

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**KÜNT TORAKS TRAVMASI İLE İZOLE BİLATERAL
AKCİĞER KONTÜZYOSU OLUŞTURULAN DENEYSEL RAT
MODELİNDE SURFAKTAN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasin KESKİN

ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr Nesrin Gökben BECEREN

ISPARTA-2016

TEŐEKKÖR

Tezimin planlanması, yürütölmesi ve sonuçlandırılmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Nesrin Gökben BECEREN'e, SDÜ Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer Hocam Doç. Dr. Önder TOMRUK'a, Prof Dr Sema BİRCAN'a ve Yrd. Doç. Dr.Hakan DEMİRTAŐ'a, Yrd. Doç. Dr. Menderes Kıldırın'a, Yrd. Doç. Dr. Hamit Hakan ARMAĞAN'a ve Dt.Hamdi Sarı'ya çok teşekkür ederim. Acil Tıp eğitimim sırasında her şeyi paylaşabildiğim değerli asistan arkadaşlarım , Acil Tıp ailesinin diğer çalışanlarına, 2016 mezun olacak emeği geçen intörn arkadaşlarıma ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Toraks Travması	2
2.1.1. Toraks Travması Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Toraks Travması Tarihçesi	3
2.1.3. Künt Toraks Travmasının Patofizyolojisi	3
2.1.4. Toraks Travmalarının Değerlendirilmesi	4
2.1.5. Toraks Travmalarında Radyoloji.....	7
2.2.Pulmoner Kontüzyon	8
2.3. Akut Akciğer Hasarı ve Akut Respiratuar Distres Sendromu.....	11
2.3.1. Akut Akciğer Hasarı(ALI) / Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu.....	11
2.3.2. ALI / ARDS Epidemiyoloji.....	12
2.3.3. ALI / ARDS Risk Faktörleri.....	12
2.3.4. ALI / ARDS Fizyopatoloji	14
2.3.4. ALI / ARDS Klinik.....	15
2.3.5. ALI / ARDS Tanı.....	16
2.3.6. ALI / ARDS Tedavi	17
2.4.Surfaktan	19
2.4.1.Surfaktanın Yapısı ve Sentezi	19
2.4.2.Surfaktanın Yapısı.....	20
2.4.3.Surfaktanın en temel iki işlevi;	21
2.4.4.Türkiye’de Surfaktan Preparatları	23
2.4.5.Surfaktan Tedavisinde Yan Etkiler.....	24
3. MATERYAL VE METOD	25

3.1. Anestezi ve Travma Modeli.....	26
3.2. Sürfaktanın Temini ve Verilmesi	28
3.3. Akciğer Doku Örneklerinin İmmunohistopatolojik Olarak İncelenmesi.....	28
3.4.Radyolojik Değerlendirme	30
3.4.1.Kemik Yaralanmaları	31
3.4.2.Plevral Yaralanmalar	31
3.4.3.Akciğer Parankim Yaralanmaları	31
3.5. . İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	31
4.1.Radyolojik değerlendirme	31
4.2.İmmunohistopatolojik bulgular	37
4.2.1.Makroskobik bulgular	37
5. TARTIŞMA.....	46
ÖZET	56
ABSTRACT.....	57
8.KAYNAKLAR	58

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AİTK	: Araç İçi Trafik Kazası
AK	:Akciğer Kontüzyonu
ALI	:Akut Akciğer Hasarı
ARDS	:Akut Respratuvar Distres Sendromu
BAL	:Bronkoalveolar Lavaj
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CO ₂	:Karbondioksit
DPPC	:Dipalmitoilfosfatidilkolin
H&E	:Hemotoksilen-Eozin
K	:Kontrol
KT	:Kontüzyon
LIS	:Akciğer Hasarı Skorlaması (Lung Injury Score)
MAS	:Mekonyum Aspirasyon Sendromu
MOF	:Multi Organ Yetmezliği
MÖ	:Milattan Önce
NO	:Nitrik Oksit
O ₂	:Oksijen
PMNL	:Polimorf Nüveli Lökosit
PMN	:Polimorfonükleer
RDS	:Respiratuvar Distres Sendromu
ROT	:Reaktif Oksijen Türleri
Sh	:Sham
SOR	:Serbest Oksijen Radikalleri
USG	:Ultrasonografi
V/P	:Ventilasyon / Perfüzyon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	5
Tablo 2.	11
Tablo 3.	13
Tablo 4.	16
Tablo 5.	22
Tablo 6.	24
Tablo 7.	29
Tablo 8.	30
Tablo 9.	39
Tablo 10.	40
Tablo 11.	40
Tablo 12.	41
Tablo 13.	41
Tablo 14.	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	6
---------------	---

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	20
Resim 2.	27
Resim 3.	28
Resim 4.	28
Resim 5.	30
Resim 6.	33
Resim 7.	33
Resim 8.	34
Resim 9.	34
Resim 10.	35
Resim 11.	35
Resim 12.	36
Resim 13.	36
Resim 14.	37
Resim 15.	37
Resim 16.	38
Resim 17.	38
Resim 18.	39
Resim 19.	43
Resim 20.	43
Resim 21.	44
Resim 22.	44
Resim 23.	45
Resim 24.	45

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Travmalar, tüm dünyada önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. 40 yaş altında en önemli ölüm nedenidir. Toraks travmaları, tüm travmaların %10-15'ini oluşturmaktadır ve künt travma sonrası oluşan ölümlerin %20-25'i toraks travmalarına bağlıdır (1,2). Toraks travmaları, basit izole kot fraktürlerinden yaşamı tehdit eden yaralanmalara kadar geniş bir yelpaze oluşturur. Oluşan hasarın yaygınlığı, kalp ve akciğer fizyolojisinin bozulması ile doğrudan orantılıdır (3). Toraks travmaları gerek giderek artan trafik ve iş kazaları, gerekse toplumsal ve bireysel şiddet olaylarıyla günümüzde de önemini korumaktadır (4,5). Günümüzde acil servise travma ile başvuran hastalar içerisinde künt toraksa travmaları önemli yer tutmaktadır. Akciğer kontüzyonu (AK), künt toraksa travması nedeni ile başvuran hastaların yaklaşık üçte birinde karşımıza çıkmaktadır. Künt toraksa travması sonrası gelişen AK; akut akciğer hasarı / akut lung injury (ALI) , akut solunum sıkıntısı sendromu / akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile pnömoni gelişimini kolaylaştırmakta ve bu komplikasyonlar künt toraksa travmalı erişkinlerde %10-25 gibi yüksek oranda mortalite ile seyretmektedir (6,7). AK, akciğer içinde interstisyel aralık ve alveollere kanama ile bunlara eşlik eden lökosit infiltrasyonu ve ödem gibi doku reaksiyonu tablosuyla karakterizedir. Genellikle künt toraksa travması ile meydana gelse de ateşli silah yaralanmaları gibi özel penetre yaralanmalarla da oluşabilir (6,7,8). Travma sonrası oluşan AK patogenezinde; lökosit infiltrasyonu, inflamatuvar mediyatörlerin üretimi, serbest oksijen radikalleri önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda künt toraksa travması ile izole bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan deneysel rat modelinde surfaktan tedavisinin AK üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Toraks Travması

2.1.1. Toraks Travması Tanım ve Epidemiyoloji

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

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

Künt toraks travması ile birlikte bulunan yaralanmalar sıklık sırasına göre: ekstremité kırıkları (%54), kafa travması (%44), batin travmaları (%21), pelvis kırıkları (%12) ve spinal yaralanmalar (%6)'dır (14). Toraks travmalarına bağlı ölümlerin %30 'unun hastane dışı ilk müdahale ile birlikte transportun hızlı ve uygun şartlarda sağlanması sonucunda önlenilebileceği tahmin edilmektedir. Ağır yaralı hastaların hızla uygun bir merkeze transportu, primer tedavinin başlanmasına kadar olan zaman kaybının en aza indirilmesini sağlar (15).

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

2.1.2. Toraks Travması Tarihçesi

Toraks travmasıyla ilgili en eski bilgi Milattan önce (M.Ö) 3000 yılına ait Smith papirüslerinde yer alır. Burada, antik Mısırlılara ait 3 sternum ve kot kırığından bahsedilmiştir (17). Homer'in İlyada'sında M.Ö. 950'lere ait göğüs yaralanmalarından ayrıntılı bir şekilde söz edilmiştir. İkinci yüzyılda Galen, kalbi de açıkta bırakacak bir şekilde oluşan göğüs travmasını notlarında belirtmiştir. Hipokrat ve Galen' in toraks yaralanmaları konusunda tedavi önerileri bulunmaktadır (18). Hipokrat ilk olarak kot kırığı sonrası gelişen hemoptizi ve ampiyemi tanımlamıştır. Hemoptizinin olmasının basit kot kırığından daha ciddi bir patoloji olduğunu, akciğer dokusunda da bir yaralanma olabileceğinin belirtisi olduğunu ifade etmiştir. Barutun keşfinden sonraki savaş yaralanmaları 16.yüzyılda Ambrose Pare tarafından tarif edilmiştir. Yine 16. yüzyılda Vesalius künt göğüs travmasına bağlı büyük arterlerin yaralanmasını bildirmiştir. Trandelenburg 1824'te ve McEven 1880'de intratorasik operasyonlarda endotrakeal entübasyon uygulamıştır (19). Sualtı drenaj yöntemi 1875 yılında ilk kez Playfair tarafından uygulanmıştır.

Birinci Dünya Savaşı yıllarında hemotoraks tedavisi için torasentez yaygın olarak kullanılmıştır, Birinci Dünya Savaşı yıllarından sonra hemotoraks olgularında torakotomi ile pıhtılar temizlenmiş, İkinci Dünya Savaşı yıllarında gecikmiş hemotoraks olgularında dekortikasyon yapılmaya başlanmıştır (20).

2.1.3. Künt Toraks Travmasının Patofizyolojisi

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

Toraks travmalı hastaların başlangıçta arteriyel kan gazı tetkikinde metabolik asidoz olması, ALI'nın yüksek oranda gelişebileceğini düşündürür (22). ARDS'nin

başangıcında genellikle takipne ve hipokapni görülür, hiperkapni solunum durmasının habercisidir (23).

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

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

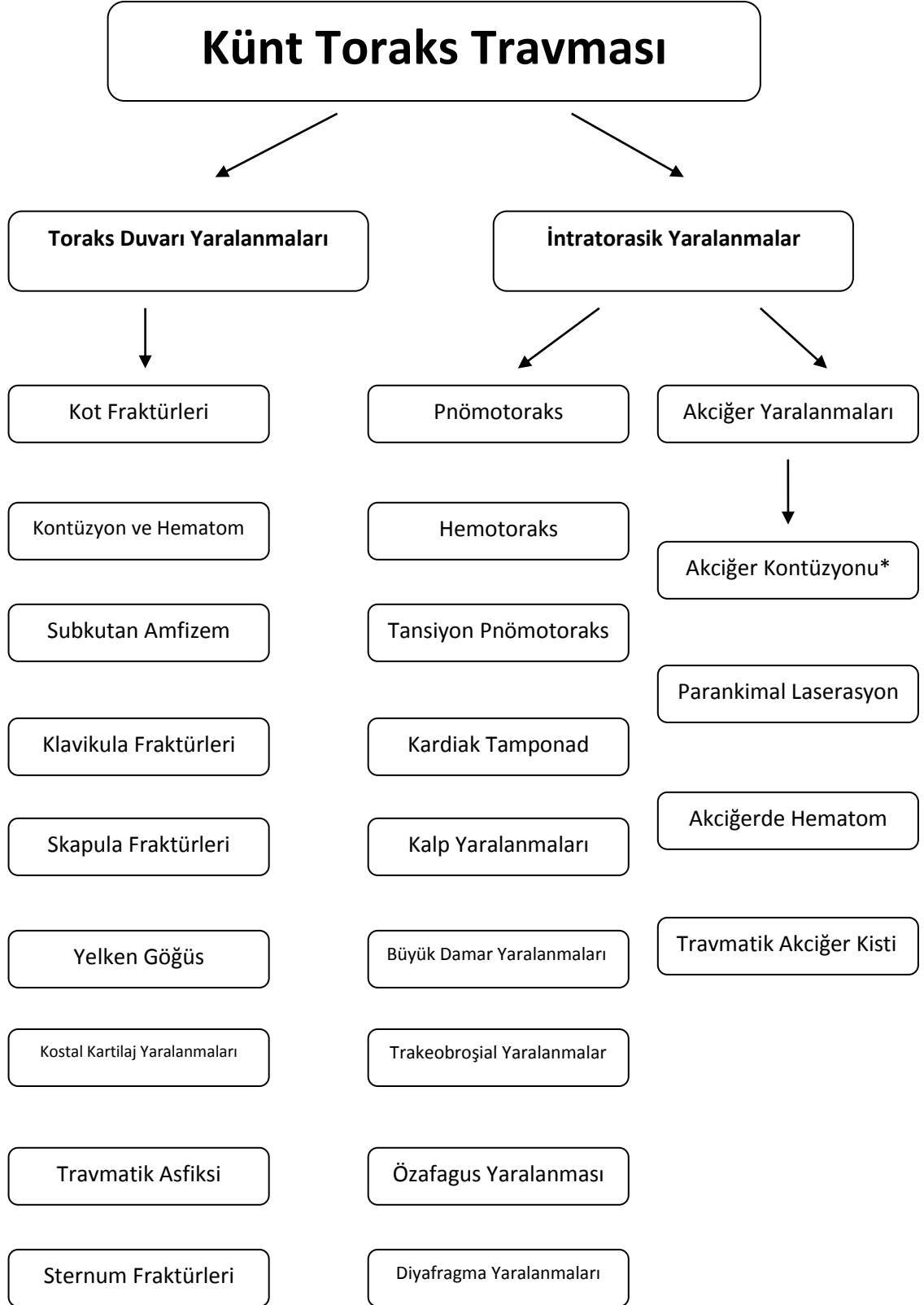
2.1.4. Toraks Travmalarının Değerlendirilmesi

Toraks travmalarında anamnez ve ayrıntılı fizik muayene travma tipinin ve hasarın değerlendirilmesinde en önemli basamaklardır. Fizik muayene dikkatli ve hızlı yapılmalıdır. Toraks travmasına bağlı patolojik değişiklikler açısından dolaşım, havayolu açıklığı ve solunum hızla değerlendirilmelidir (Tablo I) (Sekil 1).

