bronşektazi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (15-19).

AG, geri dönüşümsüz (irreversibil) iNOS inhibitörüdür (86,87). AG ve derivelerinin antikanser ve antiviral etkiye sahip olduğu; in vitro civciv fibroblastlarının Rous sarkom virus transformasyonunun, farede P388 lösemisinde ve kültürde Ehrlich asitlerinin hücre büyüme proliferasyonunu inhibe etmesi ile gösterilmiştir (85). Diğer çalışmalar AG'in 8 derivativesin ribonükleik asit redüktaz aktivitesini inhibe ederek in vitro insan lösemi hücrelerine karşı etkili olduğunu göstermiştir (85). AG'in diyabetik rat modellerinde, yara iyileşme sürecinin bir kısmında glikoza bağlı angiogenezin inhibisyonunu durdurduğu gösterilmiştir (84).

Sitokinler, lipopolisakkaritler ve ortam pH'da düşme iNOS salınımını artırır. Akciğerde NO'nin hücrel kaynağı, interstisyel makrofajlar, alveolar tip

II epitelyal hücreler, alveolar makrofajlar ve endotelyumdur (88) NO ve peroksinitrite bağlı doku hasarını azaltmanın yollarından birisi de, AG gibi iNOS'un spesifik inhibitörü ile NO'in aşırı üretimini inhibe etmektir. AG'in kullanımı ile diyabet, ensefalomiyelit ve doksorubisine bağlı kardiotoksisite gibi NO'in aşırı üretimine bağlanan patofizyolojik değişikliklerin şiddetinde azalma bildirilmiştir (89).

Diyabet, serbest radikallerin hücrel hasara yol açtığı hastalıklar içerisinde en iyi bilinen örneklerden biridir. AG'in, diyabette aşırı NO üretiminin neden olduğu oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu azaltarak patofizyolojik değişikliklerin şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Sittipunt C ve arkadaşları, NO'nun sabit yan ürünleri olan nitrat ve nitrit (NI) yoğunluklarının, ARDS'li ve ARDS riski taşıyan hastalarda belirgin olarak yüksek olduğunu ve ARDS'nin seyri süresince de yüksek seyrettiğini tespit etmişlerdir (96).

Domenighetti G ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonucunda ARDS gelişen hastalarda antioksidan ajan verilmesinin PO₂'yi düzelttiği ve mekanik ventilasyon desteği süresini kısalttığı gösterilmiştir (92-93).

Yapılan bir başka çalışmada künt toraks travmasından 180 dk sonra arteryel kan gazında hipoksi görüldü (94).

ARDS sonucu oluşan septik şokta, antioksidan ajan verilmesinin peroksidatif stresi azalttığı, ayrıca arteryel PO₂'i düzelttiği ve bunun sonucunda hastanın ventilator desteği süresini kısalttığı gösterilmiştir (96).

Yapılan bir çalışmada künt toraks travmasına bağlı yaralanma sonrası PO₂'de keskin düşme olmuş ve bu çalışma süresince devam etmiştir (95).

Mekanik ventilatör desteğindeki yoğun bakım hastalarında, sistemik yolla antioksidan ajan verilmesi; plazma lipid peroksidasyon ürünlerini ve solunum yollarındaki mukusu azaltarak daha iyi klinik sonuçlar alınmasını sağlamıştır (88).