Daha sonra tüm sistemler bir bütün halinde değerlendirilmeli ve tanısal radyolojik tetkikler istenmelidir (28).

Tablo 1. İlk ve İkincil Bakı Değerlendirilmesi

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



Şekil 1. Künt Toraks Travmasına Bağlı Patolojik Değişiklikler

(* En sık görülen patolojiler)

2.1.5. Toraks Travmalarında Radyoloji

Toraks travmaları, künt ve penetran olmak üzere 2'ye ayrılır. Bu ayrımında göğüs duvarı bütünlüğünde bozulma olup olmadığı esas alınır. Penetran yaralanmalarda, göğüs duvarı dışında küçük bir alandan, doğrudan uygulanan mekanik bir kuvvetle (delici-kesici alet veya ateşli silah yaralanmalarına bağlı olarak) göğüs duvarı bütünlüğünün bozulması söz konusudur. Penetran yaralanmalar daha nadir görülür ve toraksa sınırlı olma olasılığı daha yüksektir. Künt travmaların yaklaşık %90'ı trafik kazaları nedeniyle meydana gelirken düşme, patlama gibi nedenlere de rastlanmaktadır. Künt travmalarda %70-90 oranında multipl organ yaralanması mevcut olup baş, boyun, ekstremiteler ve abdominal yaralanmalar eşlik edebilmektedir (29,30).

Toraks bilgisayarlı tomografisinin (BT) toraks travması geçiren hastalarda, göğüs duvarı, akciğer parankimi, hava yolları, vasküler yaralanmalar, mediastinal organ yaralanması ve diyafragma yaralanmalarını değerlendirmede oldukça faydalı olduğu görülmüştür. Ayrıca toraks BT'nin, toraks yaralanmalarını saptamakta yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve AK, pnömotoraks ve hemotoraksın saptanmasında X-ray grafiye üstün olduğu bildirilmiştir (31,32).

Grafilerde tek ya da çoklu tarzda, yamalı görünümlü olan alveolar infiltrasyonlar görülebilir. Bunlar birleşerek homojen infiltrasyonlar oluşturup bir lobe ya da bütün bir akciğeri tutabilirler. Yaralanmadan sonraki ilk 6 saatte genellikle intrapulmoner kanama en üst düzeydedir. Toraks BT, AK'nu göstermede rutin filmlerden daha açıklayıcıdır. Eğer yaralanmadan sonraki 48 saat içinde AK radyografik olarak ilerliyorsa aspirasyon, bakteriyel pnömoni, ARDS olabileceği akla gelmelidir. Komplikasyonu olmayan AK genellikle 4-6 gün içinde normale döner.

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

Hastanın genel durumunun çoğunlukla bozuk olmasından ötürü ilk değerlendirme yatarak alınan ön-arka grafi ile yapılır. Bu projeksiyonda pnömotoraks, plevral efüzyon ve mediastinal genişlemeyi değerlendirmek zor

olabilir. Bu nedenle hastanın stabilize edilmesinden sonra ayakta alınacak bir grafiye gereksinim duyulur. Plevral hava veya sıvının değerlendirilmesi için lateral dekübit grafiiler gerekebilir. Ayrıca plevra, diyafragma ve subdiyafragmatik mesafenin değerlendirilmesinde ultrasonografiden (USG) yararlanılabilir. Vasküler yaralanma söz konusu olduğunda aortografi, BT ve transözefageal ultrasonografi kullanılabilmektedir (29,34). Toraks yaralanmaları göğüs duvarı, plevral mesafe, akciğer ve mediasteni ilgilendirir ve sıklıkla bu bölgelerin multipl tutulumu saptanır.

2.2.Pulmoner Kontüzyon

Pulmoner kontüzyon penetran veya künt travmalar sonucunda alveollerde ve interstisyel boşluk içerisinde hemorajik eksüda birikimine bağlı olarak yamalı tarzda konsolidasyon görülmesidir. En sık karşılaşılan akciğer parankim yaralanması tipi olan kontüzyonun parankimdeki dağılımı travmaya ait şok dalgası ile uyumlu olup, lobar veya segmenter bir dağılım göstermez. Künt travmada kontüzyon yaralanma tarafında posterolateral bölgede görülebileceği gibi akciğerin daha uzak kesimlerinde kontrkup lezyon olarak da izlenebilir. İnterlobar fissürlerin her iki tarafında da kontüzyon görünümü izlenebilir. Basit kontüzyonda akciğerin temel yapısal bütünlüğünde bozulma görülmez. Pulmoner kontüzyon kot fraktürleri olmadan meydana gelen pulmoner yaralanmalar sonucunda da meydana gelebilir. Bu, özellikle esnek bir doku yapısına sahip çocuklar için geçerlidir (34,35,36). Kontüzyon radyografik olarak sınırları keskin olmayan, difüz dağılım gösteren, yamalı tarzda, birleşme gösteren gölgelenmeler şeklinde izlenir. Pulmoner kontüzyona ait radyografik değişiklikler travma sonrasında genellikle ilk 3-4 saat içerisinde ortaya çıkar; ancak 24 saate kadar gecikme görülebilir. Alınan izlem grafiilerinde kontüzyona ait radyografik görünümde hızlı değişiklikler saptanabilir ve ilk 24 saatte bulgulara ilerleme gözlenebilir. Bulgular 48-72 saat içerisinde gerileyip 3-5 gün içerisinde kaybolur. Konsolidasyon alanının büyüklüğüne göre bu süre uzayabilir. Travmanın hemen sonrasında yapılan BT incelemeleriyle kontüzyon %100 oranında saptanırken, bu oran seri olarak alınan konvansiyonel grafiilerde bile %20 civarında bulunmuştur(29,36,37). Pulmoner parankim laserasyonu, daha büyük künt travmalarda ve penetran yaralanmalara (kot kırıkları, kurşun, bıçak) bağlı olarak parankim bütünlüğünde bozulma meydana gelmesi sonucu ortaya çıkar. Tanımlanan

travmalar sonrasında parankim bütünlüğünde nadiren bozulma gözlenmez. Pulmoner parankim yaralanması bilateral ve yaygın olarak izlenebilir. Parankimde yırtılmaya neden olan kuvvetlerin etkisiyle oluşan yarıktan hava sızması sonucunda parankim içerisinde pnömatosel adı verilen, ince duvarlı, kistik hava boşlukları ortaya çıkar. Bu boşluğun kanla dolması durumunda genellikle 2-5 cm çapında, homojen, yuvarlak, opasiteler şeklinde pulmoner hematoma görünümü saptanır. Bu lezyonlar genellikle tek olmakla birlikte multipl de olabilir. Hava ve kanın birlikte görülmesi durumunda seviyelenme izlenir. Laserasyona ait bulgular başlangıçta çevresel kontüzyon görünümünün içerisinde fark edilmeyebilir. Zaman içerisinde kontüzyona ait bulguların gerileyip kaybolmasıyla laserasyon görünümü belirginleşir. Hematomların radyografik olarak gerilemesi için birkaç ay gerekebilir. Daha sonra başka bir amaçla grafi alındığında hastanın travma öyküsü bilinmiyorsa saptanan lezyon yanlışlıkla neoplazm olarak yorumlanabilir. Laserasyonda parankim kanamasına ait bulgular ilk birkaç saat içerisinde ortaya çıkar. Hemopnömotoraks ve hemotoraks penetran yaralanmada hemen her zaman vardır; künt travmaların ise dörtte birinde saptanır. Gerek kontüzyon gerekse laserasyonda tedavi eşlik eden plevral lezyona yönelik tüp drenajıdır. Torakotomi sadece persistan kanama, refrakter pnömotoraks ve mediastinal kanama bulguları olduğunda gereklidir (30,34,38). Akciğerin BT incelemesi kontüzyon ve laserasyonları göstermede konvansiyonel grafilere göre daha duyarlıdır. BT ile erken dönemde laserasyonların çevresel kontüzyon alanından ayırt edilmesi sağlanabilir. Genel olarak, BT incelemelerden elde edilen bilgiler tedaviye katkıda bulunmaz. Ancak, BT sayesinde plevral boşluk ve mediasten, sıvı birikimi yönünden, üst abdomen ise eşlik eden olası abdominal organ yaralanması yönünden değerlendirilebilir. Aynı zamanda pulmoner kontüzyon ve laserasyon sonrasında erişkin respiratuar distres sendromu ve septik komplikasyonların meydana gelebileceğinin bilinmesi gerekir (30,34,37).

Herhangi bir hastada travmadan 7-8 gün sonra pulmoner kontüzyonda progresif iyileşme yoksa, enfeksiyon, atelettazi, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ve laserasyon gibi patolojilerle birlikteliği dikkatle incelenmelidir (39).

Komplikasyonu olmayan pulmoner kontüzyon genellikle 4-6 gün içinde normale döner. Sıvı ya da kanla dolu olan laserasyonların düzelmesi daha geç olur.

Ağır kontüzyon varsa veya aspirasyon, enfeksiyon, ARDS gibi olaylar gelişmişse karbondioksit (CO₂) retansiyonu ve respiratuar asidoz gelişebilir. Pulmoner kontüzyonlu hastalar hızlı bir şekilde kritik hale gelebilir. Bu nedenle hastanede takip edilmelidir. Bu hastaların tedavisinde esas olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına bağlı olmakla birlikte solunumsal destektir. Birlikte olan göğüs duvarı, plevra ve akciğer yaralanmaları tespit edilip tedavi edilmelidir. Mutlak oksijen (O₂) desteği gerekmektedir. Yoğun sıvı replasmanı gereken durumlarda santral kateterler ve hatta pulmoner arter kateteri gerekebilir. Böylece pulmoner arter basınçları ve pulmoner kapiller wedge basınçları ölçülebilir. Sıvı kısıtlaması tartışmalıdır. Kapiller endotelial permeabilitede artış olması nedeniyle önerilmekle birlikte iyi monitör ize edilmiş aşırı yüklenme bulguları olmayan hastalarda sıvı kısıtlamasına gerek olmadığını önerenler de bulunmaktadır (40).

Bu nedenle hastanın aldığı çıkardığı, hemodinamik durumu yakın takip edilmelidir. Yeterli doku oksijenasyonu için hemoglobin düzeyi 10 gramın üzerinde tutulmalıdır. Atelektazi gelişmesini önlemek için aktif göğüs fizyoterapisi, etkili ağrı kontrolü yapılmalıdır. Hemotoraks veya pnömotoraks varsa uygun tüp drenaj yapılmalıdır. Eğer ventilasyon iyi değilse, entübasyon ve mekanik ventilatör desteği gerekir. Akciğer kontüzyonu teorik olarak bakterial kolonizasyona ve sekonder enfeksiyona yatkın olmasına rağmen profilaktik antibiyotik kullanımının yararı kanıtlanmamıştır (41,42).

Kısa süreyle yüksek doz kortikosteroid verilmesi önerilmektedir. Masif pulmoner kontüzyonlarda eğer farklı komplianslı bölgeler nedeniyle hipoksemi ve ağır şant varsa çift lümenli akciğer ventilasyonu veya nadiren etkilenen bölgenin rezeksiyonu gerekebilir. Pulmoner kontüzyona ait radyolojik görünüm uygun tedavi ile birkaç gün (48-72 saat) içinde geriler ve gaz değişimi tamamen düzelir. Ancak hava yolu ile interstisyel alan arasında bağlantı olan, hemoraji, ödem ve inflamasyon olan kontüzyonlarda bakteriler kolaylıkla kolonize olur ve infeksiyon meydana gelir (43). Kontüzyon sonrası pnömoni gelişme oranı %20'lere çıkabilir (41).

2.3. Akut Akciğer Hasarı ve Akut Respiratuar Distres Sendromu

2.3.1. Akut Akciğer Hasarı(ALI) / Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

ALI ve ARDS ani başlangıçlı, oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, akciğer mikrovasküler permeabilitesinde artma, düşük akciğer kompliansı, diffuz alveolar hasar ve alveolar ödem ile karakterize bir sendromdur. Kuzey Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı'nda 1994 yılında ARDS ve ALI için tanı kriterleri belirlenmiş ve ARDS; ALI'nin en ağır formu olarak kabul edilmiştir (Tablo 2) (44).

Tablo 2. ALI ve ARDS için Tanı Kriterleri

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

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

2.3.2. ALI / ARDS Epidemiyoloji

Künt toraks travmalı hastaların % 50-60'ında ALI görülmektedir (45). Multitravmalı hastalarda sadece ALI'ye bağlı ölüm oranını tanımlamak zordur; ancak literatürde genellikle %10-25 arası değerler rapor edilmiştir (46). ARDS ile ilgili farklı klinikler, değişik oranlarda vakalar bildirmişlerdir. Argus ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları araştırmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde ARDS sıklığını %0,05-6,43 olarak tespit etmişlerdir (47). Reynolds ve arkadaşları, 1998'de yayınlanan çalışmalarında 4 yıl boyunca 5.000.000 kişide %0,03 -5,2 arasında ARDS vakası bildirmişlerdir (48). ARDS sıklığı, 1993-1995 yılları arasında, 4634 hastayı kapsayan çalışmada %6,4 olarak bulunmuştur (49).

2.3.3. ALI / ARDS Risk Faktörleri

ALI / ARDS ile ilişkili çok çeşitli klinik risk faktörleri bildirilmiş olup, yaptıkları akciğer hasarına göre direkt ve indirekt pulmoner etkilenmeler olarak 2 gruba ayrılırlar (Tablo 3) (50,51). Gastrik aspirasyon veya toksik gaz inhalasyonu gibi direkt akciğer hasarı yapan sebepler doğrudan akciğer epitelinde hasara neden olurken, indirekt akciğer hasarı, akciğerde inflamatuvar mediyatorlerin akut olarak inflamatuvar cevabı aktive etmesi nedeniyle oluşur (51). ALI / ARDS' ye en fazla neden olan risk faktörü sepsistir (%41,2). Risk faktörlerinden; major travma (%25,5) ve gastrik içerik aspirasyonu (%22) ARDS' ye en sık yol açan diğer nedenlerdir (Tablo 3). Ayrıca ileri yaş, sigara kullanımı, kronik alkol kullanımı, kronik akciğer hastalıkları ARDS riskini artıran diğer sebeplerdir (51,52).

Tablo 3. ARDS'nin Risk Faktorleri

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

2.3.4. ALI / ARDS Fizyopatoloji

ALI / ARDS'de histopatolojik olarak diffüz alveolar hasar tespit edilir. Alveolo-kapiller membrandaki bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak proteinden zengin sıvı, nötrofiller, koagülasyon faktörleri, inflamatuvar mediatörler interstisyuma ve alveolar alana dolar (53). Ancak histopatolojik tablo bu temel özellik dışında progresif olarak değişiklik göstermekte ve net olarak birbirinden tam ayırlamayacak 3 fazdan geçmektedir. Bunlar, inflamatuvar veya eksüdatif faz, proliferatif faz ve fibrotik fazdır.

- İnflamatuvar (eksüdatif) faz (Faz 1): Endotelial / epitelyal hasar, tip 1 alveolar hücre hasarı, kapiller konjesyon, interstisiyel / alveoler ödem, hemoraji, protein birikimi, surfaktan kaybı, atelektazi, hiyalin membran oluşumu, inflamatuvar hücre göçü ve artmış protein kaçağı görülür.

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

- Fibrotik evre (Faz 3): 10-14. günlerde oluşur. Akciğer destrüksiyonu, amfizematöz değişiklikler, fibrozis, pulmoner vasküler daralma gelişir ve kronik akciğer hastalığı oluşur (54). ALI / ARDS' de oluşan akciğer hasarından birçok mekanizmanın aktivasyonu sorumludur. Bu mekanizmalar, hücresel elemanlar (nötrofiller, makrofaj / monositler, lenfositler, plateletler) ve humoral elemanların (kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon / fibrinoliz sistemi, kinin sistemi, lipid mediatörler, oksidanlar, proteazlar, nitrik oksit (NO), growth faktörler, nöropeptidler) oluşturduğu sistemlerin aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan mediator yanıtlardır (54,55). ALI / ARDS'de inflamatuvar yanıt, dolayısıyla endotelial / epitelyal hasar oluşumundaki ana faktör nötrofillerdir. İnflamasyonun başlamasıyla birlikte nötrofil yapımı artar, inflamasyon bölgelerinde yani etkilenen akciğer bölgelerinde nötrofil birikimi başlar. Makrofajlardan salınan mediatörler ve aktive olan kompleman sistemi de nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisini stimule eder (56). Benzer risk faktörlerine maruz kalan hastalarda ALI / ARDS oluşup oluşmamasını belirleyen en önemli faktör, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlar arasındaki dengedir.

Sistemik inflamatuvar yanıtın baskın olduğu hastalarda organ hasarı gelişirken, kompensatris yanıtın baskın olduğu hastalarda hasar gelişmeyecek veya hafif olacak, yalnız enfeksiyöz komplikasyonlar oluşacaktır (57,58).

2.3.4. ALI / ARDS Klinik

Ventilasyon / Perfüzyon (V / P) oranının bozulması, intrapulmoner şantları artırır, akciğer kompliyansını azaltır. Tüm bunların sonucunda bölgesel akciğer hasarı gelişir. Bölgesel akciğer hasarı da klinikte; hipoksemi, hiperkapni ve solunum işinin artması şeklinde karşımıza çıkar. ALI'de görülen belirti ve bulgular; dispne, hipoksemi, siyanoz, tasikardi, hemoptizi, solunum seslerinde azalma veya kaybolmayı içerir. Fizik muayenede, hastalarda takipne, ral, ronküs, wheezing ve bazı vakalarda hemoptizi saptanır. Klinikte hipoksi ve ventilasyon bozukluğu 24-48 saat içinde belirgin hale gelir (59).

ARDS'de başlangıç klinik bulguları erken dönemde (1-2 saat) ortaya çıkabilir. Bu bulgular genellikle ilk 12-24 saat içinde görülür. Belirti ve bulgular spesifik değildir ve akciğer ödemi ile hipoksiye aittir. Dispne, takipne, siyanoz ve interkostal çekilmeler görülebilir. Oskültasyonda ral ya da wheezing duyulabilir. 24-72 saatte akciğer kompliyansı azalır, dispne ve hipoksemi belirginleşir. Erken ARDS'de artmış şantlar ve düşük V/P oranlı alanlar nedeni ile gaz değişim anormallikleri ortaya çıkar. Böylece yaygın pulmoner vasküler tromboz, pulmoner ödem, subplevral enfarktüs ve pulmoner hipertansiyon oluşabilir. ARDS'de düzelmeler farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı hastalarda bir yılda düzelme olabilirken, bazılarında pulmoner fibrozis tam olarak çözülmebilir ve iyileşme döneminde ya da yoğun bakım ünitesinden çıkarıldıktan sonra kalıcı sorunlara yol açabilir. Semptomlar ve radyolojik bulgularda düzelme genellikle ilk 6 ayda gözlenir. Hem çocukluk hem de erişkin yaş grubunda hastaların %40'ından fazlasında tam iyileşme görülmektedir. Erişkinlerde en sık kalıcı semptom efor dispnesidir. Öksürük, balgam ve hırıltılı solunum da görülebilmektedir. Daha seyrek olmakla beraber hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu hiperaktivitesi de görülebilir. Egzersiz sırasında gelişen hipoksemi iyileşme döneminde görülebilir. İstirahat hipoksemisi seyrektir. Azalmış akciğer hacimleri iyileşme süreci ile beraber artar.

Akciğer hacimlerinde saptanan hafif düşüklükler, minimal kalıcı restriktif anomalileri düşündürmelidir (60).

2.3.5. ALI / ARDS Tanı

ALI / ARDS kliniğinin şiddetini ve prognozu değerlendirmek için Murray ve Matthy 1988 yılında Akciğer hasar skorlamasını (Lung Injury Score: LIS) tanımlamışlardır (Tablo 4) (61).

Tablo 4. Akciğer Hasarı Skorlaması (Lung Injury Score) (LIS).

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

2.3.6. ALI / ARDS Tedavi

ALI / ARDS'de birçok tedavi stratejileri geliştirilmiş olmasına rağmen çok başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Amaç doku oksijenasyonu için gerekli gaz değişimini sağlamak, akciğer hasarı yapan reaksiyonların durdurulmasını ve neden olan hastalıkların tedavisini sağlamaktır. Tedavi süresi içinde sıvı elektrolit dengesi korunmalı ve hastanın beslenmesi sağlanmalıdır. Standart destekleyici tedavide predispozan faktörlerin tedavisi, sıvı tedavisi, hemodinamik tedavi ve beslenme ön plana çıkmaktadır. Destek tedavisi mortalite hızının azalmasına katkıda bulunur (62). Pratik olarak tedavi nonfarmakolojik ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılır.

2.3.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi

A. **Hemodinamik Destek Tedavisi:** Bazı deneysel çalışmalarda sıvı kısıtlaması ile pulmoner ödemin azalabileceği bildirilirken, diğer deneysel verilerde ALI / ARDS'li hastaların vasküler volüm artısına ihtiyaç duyabileceği, oksijen dağılımını artıracak hemodinamik tedaviden fayda görebileceği belirtilmektedir (63). 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 (60).

B. **Beslenme:** ARDS'li hastalarda öncelikle enteral nutrisyon verilmesi; uygulanamıyorsa parenteral nutrisyon verilmesi önerilmektedir (64). Böylece hem bağırsaklardaki villus atrofi önlenir. Hem de bakteri ve toksik maddelerin geçişi azaltılır. ALI / ARDS'de bağışıklık sistemi baskılandığından hastalara bağışıklığı destekleyici beslenme önerilir. Bunlar; antioksidanlar, glutamin, vitamin A, vitamin C, arginin, beta-karoten, nükleotitler, selenyum ve taurin gibi öğeleri içermektedir (65).

C. **Pron pozisyon:** Yapılan çalışmalarda ARDS'li hastalarda pron pozisyonun arteriyel oksijenizasyonda %65 iyileşme sağladığı görülmüştür (66). Pron pozisyonda göğüs duvarının ventral bölümünde komplians azalır ve dorsal bölgelerde komplians biraz daha düzelir, tidal volüm bu bölgelere yönelir. Sonuçta oksijenizasyon düzelir ve CO₂ atılımı artar (67).

D. Ventilasyon Tedavisi: ALI / ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyonun amacı; yeterli oksijenasyonun sağlanması, solunum işinin ve solunum kaslarının oksijen tüketiminin azaltılması, kardiyak outputu bozmadan akciğer ödeminin azaltılması, atelektazik akciğer alanlarının açılması, havalanmanın sağlanması ve yeterli PEEP düzeyleri ile ekspiryumda kapanmalarının önlenmesidir (68,69).

2.3.6.2. Farmakolojik Tedavi

A. Steroidler: ALI / ARDS'de steroid kullanımı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda ALI / ARDS başlangıcından birkaç gün sonra erken dönemde steroid uygulandığında mortalitenin azalabileceği gösterilmiştir (70).

B. Antioksidan Tedavi: Bazı hayvan modellerinde antioksidan tedavinin ALI'den koruma ve tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. ALI / ARDS'li hastalarda nötrofil aktivasyonu ve yüksek seviyede oksijen inhalasyonu nedeni ile oksidatif stres ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda antioksidan kullanan hastalardaki klinik düzeltilmeler umut vericidir (71).

C. Sürfaktan Replasman Tedavisi: Endojen surfaktanın temel fonksiyonu alveolar yüzey gerilimini azaltarak atelektazi oluşumunu önlemektir. Sürfaktan ayrıca antiinflamatuvar olup, süperoksit dismutaz'ı tutar, makrofajların endotoksin nedeniyle sitokin salınımı yapmasını inhibe eder (72). ALI'de ekzojen surfaktan uygulaması ile akciğer kompliansı ve oksijenasyonun düzeldiğini bildiren deneysel çalışmalar mevcuttur (73).

D. Nitrik Oksit (NO) İnhalasyonu: NO pulmoner vazodilatasyon yaparak iyi ventile olan akciğer bölgelerinde şanti azaltır, oksijenizasyonu artırır ve pulmoner ödemi azaltır (74).

E. Diğer: ARDS'de gelişen pnömoni uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. ARDS'nin başlangıcı inflamasyon olduğu için akciğerdeki inflamasyon ve fibrozise yönelik tedavi uygulanmalıdır (75).

2.4.Surfaktan

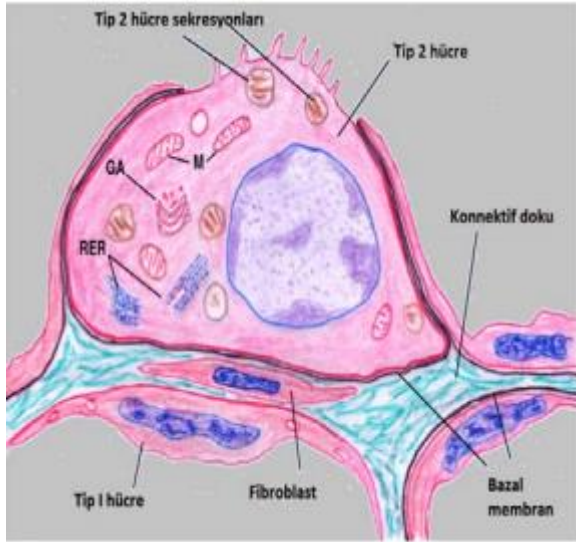
Yenidoğan bebeklere ve özellikle respiratuvar distres sendromlu (RDS) prematürelere dışarıdan endotrakeal yolla surfaktan uygulaması, günümüzde yenidoğan tedavisinin önemli bir parçası olmuştur. Ülkemizde de 1990'lı yılların başından itibaren özellikle RDS ve mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) tedavisinde surfaktan uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde ise yalnızca bu iki endikasyonda değil diğer birçok yenidoğan problemde de surfaktan uygulanmaktadır. Surfaktanla ilgili ilk düşünceler, 1959 yılında Avery ve Mead'ın RDS'li prematürelere akciğerlerinde yüzey aktif maddelerin eksik olduğunu bildirmeleriyle başladı (75). Bu RDS'li bebeklere dışarıdan uygulanan alveolar yüzey gerilimini azaltan maddelerin denenmesine yol açtı. Surfaktan ve özellikle hayvan kaynaklı doğal surfaktanlar bu dönemde keşfedildi. Doğal surfaktanla yenidoğanda ilk tedavi 1980 yılında Fujiwara ve ark. tarafından uygulandı (76). İsveç'li iki araştırmacı da Cursted ve Robertson 1970'li yılların sonunda doğal surfaktan elde ettiler ve 1983 yılında 10 RDS'li bebeğe uyguladıklarında olumlu sonuç aldılar (77).