Cruz ve ark.'nın (90) yaptıkları çalışmada, ratlara intraperitoneal olarak NO üretimini artıran bir ajan olan N-Nitroso-N-Metilüretan (NNMU) uygulanmış ve akut akciğer hasarı oluşturulmuş. NOS inhibitörleri L-NAME ve aminoguanidin kullanılarak, oluşan hasarı önlemedeki rolleri değerlendirilmiş. NOS inhibiörü uygulanması ile N-Nitroso-N-Metilüretan (NNMU) ile oluşan, alveolar-arteriyel O₂ farkı, azalmış sürfaktan fosfolipid/protein oranı, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu gibi alveolar hasarın önlenemediği gösterilmiştir. Sonuçta NO'nun akut akciğer hasarı oluşturabildiği ve NO inhibitörleri kullanımı ile bu hasarın önemli düzeyde azaldığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda NO düzeyleri sham grubuna göre kontüzyon grubunda NO düzeylerinin anlamlı şekilde yüksekliği tespit edildi. NO düzeyleri AG grubunda kontüzyon grubuna göre düşük tespit edildi. NO, AG grubu ile kontüzyon grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sham grubu ile AG kontrol grubu karşılaştırıldığında NO düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu sonuçlara göre diğer yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Celalettin (2006) tarafından Radyasyona bağlı akciğer hasarında AG kullanımı araştırmış olup, AG+Radyoterapi uygulanan ratlarda katalaz aktivitesi değerlendirilmiş. CAT aktivitesi radyoterapi grubuna göre artmış gözlenmiştir.

Ülkü ve ark.'nın yaptığı kronik pertisid kullanımına bağlı vücutta oluşturduğu maruziyete bağlı CAT ve SOD değerlerine baktıklarında CAT

değerlerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Vücuttaki SOR oluştuğunda antioksidan mekanizmaların düşüşüne sebep olduğu tespit edilmiştir (91).

Hakan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; travmatik spinal lezyonlu olgularda intracellüler antioksidan enzim aktivitelerine bakılmış. Travmaya bağlı gelişen spinal kord lezyonlu hastalarda CAT ve SOD değerlerinin anlamlı şekilde düşüklük tespit edilmiş. Bu çalışmada da travma sonrası SOR antioksidan enzimleri inhibe ettiği, bu yüzden CAT enzim aktivitesinin düştüğü tespit edilmiştir (97).

Bizim çalışmamızda CAT enzim düzeyleri değerlendirildiğinde Sham grubu ile kontüzyon grubu karşılaştırıldığında; kontüzyon grubunda CAT enzim düzeyleri anlamlı şekilde düşüklüğü tespit edildi. Kontüzyon grubu ile AG grubunun CAT enzim aktiviteleri karşılaştırıldığında; AG grubunda anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Sham grubu ile AG kontrol grubunda ise CAT enzim aktivitelerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Elde edilen veriler literatür sonuçları ile uyumlu olup, çalışmamız sonucunda 100 mg/kg dozunda kullandığımız aminoguanidin'in akciğer hasar mekanizmalarında koruyucu etkileri olabileceğini göstermektedir. AG maksimum etkinliğini ortaya koymak adına, farklı dozlar ile çalışmalar yapılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

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

6. SONUÇLAR

1. SatO_2 ve PaO_2 değerlendirilmesi: Sham grubu ile AGK grubu karşılaştırıldığında 1. 2. ve 3. günlerde SatO_2 ve PaO_2 farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Sham grubu ile kontüzyon grubu arası 0. ve 1. günlerde değişiklik göstermedi ($p>0.05$) Sham grubu ile kontüzyon grubunda 2. ve 3. günlerde anlamlı değişiklik tespit edildi ($p<0.05$) 2. ve 3. günlerde hipoksisi mevcuttu. SatO_2 AG grubunda kontüzyon grubuna göre 1. ve 2. günlerde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). SatO_2 AG grubunda kontüzyon grubuna göre 3.günde anlamlı farklılık gözlendi (0.05). AG ve kontüzyon grubunda paO_2 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık istatistiksel olarak tespit edilmedi. SatO_2 AGK grubu ile kontüzyon grubu 0. ve 1. gün anlamlı farklılık gözlenmedi. AGK grubu ile kontüzyon grubu karşılaştırıldığında 2. ve 3. günlerde anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.005$). paO_2 AGK ve kontüzyon grubunda 1. 2. ve 3. günlerde anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

2. PaCO_2 değerlendirilmesi: Sham grubu ve AGK grupları arasında 1. 2. ve 3. günlerde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Sham grubu ile kontüzyon grubu değerlendirildiğinde PaCO_2 değerleri 0. ve 1. günlerde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Sham grubu ile kontüzyon gruplarında paCO_2 değerlerinde 2. ve 3. günlerde anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Kontüzyon grubu ile AG grubunda paCO_2 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). AGK ile kontüzyon grubunda paCO_2 karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi (0.05).