2.4.1.Surfaktanın Yapısı ve Sentezi

Surfaktan solunum yollarındaki yüzey gerilimi düzenleyen bir lipid-protein kompleksidir. Akciğer gelişiminde ve solunum işlevinin sağlanmasında ana rol oynayan yapıların başında gelir. Surfaktan sayesinde alveol yüzeyinde hava sıvı teması en uygun biçimde sağlanır.

İnsanda alveol yüzeyini döşeyen başlıca iki tip hücre bulunmaktadır; Tip1 pnömositler ve Tip 2 pnömositler (Resim 1). Tip 1 hücreler ince yapıda olup alveol yüzeyinin yaklaşık %96'sını kaplarlar ve başlıca işlevleri gaz alışverişidir. İntrauterin dönemde kan-gaz bariyerinin 19-20. haftalarda meydana geldiği bildirilmektedir (75,78). Fakat etkili gaz alışverişi ancak 24. haftada gelişir. Alveol yüzeyindeki diğer hücreler Tip 2 hücrelerdir ve bu hücreler özellikle surfaktan gibi fonksiyonel maddeler üretirler ve yüzeye salgırlar, bu sayede sıvı-gaz tabakası meydana getirilir. Tip 2 hücreler surfaktan yapan yuvarlak yağ hücreleridir. Bunlar ozmofilik

lameller içerirler ki bunlar 20-24. gestasyonel haftalar arasında histolojik olarak tespit edilebilmektedir. Bunlar intraselüler surfaktan depolarıdır (75,79). Miktarları gestasyonel yaşa bağlı olarak artmaktadır.



Resim1. Alveol yüzeyindeki hücre çeşitleri (<http://www.curoservice.com/> den alıntıdır).

2.4.2.Surfaktanın Yapısı

Surfaktanın %80-90'ı lipit, %10-12'si protein ve %2'si karbonhidrattan oluşmaktadır. Ana maddeleri dipalmitilfosfol kolin (lesitin), SP A, B, C ve kolesteroldür. Gestasyonel yaş ilerledikçe Tip 2 alveol hücreleri tarafından bu maddeler giderek artan miktarda yapılır ve depolanır. Bu aktif maddeler ekspiryum sonunda küçük hava yollarının ve alveollerin yüzey dirençlerini azaltarak kollabe olmalarını engeller. Surfaktan 35-36. gestasyonel haftada yeterli düzeye ulaşır (79,12).

Surfaktanın yapısının yaklaşık yarısını dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) oluşturur ve yüzey geriliminin azaltılmasından sorumlu başlıca bileşik olarak rol

oyunur. Sulfaktanın yaklaşık %7'sini oluşturan fosfatidil gliserol ise, surfaktanın alveoller boyunca yayılmasını ve dağılmasını sağlar (81,82).

2.4.3.Surfaktanın en temel iki işlevi;

Alveolar yzzey gerilimini azaltır ve en uygun gaz alışverişi için dengede tutar. Alveollerin kollabe olmasını engeller. Surfaktan yzzey gerilimini azaltmayı yapısındaki fosfolipidlerin özellikleri sayesinde başarır. şekil 3'de de görüldüğü gibi surfaktanı oluşturan fosfolipidlerin (DPPC) polar başlıkları sayesinde suda çözünür ve çözünmeyen uçlar ve negatif uçlar alveol yzzeyini dengede tutabilmekte ve gaz alışverişini sağlamaktadır. Surfaktanın yapısında %8 oranında serum proteinleri olduğu gibi %2 oranında da fonksiyonel apoproteinler yer almaktadır. Bunlardan SP-A ve SP-D insan surfaktanında yer aldığı halde doğal surfaktan preparatlarında bulunmamaktadırlar (80,81). Surfaktanın yapısındaki başlıca proteinler ve fonksiyonları **Tablo 5**'de gösterilmiştir.

Tablo 5.Surfaktan yapısında yer alan fonksiyonel başlıca proteinler ve fonksiyonları.

	Çözünürlük	Durum	Fonksiyon
Apoprotein A (SP-A)	Hidrofilik	Doğal surfaktan preparatlarında bulunmaz	Tubular miyelin oluşumu, surfaktanın tekrar sentezi, konak savunma mekanizmasında rol, makrofaj fagositozunu arttırır
Apoprotein B (SP-B)	Hidrofobik	Doğal surfaktan preparatlarında bulunur	Surfaktanın alveol yüzeyinde yayılımını ve yüzeye penetrasyonunu sağlar, lipid tabakasının düzgünlüğünü sağlar
Apoprotein C (SP-C)	Hidrofobik	Doğal surfaktan preparatlarında bulunur	Fosfolipidlerin yüzeye yapışmasını ve yayılmasını sağlar
Apoprotein D (SP-D)	Hidrofilik	Doğal surfaktan preparatlarında bulunmaz	Mikroorganizmalara yapışarak konak defans mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir

2.4.4.Türkiye’de Surfaktan Preparatları

2.4.4.1.Curosurf (Poractant alfa)

Tüm dünyada yaygın kullanılan ve Türkiye’de de bulunan domuz kaynaklı doğal surfaktan preparatıdır. Curosurf 1,25 mL/kg (1 mL = 80 mg fosfolipid) (100 mg/kg fosfolipide denk gelir). Curosurf’in çözünürlüğü ve dağılılabirliği iyi olduğundan bebek tek pozisyonda düz yatar şekilde verilmesinin yeterli olacağı bildirilmektedir. Curosurf ile yapılan çalışmalarda 200 mg/kg fosfolipid dozunun (2,5 mL/kg) daha etkili ve tedavi edici olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden 100 mg/kg dozunun daha çok profilaktik uygulamada, 200 mg/kg dozunun ise tedavi edici uygulamalarda kullanılması istenmektedir (83,84).

2.4.4.2 Survanta (Beractant alfa)

Tüm dünyada yaygın kullanılan ve ülkemizde de bulunan sığır kaynaklı surfaktan preparatıdır. Dozaj: Survanta 4 mL/kg (1 mL=25 mg fosfolipid) (100mg/kg fosfolipide denk gelir). Uygulama: Dörde bölünmüş dozda ve dört değişik pozisyonda. Son zamanlarda sağ ve sol olmak üzere iki pozisyon da önerilmektedir. Türkiye’de kullanılan surfaktan ürünleri arasında az çok farklar bulunmaktadır. Curosurf’de daha çok fosfolipid ve apoprotein B bulunmaktadır. Bu özellik çözünebilirlik ve dağılılabirliğini arttırmıştır. Survanta’da flakonda bazı ilaveler de bulunmaktadır. Curosurf daha küçük hacimlerde uygulandığından 1,5 ve 3 mL lik flakonlar halinde, Survanta ise 8 mL’lik flakonlar halinde sunulmuştur (85)(Tablo 6).

Tablo 6. Türkiye'deki surfaktanların özellikleri.

	Curosurf	Survanta
	1,5 ml, 3 ml	8ml
Fosfolipidler	%99	%84
Trigliseridler/FFA	Yok	%6
Apoprotein B	%0.2-0.3	%0.1
Apoprotein C	Var	Var
İlaveler	Yok	DPPC tripalmitin palmitik asit
Doz	1,25 ml/kg	4 ml/kg

2.4.5.Surfaktan Tedavisinde Yan Etkiler

1) Pozisyon verme esnasında intraventriküler kanama (İVK): Özellikle trandelenburg pozisyonu suçlanmıştı. Son yıllarda nötr pozisyonda surfaktan uygulaması artmıştır.

2) Geçici bradikardi ve saturasyon azalması: Özellikle surfaktanın miktarına bağlı olarak yüksek volümlü uygulamalarda geçici olarak rastlanabilmektedir.

3) Pulmoner kanama: Surfaktanın kendisi pulmoner kanamada tedavi amaçlı kullanılabildiği gibi yan etki olarak da rastlanabilir.

4) Barotravma: Akciğerlerde kompiyansın ani azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

5) Hipotansiyon: Yine alveollerde ani genişlemeye bağlı pulmoner vazodilatasyon ve buna bağlı hipotansiyon gelişebilir (83,85).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındı (Protokol No: 16.04.2015/07). 50 adet Sprague Dawley cinsi, 180-265 gr ağırlığında, sağlıklı dişi ratlar, Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları laboratuvarından temin edildi. Ratlar her kafeste 5 adet olacak şekilde yerleştirilip ad libitum beslendi. Hayvanlar 12 saat karanlık, 12 saat aydınlıkta, 22-25 santigrat derece sıcaklıkta, %45-50 nemli ortamda tutuldu. Ratlara herhangi bir kısıtlama uygulanmadı.

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

Ratlar Sham(S), kontüzyon kontrol, surfaktan kontrol, kontüzyon erken dönem ve kontüzyon geç dönem olarak 10 'ar rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı).

Gruplar;

Grup 1: Sham grubundaki ratlarda kontüzyon modeli oluşturulmadı ve intratrakeal ilaç verilmedi, sadece toraksın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Deney sonunda ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek sağ akciğer dokusu histopatolojik inceleme için alındı.

Grup 2: Kontrol (kontüzyon) grubundaki ratlarda, kontüzyon modeli oluşturulup; kontüzyon öncesi, kontüzyo sonrası ve 48. saatte toraks BT çekildi. 48 saat sonra ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek sağ akciğer dokusu histopatolojik inceleme için alındı.

Grup 3: Surfactan grubundaki ratlarda, kontüzyon modeli oluşturulmadan surfaktanintratrakeal yolla 100mg/kg (0,25 ml hacminde)dozda verildi. Surfactan verilmeden önce ve verildikten 48.saat sonra toraks BT çekildi. Deney sonunda ratlar

anestezi altında sakrifiye edilerek sağ akciğer dokusu histopatolojik inceleme için alındı.

Grup 4: Kontüzyon + Surfaktan(Erken 4. saat) grubundaki ratlarda kontüzyon öncesi ve kontüzyon oluşturulduktan 4 saat sonra toraks BT çekildi ve akabinde surfaktan intratrakeal yolla 100mg/kg (0,25 ml hacminde)dozda verildi. Ayrıca 48. saatte tekrar toraks BT çekildi ve deney sonunda ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek sağ akciğer dokusu histopatolojik inceleme için alındı.

Grup 5: Kontüzyon + Surfaktan(Geç 24.saat) grubundaki ratlarda kontüzyon öncesi ve kontüzyon oluşturulduktan 4 saat sonra toraks BT çekildi ve 24. saatte surfaktan intratrakeal yolla 100mg/kg (0,25 ml hacminde)verildi. Ayrıca 48. saatte tekrar toraks BT çekilecek ve deney sonunda ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek sağ akciğer dokusu histopatolojik inceleme için alındı.

3.1. Anestezi ve Travma Modeli

Tüm ratlara 50 mg/kg ketamin (Ketasol %10) ve 10 mg/kg ksilazin (Xylazine Bio %2) intra peritoneal(İP) verilerek anestezi sağlanarak toraks BT'leri çekildi. Grup 2,4,5'e Raghavendran ve ark.'nın (7) tanımladığı izole iki taraflı pulmoner kontüzyon(PK) modelinin modifiye edilmesi ile oluşturulan bilateral pulmoner kontüzyon modeli ile 1 metre yükseklikten 200gr ağırlık toraks ön duvarı üzerine düşürüldü. Ortaya çıkan enerji $E = mgh$ formülü ile (E: enerji, g: yer çekimi; 9.8 m/s², h: yükseklik; 100 cm ve m: düşürülen ağırlık; 0.2 kg) hesaplandı. Kullanılan ağırlık 200 gr ve yükseklik 1 metre olduğundan göğüs duvarına transfer edilen enerji 1,96 joule olarak hesaplandı. Ratlara 1,96 joule enerji uygulanarak pulmoner kontüzyon oluşturuldu. Sürtünme kuvveti gözardı edildi. Travma sonrası kontüzyo oluşturulan grup 2, 4, 5'e 4. Saatte kontrol BT'leri çekildi. Grup 3 ve grup 4'e 4. saatte; boyun diseke edilerek trakea görüldü ve intratrakeal olarak surfaktan verildi. Grup 5'e, 24. saatte anestezi altında iken boyun diseksiyonu yapılarak trakea görüldü. Ratlara

intratrakeal olarak surfaktan verildi. Sham grubu hariç tüm grupların 48. saate anestezi altında toraks BT'leri çekildi.