3. NO değerleri sham ve kontüzyon grubu karşılaştırıldığında 0. gün anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). 1. 2. ve 3. günlerde sham ve kontüzyon grubu arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Sham ve AG grubu karşılaştırıldığında 1 ve 2. günlerde anlamlı farklılık tespit edilirken 3. günlerde anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) .Sham grubu ve AG kontrol

grubu karşılaştırıldığında 1. 2. ve 3. günlerde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) . AG grubu ile kontüzyon karşılaştırıldığında NO düzeyleri azaldığı halde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). AG grubu ve AG kontrol grubu karşılaştırıldığında NO düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) .

4. Katalaz enzim aktiviteleri sham ve kontüzyon grubu karşılaştırıldığında tüm günlerde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) . Sham ve AG grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Sham grubu ve AG kontrol grubu değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). AG grubu ile kontüzyon grubu karşılaştırıldığında katalaz enzim aktivitesi yükselme eğiliminde olup, 1. ve 2. günlerde anlamlı tespit edildi ($p<0.05$) .3 gün de anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) . AG ve AG kontrol grubu karşılaştırıldığında katalaz enzim aktivitesinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) .

ÖZET

Künt Toraks Travması ile İzole Bilateral Akciğer Kontüzyonu Oluşturulan Deneysel Rat Modelinde Aminoguanidin'in Etkinliğinin Araştırılması

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 aminoguanidin'in antioksidan etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 63 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Sham grubu ve AG kontrol hariç diğer gruplara izole künt toraks travması uygulanarak akciğer kontüzyonu oluşturuldu. Travmanın şiddeti 1,512 j olarak belirlendi. AG gruplarına travmadan 3 saat önce, travma sonrası 1. ve 2. gün 100 mg/kg intraperitoneal olarak verildi. Kontüzyon grubuna sadece künt toraks travması uygulandı. Grupların 0, 1, 2 ve 3. günlerde kan gazları, kan katalaz enzim düzeyi, NO değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Travma sonrası 4 (%6.3) ratta mortalite gelişti. Sham gruplarında SatO₂ değerleri kontüzyon grubuna göre yüksek gözlemlendi ($p < 0.05$). PO₂ değerleri sham grubu ile kontüzyon grubunda karşılaştırıldığında sham grubunda yükseklik olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). AG grubunda kontüzyon grubuna göre karşılaştırıldığında SatO₂ değerleri 3. günde yüksek olduğu gözlemlendi. ($p > 0.05$) SatO₂ değerinde, 1, 2 ve 3. günler AG kontrol grubunda, sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). PaO₂ değerinin 2. ve 3. günler

kontüzyon grubunda, sham grubuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$). PaO₂ değerinin, 1., 2. ve 3. günler AG grubunda, sham grubuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$). PaO₂ değerinde, 1., 2. ve 3. günler AG grubunda, AG kontrol grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). 3. gün PaO₂ değerinin, AG grubunda kontüzyon grubuna göre yükseklik mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. ($p>0.05$). PaO₂ değerinde, 1, 2. ve 3. günler sham grubu ile AG kontrol grubunda farklılık gözlenmedi. ($p>0.005$)

PaCO₂ değerinin 0, 1, 2, 3. günlerde kontüzyon grubunda sham grubuna göre farklılık gözlenmedi ($p<0.05$). PaCO₂ değerinin 1, 2, 3. günlerde AG grubunda sham grubuna göre farklılık göstermedi ($p>0.05$). PaCO₂ değerinde 1, 2, 3. günlerde AG ve kontüzyon grupları arasında farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