Hayvanlara midsternotomi uygulandı sakrifiye edildi. Ratların akciğerleri yaş ağırlıkları tartıldıktan sonra immun histopatolojik olarak incelenmek üzere % 10' luk formaldehite dolu kaplara alınarak patoloji anabilim dalına teslim edildi. Hayvanlardan ileriye yönelik bir çalışmada kullanılabileceği nedeniyle 5cc kan alındı santrifüj edildi ve saklandı. Sol akciğer histopatolojik inceleme amaçlı ayrıldı ve konuldu.

Anestezi sonrası grup 2,3'den birer rat grup 5'ten 2 rat olmak üzere toplam 4 ratın öldüğü gözlemlendi.



Resim 2. Modifiye AK düzeneği

3.2. Surfaktanın Temini ve Verilmesi

Türkiye’de Surfaktan Preparatları 2 adettir. Curosurf (Poractant alfa) ve Survanta (Beractant alfa). Çalışmamızda surfaktan preparatı olarak Curosurf (Poractant alfa) isimli ticari preparat kullanıldı. Domuz kaynaklı doğal surfaktan preparatıdır. Curosurf 1,25 mL/kg verildiğinde; 1 mL = 80 mg fosfolipid ve 100 mg/kg fosfolipide denk gelir. Curosurf’ün çözünürlüğü ve dağılıbilirliği daha iyi olduğundan tek pozisyonda düz yatar şekilde verilmesinin yeterli olacağı bildirilmektedir. Curosurf içerisinde katkı maddesi yoktur. Aynı volümde Survanta ’ya göre 3.2 kat daha fazla fosfolipid içerir. Ratlara surfaktan intratrakeal yolla 100mg/kg(0,25 ml hacminde)dozda verildi.



Resim 3.-4. Ratlara intratrakeal olarak surfaktan verilirken.

3.3. Akciğer Doku Örneklerinin İmmunohistopatolojik Olarak İncelenmesi

% 10’ luk tamponlanmış formalinde fikse edildikten sonra doku takibi yapılan akciğer dokuları parafin bloklara gömüldü. Bu dokulardan 5 nm’lik kesitler alınarak Hematoksilen & Eozin (HE) ile boyandı. Her bir akciğer dokusu detaylı olarak incelendi. İntraalveoler ödem, konjesyon, hemoraji ve distrupction ile lökosit infiltrasyonu skorlandı(Tablo 7). Ayrıca Surfaktan A boyası ile immun boyama yapıldı. Ratlarda ilk BT’ lerinde radyoloji olarak tesbit edilen plevral mayisi olan ve

bilateral pnömonik infiltrasyonu olan ratlar inceleme dışı bırakıldı. Sağ Akciğerinde konsolidasyon alanı olan ratların gruplar 7 rattan az kalmıyacak şekilde inceleme dışı bırakıldı sayının yetersiz olduğu gruplarda sol akciğer histopatolojik olarak incelendi.

Ratlardan;

Grup 1 den 8. rat plevral mayisi olduğu için incelenmedi.

Grup 2 den 8. ratta sağ AC konsolide alan olduğu için ve anestezi sonrası 9. rat ex olduğu için incelenmedi.

Grup 3 te 5.ve 7. ratın sağ AC konsolide alan olduğu için ve 10. rat ex olduğu için incelenmedi

Grup 4 te 1.ve 6.rat sağ AC üst lobda konsolide alan ve 9.ratta bilateral AC’de infiltrasyon olduğu için incelenmedi.

Grup 5 te 2. 5.ve 6. ratta sağ AC ‘de konsolide alan; 10. ratta infiltrasyon olduğu için sağ AC incelendi.

8.ratta bilatarel sağ AC’de konsolidasyon ve solda belirgin infiltrasyon olduğu için inceleme dışı bırakıldı.

1.ve 7. rat ex olduğu için incelenmedi.

Tablo 7. Histopatolojik skarlama

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

İntraalveoler ödem, konjesyon, hemoraji , distrupction ve immun boyama

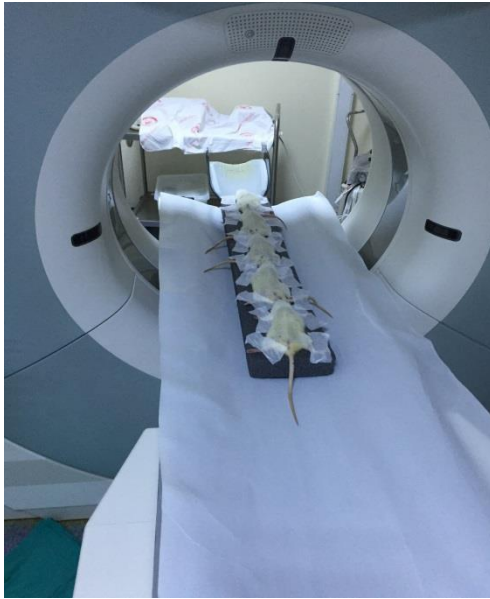
Tablo 8. Lökosit infiltrasyonu Skoru

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

10 büyük büyütme alanında

3.4.Radyolojik Değerlendirme

Tüm grupların toraks BT leri digital ortamda değerlendirildi. Ratların ilk (bazal) toraks BT'leri ile kontüzyo oluşturulan grupların 4. Saat toraks BT'leri ve tüm ratların sakrifikasyon öncesi 48. saat BT'leri karşılaştırıldı. Ratların sedasyon altında 5' erli sayıda toraks BT'leri çekildi.



Resim 5. Ratların sedasyo altında 5' erli sayıda toraks BT'leri çekilirken.

Çekilen BT lerinde;

3.4.1.Kemik Yaralanmaları

Kot fraktürü, sternum fraktürü, klavikula kırıkları, skapula kırıkları, torakal vertebra kırıkları,

3.4.2.Plevral Yaralanmalar

Pnömotoraks, hemotoraks, kalp yaralanması, toraks duvarı hematomu, aort yaralanması, pnömomediastinum, özofagus yaralanması, diyafram yaralanması,

3.4.3.Akciğer Parankim Yaralanmaları

Kontüzyon, laserasyon, torsiyon, herniasyon, trakeobronşiyal yaralanma karşılaştırılarak değerlendirilmesi yapıldı.

3.5. . İstatistiksel Analiz

Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis varyans analizi ve one way ANOVA yöntemi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Radyolojik değerlendirme

Grup 1 (sham)'de 1 ratta sol akciğerde en geniş yerinde 4.68 mm lik plevral mayi mevcuttu.

Grup 2 (kontüzyo kontrol)'de ilk çekilen toraks BT'lerinde 2 ratlarda sağ akciğer üst lobda konsolide alan (atelektazi)görüldü. 4. saat toraks BT lerinde 1 ratta belirgin kot fraktürü; 3 ratlarda pnömotoraks görüldü.3 ratlarda akciğer kontüzyonu görüldü; 1 ratta plevral mayisinde değişiklik yok. 1 rat ilk toraks BT çekimi sonrası anesteziye bağlı exitus oldu. 48. saat toraks BT'lerinde; 3 ratın pnömotoraksı düzelmiş.Akciğer kontüzyosu olan 3 ratın AK azalmış; 1.ratın plevral mayisinde değişiklik yok; 1 rat ilk toraks BT çekimi sonrası anesteziye bağlı exitus oldu.

Grup 3 (surfaktan kontrol) ilk çekilen toraks BT'lerinde 1 ratta sağ üst lobda konsalide alan (atelektazi);1 ratta sol alt lobda konsolide alan sağ ortalobda konsolide alan; 1 ratta sol üst lingular segment, sağ ortalobda infiltrasyon (enfeksiyon?

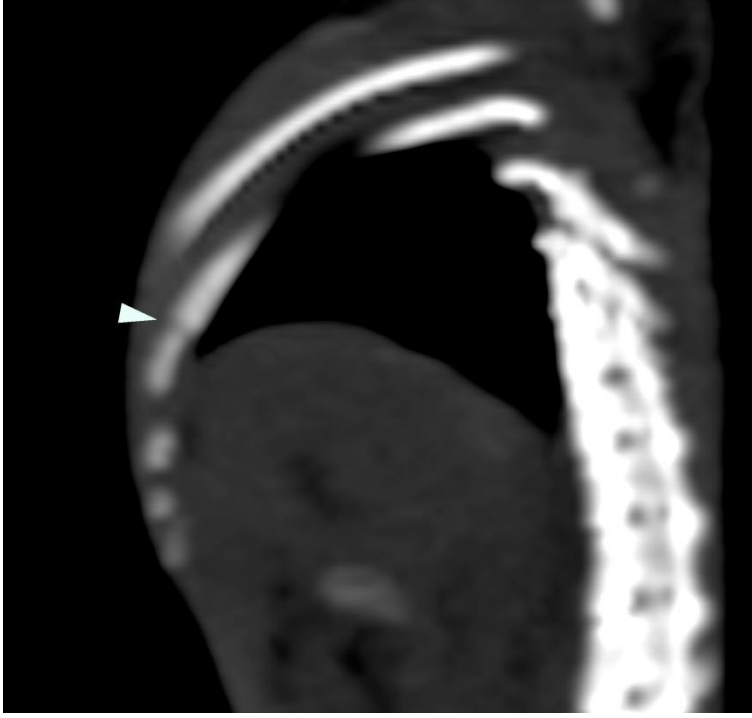
,pnömoni ?) 48. saat toraks BT'lerinde konsolide alan olan 2 ratlarda değişiklik yok; 1 rat eksitus olduğu için çekilemedi.

Grup 4 (kontüzyo surfaktan erken dönem) ilk çekilen toraks BT'lerinde 2 ratta sağ üst lobda konsolide alan (atelektazi) görüldü. 1 ratta sol üst lobda konsolide alan (atelektazi), 1 ratın sol akciğeri tamamen atelektazik; 1 ratta bilateral akciğerlerde infiltrasyon görüldü. 4. saat toraks BT'lerin de konsolide alan ve pnömonik infiltrasyon olan 5 ratın toraks BT'lerinde değişiklik yok. 1 ratın sağ akciğerinde bazalde 1cm apikalde 2.4 mm pnömotoraks mevcut ve sol akciğer volümü belirgin azalmış, 48. saat toraks BT'lerin de konsolide alan ve pnömonik infiltrasyon olan 5 ratların BT lerine göre değişiklik yok. 1 ratın sağ akciğerinde bazalde 1cm apikaldeki pnömotoraks iyileşmiş ve sol akciğer volümü artmış görüldü.

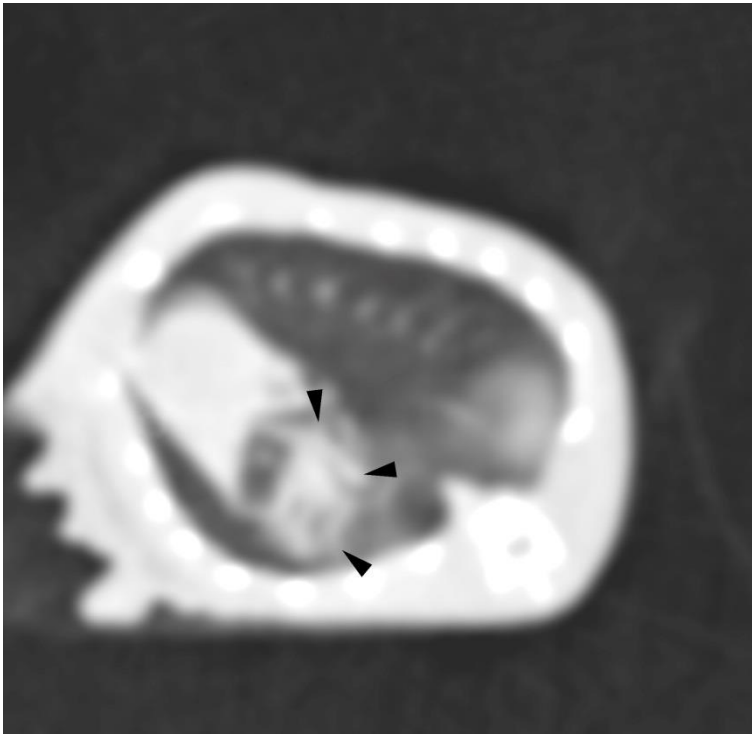
Grup 5(kontüzyo surfaktan geç dönem) ilk çekilen toraks BT'lerinde 2 ratın sağ üst lobda konsolide alan (atelektazi) görüldü. 1 ratta sağ üst ve orta lobda konsolide alan (atelektazi) görüldü.1 ratta sol üst lobda infiltrasyon görüldü. 1 ratta sağ üst lob apekte konsolide alan sol üst lob posteriorda infiltrasyon görüldü.1 ratta sağ akciğer üst lob da infiltratif alan görüldü. 1 rat toraks BT çekimi sonrası eksitus oldu. 4. saat toraks BT'lerin de konsolide alan ve pnömonik infiltrasyon olan 6 ratın toraks BT'lerinde değişiklik yok. 1. ratta kot fraktürü mevcut. 48. Saat toraks BT'lerinde konsolide alan ve pnömonik infiltrasyon olan 6 ratın toraks BT'lerinde değişiklik yok. 1 rat surfaktan verilmesi sonrası eksitus oldu.

Genel olarak ratları kontüzyo yapılan 30 ratta 3 tane AK radyolojik olarak görüntülendi.2 ratta kot fraktürü görüldü; 4 ratta pnömotoraks izlendi.

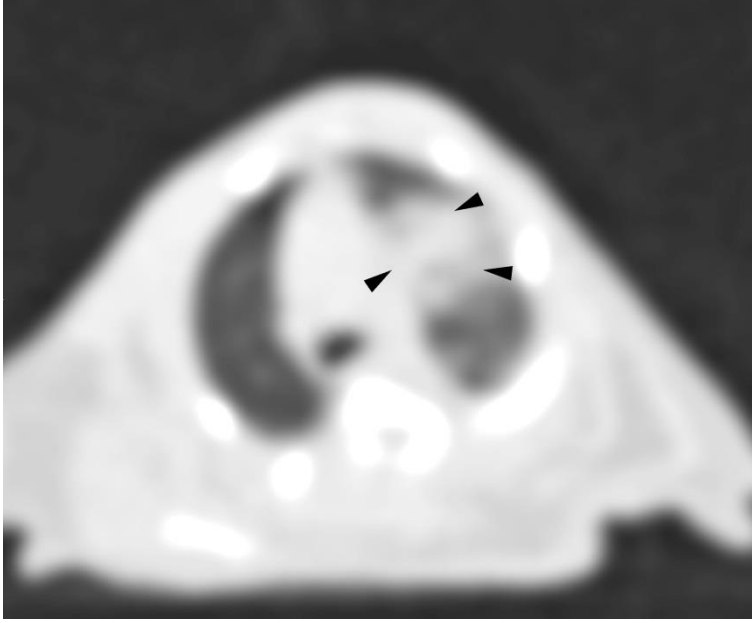
İlk çekilen BT lerinde 8 ratın akciğerlerinde konsolide(atelektazi) alan izlendi. 5 ratta pnömonik infiltrasyon izlendi.



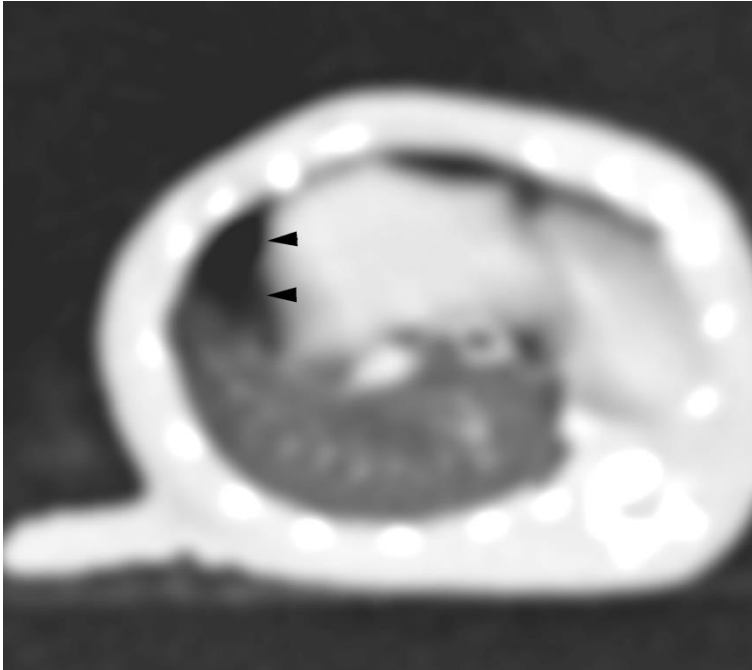
Resim 6. Kot fraktürü



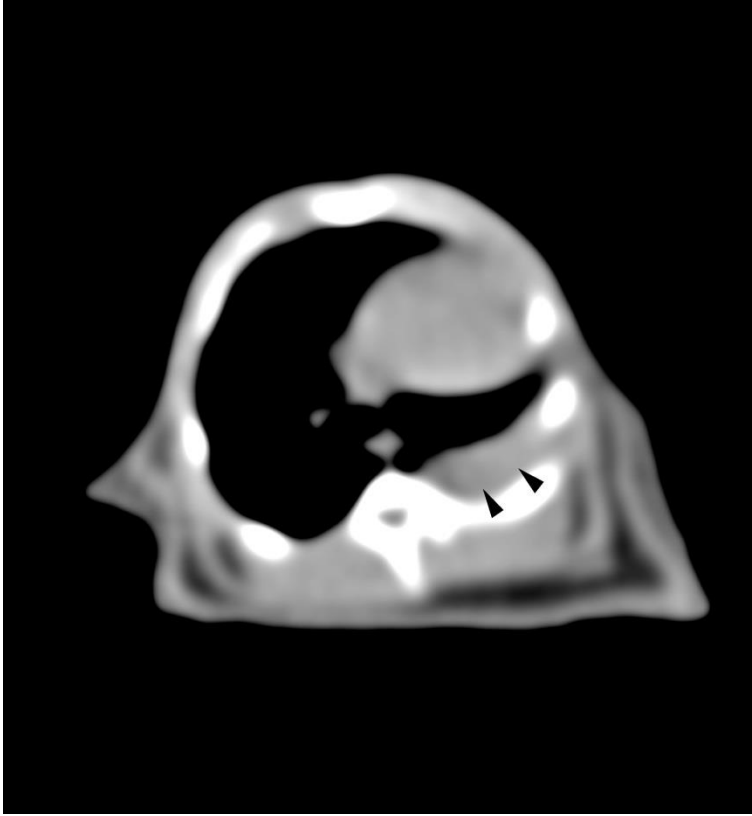
Resim 7. Pulmoner Kontüzyon



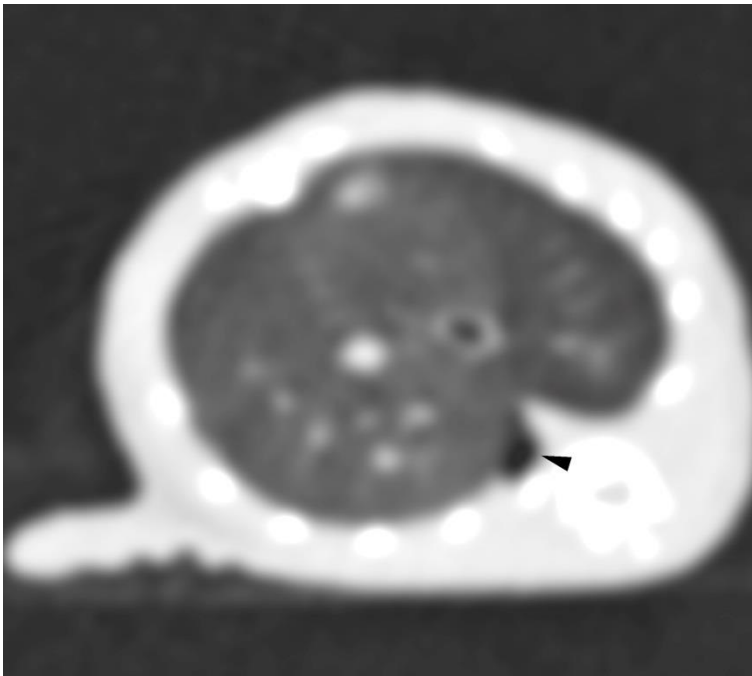
Resim 8. Pulmoner Kontüzyon



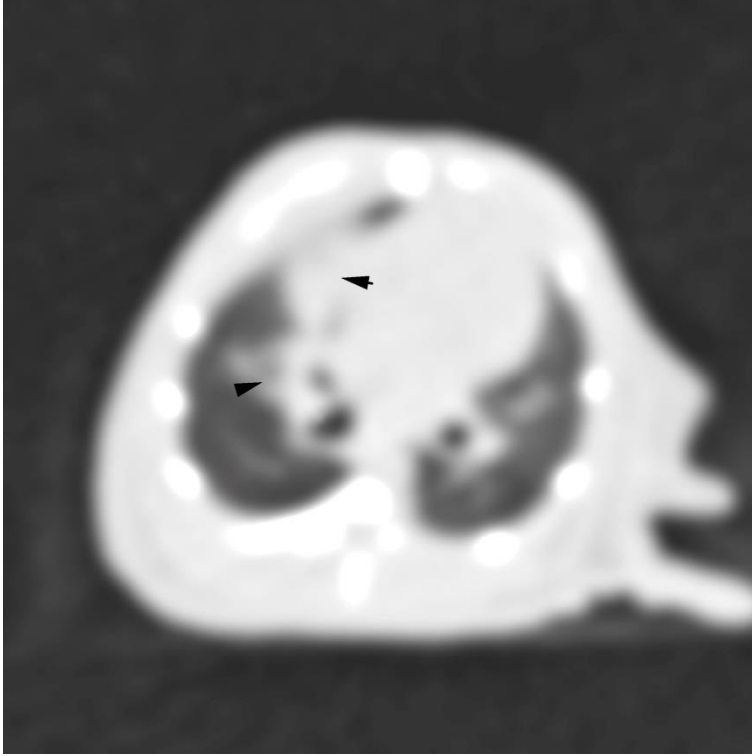
Resim 9. Pnömotoraks



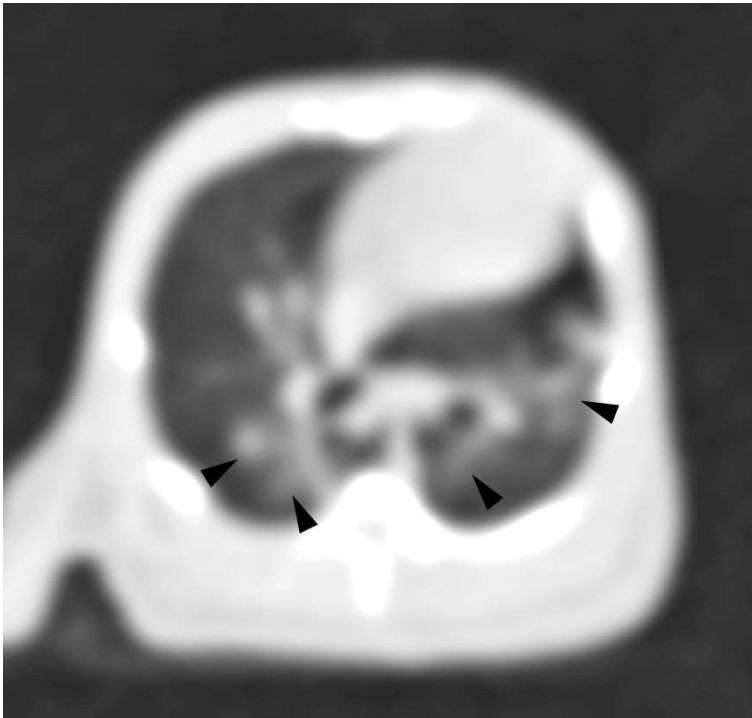
Resim 10. Plevral mayi



Resim 11. Pnömotoraks



Resim 12. Konsolide alan



Resim 13. Pnömonik infiltrasyon

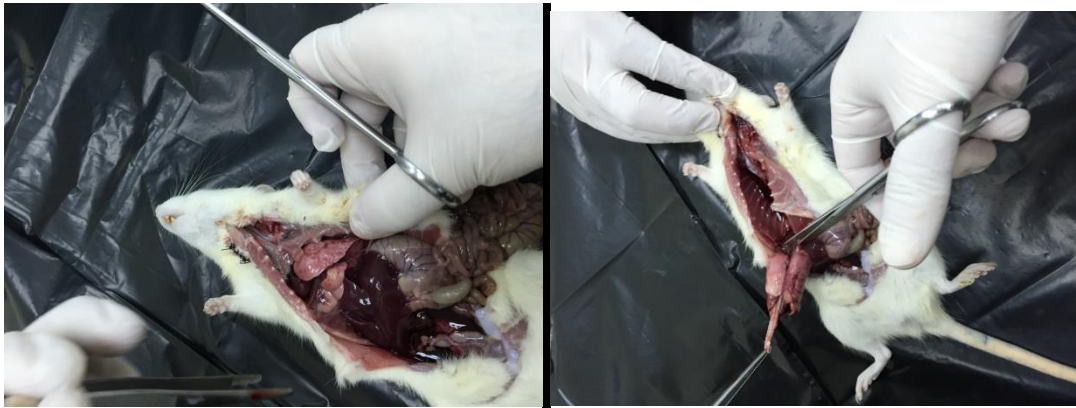
4.2.İmmunohistopatolojik bulgular

Alveolar hemoraji, konjesyon, ödem, alveolar distrupsiyon ve lökositik infiltrasyon açısından dizayn edilmiş olan skrolama sistemi kullanılarak gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda kontüzyonun tüm parametreler açısından akciğerde hasar ve lökositik sekestrasyona yol açtığı, surfaktan tedavisinin histopatolojik düzeyde nisbi bir düzelme sağladığı özellikle lökosit infiltrasyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı tespit edildi (p =0.045).

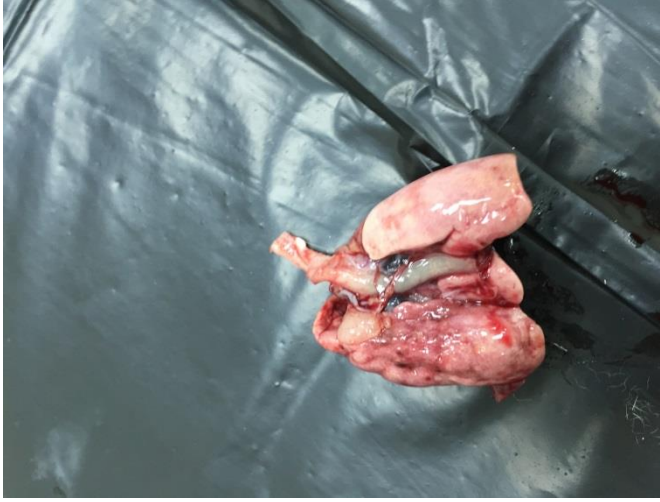
4.2.1.Makroskobik bulgular

Kontüzyon sonrası gözlem sırasında, kontüzyondan hemen sonra ratlarda akut solunumsal bir depresyon olduğu fakat saniyeler içerisinde bu durumun düzeldiği ve normal solunum hareketlerine tekrar kavuştukları gözlemlendi.