NO değerleri sham ve kontüzyon grubu karşılaştırıldığında 0. gün anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). 1. 2. ve 3. günlerde sham ve kontüzyon grubu arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Sham ve AG grubu karşılaştırıldığında 1 ve 2. günlerde anlamlı farklılık tespit edilirken 3. günlerde anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Sham grubu ve AG kontrol grubu karşılaştırıldığında 1. 2. ve 3. günlerde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). AG grubu ile kontüzyon karşılaştırıldığında NO düzeyleri azaldığı halde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). AG grubu ve AG kontrol grubu karşılaştırıldığında NO düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Katalaz enzim aktiviteleri sham ve kontüzyon grubu karşılaştırıldığında tüm günlerde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Sham ve AG grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Sham grubu ve AG kontrol grubu değerlendirildiğinde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). AG grubu ile kontüzyon grubu karşılaştırıldığında katalaz enzim aktivitesi yükselme eğiliminde olup, 1. ve 2. günlerde anlamlı tespit edildi ($p<0.05$). 3 gün de anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

SONUÇ: Ratlarda oluşturulan akciğer kontüzyonunda aminoguanidin kullanımının akciğerde kontüzyon şiddetini azalttığını ve inflamatuvar reaksiyonu en aza indirdiğini gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Künt Toraks Travması, Aminoguanidin, NO, Katalaz aktivitesi.

ABSTRACT

The Research of Aminoguanidin 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 aminoguanidin.

MATERIALS and METHODS: 63 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 and control group of the aminoguanidin. The intensity of the trauma was determined as 1,51 joule. To the groups of aminoguanidin as intraperitoneal were given 3 hours before the trauma and on the first, second day after the trauma. Only blunt thorax trauma was performed to the group of contusion. In the beginning, on 1st, 2nd, 3rd days groups blood gases, blood NO, catalase values.

DIAGNOSES: Following the trauma in four rat (6.3%) mortality was observed. For aminoguanidin and sham groups SatO_2 values were found higher compared to the contusion group ($p < 0.05$). A great difference in PaO_2 value among aminoguanidin and sham groups weren't observed ($p > 0.05$). No difference in SatO_2 value between sham and control of the aminoguanidin was seen ($p > 0.05$). PaCO_2 value in contusion group was higher than sham group ($p < 0.05$) and it wasn't different among sham, aminoguanidin and control of the aminoguanidin groups ($p > 0.05$).

In AG and sham groups NO values were lower compared to the contusion group ($p < 0.05$). For AG group catalase value was observed higher than contusion group ($p < 0.05$). No difference in CAT value between AG control group and sham group was seen. Also NO value for sham and AG control groups wasn't different ($p > 0.05$).

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

Keys Words: Blunt chest trauma, AG, NO, catalase activity.

KAYNAKLAR

1. Başoğlu A, Akdağ AO, Çelik B, Demircan S. Göğüs travmaları: 521 olgunun değerlendirilmesi. *Ulus Travma Derg* 2004;10:42-6.
2. Soysal Ö. Künt göğüs travmaları. In: Yüksel M, Göksel NG, editörler. *Göğüs cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. s. 447-64.
3. Er M, Işık F, Kurnaz M, Çobanoğlu U, Sağay S, Yalçınkaya İ. Göğüs travmalı 424 olgunun sonuçları. *Ulus Travma Derg* 2003;9:267-74.
4. Cameron P, Dziukas L, Hadj A, Clark P, Hooper S. Rib fractures in major trauma. *Aust N Z J Surg* 1 Nisan 2007, Cilt 15, Sayı 2, Sayfa(lar) 127-132996; 66:530-4.
5. Clark GC, Schechter WP, Trunkey DD. Variables affecting outcome in blunt chest trauma: flail chest vs. pulmonary contusion. *J Trauma* 1988;28: 298-304. 9- Leblebici Hİ, Kaya Y, Koçak AH. Göğüs travmalı 302 olgunun analizi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2005; 13:392-6.
6. 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.
7. Crawford WO Jr. Pulmonary injury in thoracic and non-thoracic trauma. *Radiol Clin North Am* 1973;11:527-41.
8. LoCicero I, Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. *Surg Clin North Am*. 1989; 69:15-19.
9. Yavuzer Ş, Akay H, Akalın H, Aslan R, Özyurda Ü, Isın E. Trakeobronşial yaralanmalar. *Mavi Bülten*. 1978; 10:211-25.