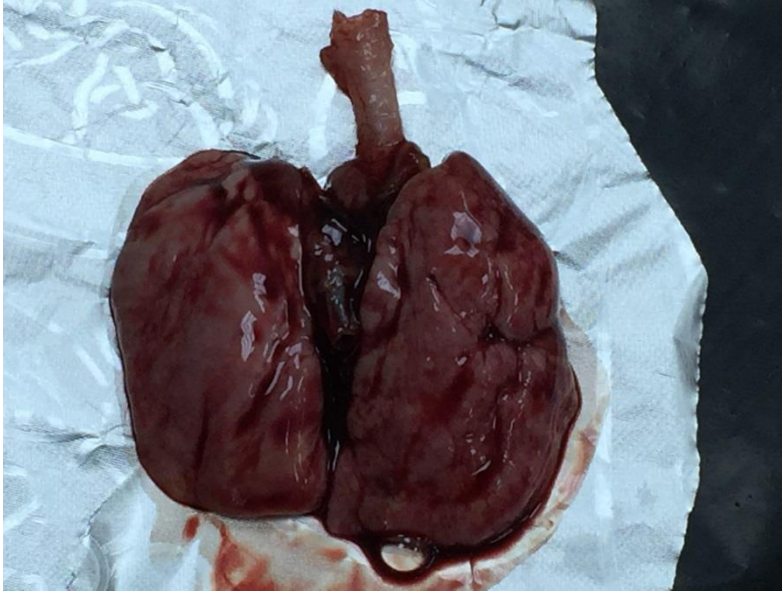
Grup 2 (kontüzyon kontrol) sakrifikasyon sonrasında yapılan mediansternotomi sırasında makroskobik olarak ratların akciğerlerinde heterojen tarzda kontüzyon ve hemorajik görünümle uyumlu bulgular tespit edildi. Grup 4-5'te Grup 2'ye göre daha az hemorajik görünüm tesit edildi.



Resim 14.-15. Ratlara mediansternotomi yapılırken resmi.



Resim 16. Sham grubu sakrifikasyon sonucu elde edilen akciğer dokusunun makroskopik görünümü.



Resim 17. Kontüzyo kontrol grubu sakrifikasyon sonucu elde edilen akciğer dokusunun makroskopik hemorajik görünüm.



Resim 18. Grup 5 kontüzyo – surfaktan grubu sakrifikasyon sonucu elde edilen akciğer dokusunun makroskopik görünümü

Tablo 9 . Alveolar Hemoraji Patoloji Mikroskopik Bulgular Skorlaması

Grup		Sayı	Mean Rank
Alveolar Hemoraji	1	9	16,11
	2	8	17,94
	3	7	21,57
	4	7	21,57
	5	7	21,50
	Total	38	

Histopatolojik olarak yapılan incelemede alveolar hemorajinin sham grubuna göre diğer gruplarda artmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,748$). Kontrol grubuna göre surfaktan verilen gruplarda artmıştır.

Tablo 10. Konjesyon Patoloji Mikroskopik Bulgular Skorlaması

Grup		Sayı	Mean Rank
Konjesyon	1	9	16,50
	2	8	13,50
	3	7	23,21
	4	7	21,79
	5	7	24,21
	Total	38	

Histopatolojik olarak yapılan incelemede alveolar konjesyon sham grubuna göre kontrol grubunda azalmış diğer gruplarda artmıştır; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.143$).

Tablo 11. Alveolar Distruption Patoloji Mikroskopik Bulgular Skorlaması

Grup		Sayı	Mean Rank
Alveolar Distruption	1	9	20,06
	2	8	22,19
	3	7	19,79
	4	7	12,71
	5	7	22,21
	Total	38	

Histopatolojik olarak yapılan incelemede alveolar distruption kontrol grubuna göre diğer gruplarda azalmıştır; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,173$). En fazla azalma kontüzyon erken dönem surfaktan grubunda olmuştur.

Tablo 12. Alveolar Ödem Patoloji Mikroskopik Bulgular Skorlaması

Grup		Sayı	Mean Rank
Alveolar Ödem	1	9	18,50
	2	8	23,25
	3	7	18,50
	4	7	18,50
	5	7	18,50
	Total	38	

Histopatolojik olarak yapılan incelemede alveolar ödem sadece kontrol grubunda görüldü diğer gruplarda alveolar ödem görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı değil($p=0,103$).

Tablo 13. Lökosit İnfiltrasyonu Patoloji Mikroskopik Bulgular Skorlaması

Grup		Sayı	Mean Rank
Lökosit infiltrasyonu	1	9	12,78
	2	8	26,75
	3	7	21,64
	4	7	21,64
	5	7	15,57
	Total	38	

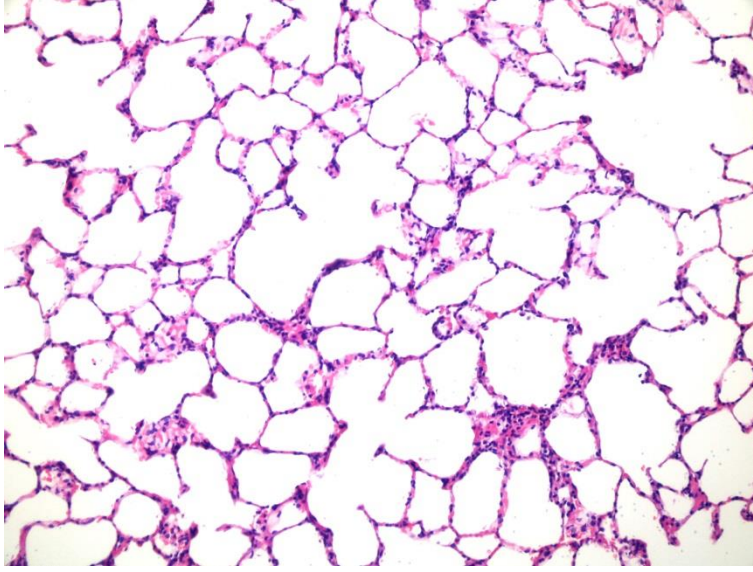
Histopatolojik olarak yapılan incelemede lökosit infiltrasyon skorları incelendiğinde sham grubuna göre tüm gruplarda lökosit infiltrasyon skoru artmıştır.en fazla artış kontrol grubunda olmuştur en az ise geç dönem kontüzyon surfaktan grubunda olmuştur. İstatistiksel olarak lökosit infiltrasyonundaki artış anlamlıdır($p=0.045$).

Tablo 14. İmmun Boyama Patoloji Mikroskopik Bulgular Skorlaması

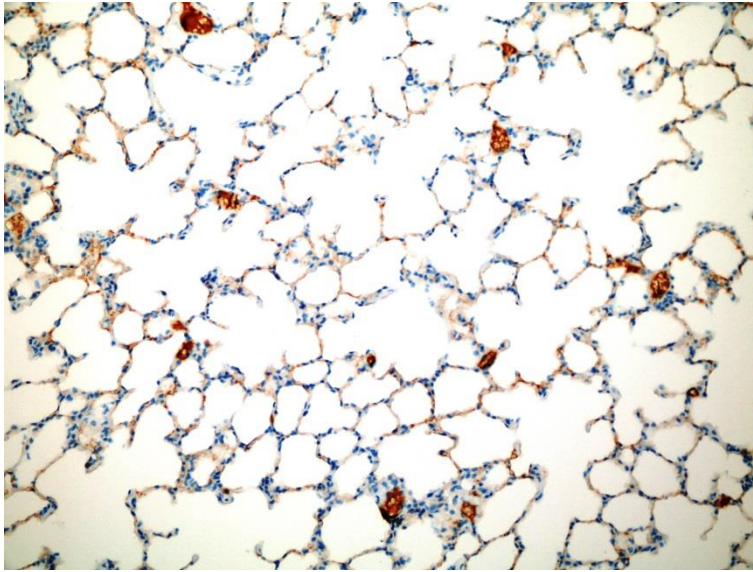
	Grup	Sayı	Mean Rank
İmmun boyama	1,00	9	19,78
	2,00	8	16,31
	3,00	7	19,86
	4,00	7	22,07
	5,00	7	19,86
	Total	38	

İmmun Histopatolojik olarak yapılan incelemede sham grubuna göre kontüzyo kontrol grubu daha az boya tutmuş tedavi yapılan kontüzyon sulfaktan grublarında kontrol ve sham grubuna göre daha fazla boya tutmuştur; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,841$).

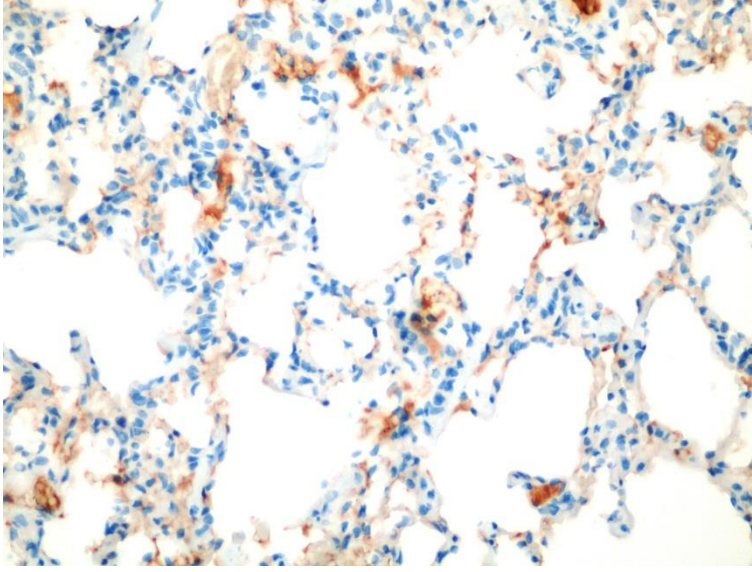
İmmun histopatolojik olarak inceleme mikroskopik görünümüler



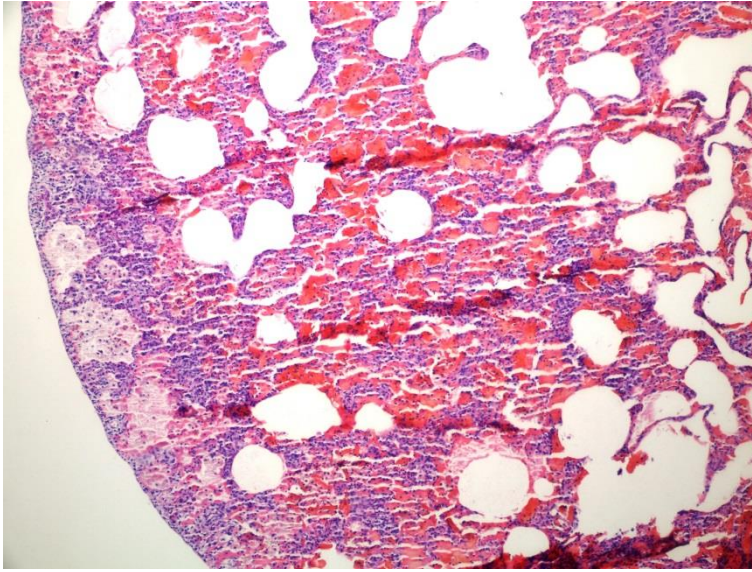
Resim 19. H&E X200(NORMAL AKCİĞER DOKUSU)



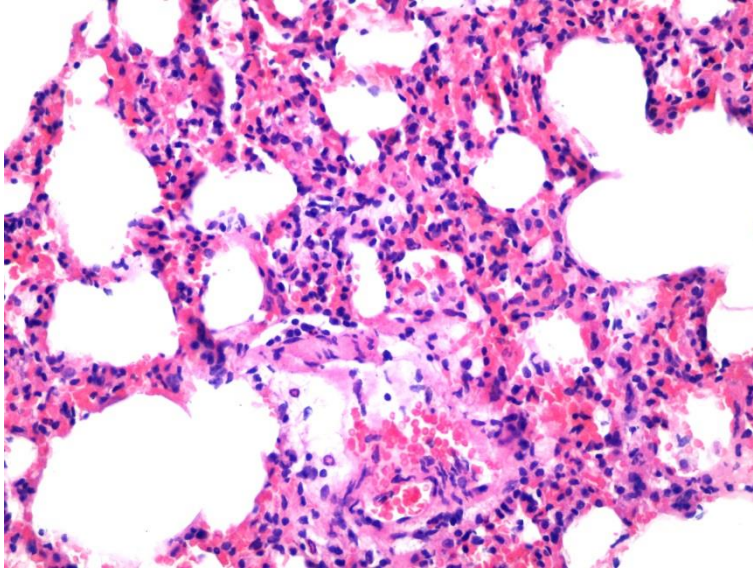
Resim 20. DABX200 (İMMUN BOYAMA)



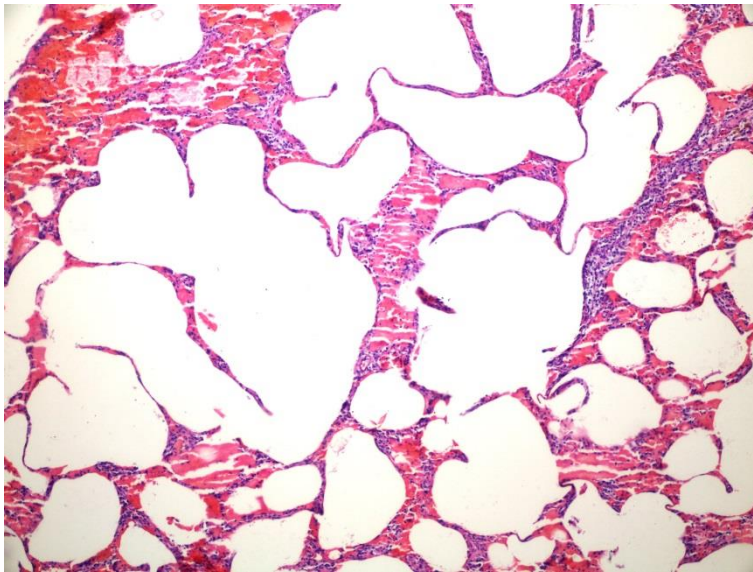
Resim 21. DABX200 (İMMUN BOYAMA)



Resim 22. H&E X100 (HEMORAJİ ÖDEM)



Resim 23. H&E X 400 NÖTROFİL



Resim 24. H&E X100 DİSTRUBTİON

5. TARTIŞMA

Toraks travmaları, tüm travmaların %10-15'ini oluşturmaktadır ve künt travma sonrası oluşan ölümlerin %20-25'i toraks travmalarına bağlıdır. Künt toraks travmalarının en sık nedeni (%60-80) motorlu araç kazalarıdır. Motorlu araç kazaları, toraks travmasına bağlı ölümlerin %15.5'inden sorumludur. Toraks travmaları, intratorasik organlarda basit sıyrıklardan kontüzyonlara kadar, yaşamı tehdit eden organ yaralanmalarına neden olurlar (1,86,87).