10. Tunçözgür B, Yıldız H, Üstünsoy H. Trakeobronşial yaralanmalar. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 1999; 7:459-61.
11. Soysal Ö. Künt göğüs travmaları. In: Yüksel M, Kalaycı G, editors. Göğüs cerrahisi. İstanbul:özlem grafik matbaacılık; 2001, 446-64.
12. William F. Ganong. Tıbbi Fizyoloji. 2002; 625-48
13. 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.
14. Budunelli T: Toraks travmaları. İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası. 1981, 19-25
15. Eren MN, Balcı AE. Toraks travmaları. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs cerrahisi. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003. s. 661-88.
16. Shorr RM, Crittenden M, Indeck M, Hartunian SL, Rodriguez A. Blunt thoracic trauma anlysis of 515 patients. Ann Surg. 1987; 206:200- 205.
17. Yalçinkaya İ, Kaya S, Taştepe İ, Dilek NO, Çetin G. Toraks travmalarında cerrahi yaklaşım. Ulusal travma dergisi. 1995; 1:27-31.
18. Galan G, Caffarena JM, Blasco E, Borro JM. Blunt chest trauma in 1696 patients. Eur J Cardiothorac Surg.1992; 6:284-87.
19. Soysal Ö,Yüksel M, Kalaycı G. Künt Göğüs Yaralanmaları. Bilmedya Grup. İstanbul. 2001;447-64.
20. Shorr RM, Crittenden M, Indeck M et al. Blunt chest trauma. Ann Surg. 1987;206:200-5.

21. Trupka A, Kolb D, Waydhas C, Schweiberer L, eds. Konsequenzen der Früherkennung für die frühe Beatmungstherapie. Posttraumatisches Multiorganversagen. Berlin-Heidelberg: Springer 1996;11-6.
22. Eichelberger MR, Randolph JG. Thoracic trauma in children. Surg Clin North Am. 2001; 61:1181-97.
23. Nakayama DK, Ramenofsky ML, Rowe MI. Chest trauma in childhood. Ann Surg. 1989; 210:770-75.
24. McCord JM. Oxygen-derived radicals. A link between reperfusion injury and inflammation. Federation Proc. 1987;46:2402-6.
25. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? J Lab Clin Med. 1992;119:598-20.
26. Mostay GJ, Alho AV, Schultz LS, Dietzman RH, Lillehei RC. Pulmonary capillary permeability in the posttraumatic pulmonary insufficiency syndrome. Comparison of isogravimetric capillary pressures. Ann Surg. 1971; 173:244-50.
27. Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. J Applied Phys. 1979; 47:718-28.
28. 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.
29. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the ARDS. Am J Surg. 1982; 144:24.
30. 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.

31. 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

32. Golden's Diagnostic Reontgenology. Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1968; 37-42.

33. Zatzkin, H.R., The Roentgen Diagnosis of Trauma. Year Book Medical. Pub. ine. Chicago-1965; 448-591.6

34. 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.

35. Allen GS, Cox CS Jr. Pulmonary contusion in children: diagnosis and management. South Med J. 1998; 91:1099-106.

36. Blostein PA, Hodgman CG. Computed tomography of the chest in blunt thoracic trauma: results of a prospective study. J Trauma 1997; 43:13-8.

37. Sauthard HJ, Marsh DC, Me Anulty JF, Belzer FO. Oxygen derived free radical damage in organ preservation. Activity of superoxidase dismutase and xantine oxidase. Surgery. 1987;101: 566-70.

38. Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A ve ark. Primer akciğer kanserlerinde yağ peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. Tüberküloz ve Göğüs Dergisi. 1999; 47:31-5.

39. Ünlü M, Akkaya A. Tepkiye bağlı oksijen ürünleri ve akciğer hastalıkları. 1999;10:207-11.

40. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems. Cruosity, cause, or consequence. *Lancet* . 1994;344:721-4.
41. Marzatico F, Cafe C. Oxygen radicals and other toxic metabolites key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol*. 1993;8:51-66.
42. Klebanof SJ. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med*. 1980;93:480-9.
43. Nieves C Jr, Langkamp-Henken B. Arginine and immunity: a uniqueperspective. *Biomed Pharmacother*. 2002; 56:471-82.
44. Kubes P, McCafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med*. 2000; 109:150-58.
45. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology*. 1999; 117:378-87.
46. Jenkins RR, Teng J. Catalase activity in sceletal muscle of varying fiber types. *Experimentia* 1981;37:67-8
47. Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: An update. *Inflamm Res*.1999;48:509-15.
48. Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: An update. *Inflamm Res*.1999;48:509-16.
49. Stjernborg L, Persson L. Stabilization of S-adenosylmethionine decarboxylase by aminoguanidine. *Biochem Pharrmacol* 1993;45:1174-6.

50. Svensson F, Mett H, Persson L. CGP 48664, a potent and specific Sadenosylmethionine decarboxylase inhibitor: effects on regulation and stability of enzyme. *Biochem J* 1997;322: 297-302.
51. Szabo C, Ferrer-Sueta G, Zingarelli B, et al. Mercaptoethylguanidine and guanidine inhibitors of nitric oxide synthase react with peroxynitrite and protect against peroxynitrite-induced oxidative damage. *J Biol Chem* 1997;272:9030-6
52. Fujisawa H, Nishikawa T, Zhu BH, et al. Aminoguanidine supplementation delays the onset of senescence in vitro in dermal fibroblast-like cells from senescenceaccelerated mice. *JGeront* 1999;54:276-82.
53. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004;53:131-42.
54. Thornalley PJ. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2003;419:31-40.
55. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione. *Anal Biochem* 1969;27:502-22.
56. Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC, Kudsk K, Mangiante EC. Blunt diaphragm trauma. A five year experience. *Am Surg.* 1990; 56:112-14.
- 57 Paillard A. Lecons orales clinique chirurgicale de M. Dupuytren. Paris. Germer Baillere Libraire. 1839; 6:308-18.
58. Demling RH, Pomfret EA.. Blunt chest trauma. *New Horizons.* 1993; 1:402-21.

59. Song JK, Beaty DC: Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR*. 1996; 167:1510.
60. 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.
61. Velanovich V. Crystalloid vs colloid fluid resuscitation. A meta-analysis of mortality. *Surgery*. 1989; 105:65-71.
62. 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.
63. Miller HB, Taylor GA, Mc Murtry RY, Mc Lellan BA. Management of blunt trauma. Baltimore. Williams&Wilkins. 1990; 191-92
64. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2:319-23.
65. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM*. 2000; 342:1334-49
66. Garber BG, Hevert PC, Yelle JD, Hodder RV: A systematic overview of incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 1996; 24:687-95.
67. 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.
68. Herve D, Herve M, Cheval C. Short-term effect of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med*. 2000; 28:304-8.

69. 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.
70. 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.
71. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax.* 2002; 57:540-46.
72. Zhang H, Slutsky AS, Vincent JL. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive Care Med.* 2000; 26:474-76.
73. Günther A, Walmrath D, Grimminger F, Seeger W. Pathophysiology of acute lung injury. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2001; 22:247-58.
74. 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.
75. Ayşe Tana Aslan, Deniz Doğru, Uğur Özçelik. Akut respiratuar distress sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2004; 47: 209-21.
76. Brower RG, Ware LB. Treatment of ARDS. *Chest.* 2001; 120:1347-67.
77. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T. The role of free radicals in airway Obstruction in asthmatic patients. *Chest.* 1991; 100:1319-22.

78. Frank Isık. Clinical Science Ketorolac may control more than pain. Clinical Science. 2003; 105:549-50.
79. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y. Treatment of ARDS. Chest. 2001; 120:1347-67.
80. 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.
81. Jenkins RR, Teng J. Catalase activity in skeletal muscle of varying fiber types. Experimentia 1981;37:67-8.
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. Adel M, Gado AM, Al-Shabanah OA, et al. Protective effect of aminoguanidine against paraquat-induced oxidative stress in the lung of mice. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2002;132:391-7.
85. Sharma S, Wilkinson BP, Gao P, et al. Differential activity of NO synthase inhibitors as chemopreventive agents in a primary rat tracheal epithelial cell transformation system. Neoplasia 2002;4(4):332-3.
86. Misko TP, Moore WM, Kasten TP, et al. Selective inhibition of the inducible nitric oxide synthase by aminoguanidine. Eur J Pharmacol 1993;233:119-25.

87. Suzuki N, Sakamoto A, Ogawa R. Effect of L-canavanine, an inhibitor of nitric oxide synthase, on myocardial dysfunction during septic shock. *J Nippon Med Sch* 2002;69:13-8.
88. Cruz WSC, Corbett JA, Longmore WJ, et al. Nitric oxide participates in early events associated with NNMU-induced acute lung injury in rats. *Am J Physiol* 1999;276:263-8.
89. Giri SN, Biring I, Nguyen T, et al. Abrogation of bleomycin-induced lung fibrosis by nitric oxide synthase inhibitor, aminoguanidine in mice. *Nitric Oxide* 2002;7(2):109-18.
90. Cruz WS, Moxley MA, Corbett JA et al. Inhibition of nitric oxide synthase attenuates NNMU-induced alveolar injury in vivo. *Am J physiol.* 1997; 273: L1167-1173
91. Konrad F, Schoenberg MH, Wiedmann H, Kilian J, Georgieff M. The application of N- acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anaesthesist.* 1995;44:9,651-8.
92. Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during ARDS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Crit Care.* 1997;12:4,177-82.
93. Wang Nai-dong, Mark H, Donald B, Elizabeth H. Blunt Chest Trauma. An Experimental model for heart and lung contusion. 2003;54:4,744-9.). 77
94. 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

95. Ischiropoulos H, al-Mehdi AB, Fisher AB. Reactive species in ischemic rat lung injury contribution of peroxynitrite. *Am J Physiol.* 1995; 269:158-64.
96. Nagata K, Iwasaki Y, Takemura Y, Harada H, Yokomura I, Fushiki S, Nakagawa M. Effect of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester on Candida-induced acute lung injury. *Chest.* 2003 Dec;124(6):2293-30178.
- Yürümez Y, İkizceli I, 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.
97. Ulku Ç, Birgul M , Abdullah A . Erythrocyte Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Agriculture Workers Who Have Been Chronically Exposed to Pesticides. *Turk J Biol TÜBİTAK* 2000;483-488
98. Hakan F, Sema Y, Gülriz E, Rezzan Y, Mehtap P, Murat C. Intracellular Antioxidant Enzyme Activities in Patients with Traumatic Spinal Injury. 1996 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası sayı 4 (191-195)
99. Dweik R. The promise and reality of nitric oxide in the diagnosis and treatment of lung disease. *Clev Clin J Med* 2001;68:486-93.
100. Al-Ali MK, Howarth PH. Nitric oxide and the respiratory system in health and disease. *Respir Med* 1998;92:701-15
101. Jang AS, Choi IS, Lee S, et al. Nitric oxide metabolites in induced sputum; a marker of airway inflammation in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1139-42.
102. Özkan M. Nitrik oksit ve akciğerler. *Toraks Dergisi* 2003;4(1):88-94

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: DİLEK ATİK

Doğum Tarihi ve Yeri: 08.06.1982 ANTAKYA

Medeni Durumu: EVLİ

Adres: ŞEHİTCEMALLETTİN CAD. 5/4 AYDINLIKEVLER ANKARA

Telefon: 05059445091

Faks:

E-Posta: dr.dilekgok82@hotmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi: SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP
FAKÜLTESİ

Varsa Mezuniyet Derecesi:

Görev Yerleri: SULTAN ÇİFTLİĞİ SAĞLIK OCAĞI
DIŞKAPIYILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Dernek Üyelikleri: ATUDER (FAHİR ÜYE)

Alınan Burslar:

Yabancı Diller: İNGİLİZCE