Künt travmalar da toraks yaralanmaları üç mekanizma ile meydana gelmektedir. Bunlar hızlı deselerasyon (makaslama kuvveti), darbe (kompresyon) ve basınç (blast) mekanizmalarıdır. Göğüs kompresyon yaralanmaları, uygulanan kuvvet, göğüs kafesinin gücünü aştığı zaman oluşur. Kot, sternum veya diğer kemik yapılarında fraktürler meydana gelir ve altındaki dokular zedelenir. Hızlı deselerasyon mekanizması, yumuşak doku ve vasküler organların hareketine bağlı dokuların gerilme direncinin asılmasına ve sonuçta yırtılma ve kopmalara neden olmaktadır. Blast etki, özellikle patlama, basınç dalgası nedeniyle ölümcüldür. Akciğer blast yaralanmasına neden olan basınç dalgası, göğüs duvarı ile hava dolu ara yüzey arasında basınç farkı oluşturur. Daha fazla basınç farkı ile daha fazla güç akciğerlere iletilir. Akciğer yaralanma şiddeti hastanın patlama alanına olan mesafesi ile ters orantılıdır. Kapalı alan içindeki patlamalar daha ağırdır, çünkü basınç dalgaları tekrar hastaya yansır. Pulmoner blast yaralanmalarda karakteristik patoloji kontüzyon, ödem ve alveolar hemorajiydi (89).

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

Kontüzyon sonrası akciğer parankiminde birçok değişiklik meydana gelir. Bunlar; ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasına, hipoventilasyona ve hipoksiyle sonuçlanan komplians azalmasına neden olan hemoraji, ödem ve konsolidasyondur (87,90).

Radyolojik olarak, kontüze alanlarda yaygın infiltrasyon ve yama tarzı konsolidasyon artışı görülür. Bu hastaların tedavisinde esas olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına bağlı olmakla birlikte solunumsal destektir. Akciğer kontüzyonuna ait radyolojik görünüm uygun tedavi ile birkaç gün (48-72 saat) içinde rezorbe olmaya başlar, 1-2 haftada tamamen ortadan kaybolur (87,90).

7-8 gün içinde gerileme göstermeyen akciğer kontüzyonu dikkatle incelenmeli ve eşlik eden diğer lezyonlar düşünülmelidir (Enfeksiyon, laserasyon, ARDS, atelektazi,vs) (118). Akciğer kontüzyonu ciddiye alınması gereken bir yaralanmadır. İzole yaralanmaların %17'inde ARDS gelişir. Bu grupta ölüm oranı yaklaşık %11 kadardır. Diğer sistem yaralanmaları da eklenirse ARDS oranı %78'e ve ölüm oranı %25'e kadar yükselmektedir (9).

ALI / ARDS; oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, düşük akciğer kompliansı, akciğer mikrovasküler permeabilitesinde artma, diffuz alveolar hasar ve alveolar ödem ile karakterize akut başlangıçlı bir sendromdur (91). Alveolokapiller membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak proteinden zengin sıvı, nötrofil infiltrasyonu, koagülasyon faktörleri, inflamatuvar mediatörler interstisyuma ve alveoler alana dolar (53). ALI / ARDS patogenezinde travma sonrası oluşan inflamatuvar yanıt yani, lökosit infiltrasyonu, inflamatuvar mediyatorlerin üretimi, serbest oksijen radikalleri önemli yer tutmaktadır. Bu inflamatuvar yanıt abartılıdır ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olarak tanımlanmıştır. ALI / ARDS, multipl organ disfonksiyonu sendromunun pulmoner manifestasyonu olarak kabul edilir (92).

Primer ALI / ARDS'de alveolar ve interstisyel makrofajlardan salınan adhezyon molekülleri ve kompleman sistemin aktivasyonu, nötrofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu stimüle eden faktörlerdir. Nötrofiller, serbest radikaller, inflamatuvar mediatörler, proteazlar (elastaz, kollojenaz, reaktif oksijen türleri), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler salgılayarak, endotelial ve epitelyal hücre hasarına yol açarlar (50).

Surfaktan, tip 2 hücreler tarafından sentezlenen, fiziksel olarak deterjan özelliğinde olan bir lipoproteindir. Surfaktan sentezi 20. haftada başlar, 24. Haftadan sonra hızla artar. Surfaktanın yapısı %90 lipidlerden, %10 proteinden oluşur. Lipidlerin %70-80'ini fosfolipidler, %10'unu ise nötral lipidler oluşturmaktadır (93,94,95). Steroidler, tiroid hormonları, TRH (tiroid hormon salgılatıcı hormon), faktör b,beta adrenerjik ajanlar, metil ksantinler, ambroksol, östrojen surfaktan sentezini olumlu etkileyen faktörlerken insülin, testesteron, sentezi olumsuz etkileyen faktörlerdir (96,97).

Surfaktanın fosfolipid moleküllerindeki baş kısmı hidrofilik, iki adet yağ asidi zinciri hidrofobik özelliktedir. Hidrofilik olan kısmı alveoldeki su molekülleri arasına girip, bunlarla yer değiştirerek yüzey gerilimini düşürür. Ekspiryum sırasında alveol yüzeyindeki basınç düşeceğinden yüzey gerilimi düştüğünde çapı küçük olan alveollerin kollabe olmaları engellenir (93,98).

Avery ve Mead ARDS'nin nedeninin surfaktan eksikliğine bağlı olduğunu ortaya koymuştur (98). ARDS'nin esas mekanizmasının surfaktan eksikliği olduğunun gösterilmesinden sonra ekzojen surfaktan ARDS tedavisinde ilk kez 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (95).

Bugün kullanılan surfaktan preparatları doğal, yapay ve modifiye olmak üzere üç tiptedir. Doğal surfaktan ekstraktları insanlardan veya hayvanlardan elde edilmektedir. Hayvanlardan elde edilen bu preparatlara fosfolipid ve yüzey aktif maddeler eklenerek modifiye preparatlar geliştirilmiştir (93). Doğal surfaktan ekstraktları; insan amniyotik sıvı ekstresi, domuz akciğer ekstresi, buzağı akciğer lavajıdır. Modifiye surfaktan ekstraktları; tripalmitin ve palmitik asitle geliştirilmiş inek akciğer ekstresidir. Yapay surfaktanlar ise; dipalmitoilfosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, hexadecanol ve tyloxapoldur (93,98).

Literatürdeki deneysel modellerin temel amacı; belli gruplara belli miktarda travma şiddetini standart olarak uygulayabilmektir. Wang N. ve ark. Pnömotik temele dayalı bir yaralanma modeli kullanmışlar (99). Künt toraks travması oluşturmak için hazırladığımız travma modeli literatür bilgileri ışığında planlanıp geliştirilmiştir (7). Ayrıca travma modelimizde travma şiddetinin standardizasyonun kolayca ağırlanması, uygulamada kolaylık, taşınabilirlik, tekrar edilebilme özelliği ve

maliyetinin ucuz olması diğer avantajlarıdır. Bu model standart travma uygulanabilirliği açısından uygun bir yöntemdir. Deney hayvanlarında birçok akciğer kontüzyon modeli tanımlanmıştır. Raghavendran ve ark.'nın (7) sıçanlarda tanımladığı akciğer kontüzyon modeli günümüzde bu tür çalışmalarda sıkça kullanılan ve kabul gören basit ve ucuz bir yöntemdir. Biz de daha kolay, ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğu için bu kontüzyon modelinden modifiye ederek kullandık.

Çalışmamız hazırladığımız düzenek ile ratlarda izole akciğer kontüzyonu oluşturulabileceğini göstererek bundan sonra akciğer kontüzyonu üzerine yapılacak çalışmalara örnek deneysel model oluşturmuştur.

Yaptığımız literatür araştırmalarında künt toraks travmasına bağlı akciğer kontüzyonunu önlemede surfaktan kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Kontüzyon oluşturulan ratlarda yapılan bronkoalveolar lavajdan yapılan elektroferezle surfaktan miktarının kademeli olarak düştüğü ve en düşük düzeye 24. Saatte ulaşmıştır(100). Bizim çalışmamızda; künt toraks travması sonucu oluşan akut akciğer kontüzyonunda, tedavi amacıyla surfaktan kullanıldı ve kontüzyonda hasarın radyolojik olarak göstermek için toraks BT'lerine bakıldı. Akciğer dokusu histopatolojik olarak değerlendirildi. Böylece surfaktanın, inflamatuvar mekanizmayı baskılaması, antioksidan aktiviteyi artırması ile akciğer kontüzyonunda mortalite ve morbiditenin artışında önemli olan endotelyal/epitelyal hasarı azaltıp / azaltmadığını göstermek amaçlandı. Türüt ve ark.'nın yaptığı çalışma ile travma sonrası erken dönemde alveollerde parçalanma ile birlikte alveol içi kanama konjesyon ve alveolar ödem baskın olduğu, travma sonrası 24. saatte alveolar boşlukta lökositik infiltrasyon ve atelektazinin aşikar olduğunu tespit etmişlerdir (101).

Li B. ve ark. yaptığı kombine şiddetli yanma patlama kombine yaralanma ile ratlarda akut akciğer hasarı oluşturarak eksojen pulmoner surfaktanın etkileri araştırılmış (102). Sonuç olarak tedavi grubu alveol yapısal hasar ve pulmoner kanama ve ödem kontrol grubuna göre daha iyi bulunmuş. Eksojen pulmoner surfaktan oksijenasyonu iyileştirmek ve akciğer ödemi ve şiddetli yanık patlama kombine yaralanma ile sıçanların pulmoner kapiller membran geçirgenliğini hafiflettiği görülmüş. Bizim çalışmamızda izole künt toraks travması oluşturulan

ratlarda alveolar ödem, distruption da kontrol grubuna göre surfaktan tedavisi faydalı görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Daha fazla ratla yapılacak çalışmalarda daha anlamlı bulunabilir.

Raghavendran ve ark.'nın yaptığı çalışmada; akciğer kontüzyonu uygulanan ratların ilk 24 saatte histopatolojik olarak değerlendirilmesinde nötrofil hakimiyeti ve alveolar yüzey değişiklikleri, 48 saatte devam eden lenfosit hakimiyeti ve intraalveolar ödem tesbit edilmiştir. İkinci olarak künt travmayla izole akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda surfaktan kullanımının akciğerde oluşan kontüzyon şiddetini azalttığını, inflamatuvar reaksiyonu azalttığı ve koruyucu etkileri olabileceğini göstermiştir(100). Bizim çalışmamızda da benzer bulgular bulunmakla birlikte sadece lökosit infiltrasyonunda sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.045$).

Raghavendran K. ve ark. yaptığı çalışmamızda bilateral künt AK yapılan ratlarda kontüzyon sonrası bronko alveolar lavajdan yapılan eklektorezde surfaktan miktarının düştüğü gözlenmiştir (100). En fazla düşün 24 saatte olmuştur. Bizim çalışmamızda kontüzyo yaptığımız ratları 48 saat immunhistokimyasal yöntemle Surfactan A boyası ile yaptığımız immunhistopatolojik incelemede sham grubuna göre kontrol kontüzyon grubunun daha az boyandığı tesbit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Sürekli verilerin alınabileceği ve daha fazla ratla daha geniş çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Strohmaier W. ve ark. yaptığı Deneysel olarak domuzlara tek taraflı akciğer kontüzyonu uygulandıktan sonra uygulanan bilateral bronkoalveoler lavaj dan seyreltilmiş surfaktan akciğer fonksiyonunu etkin bir şekilde artırabildiği gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda da lökosit infiltrasyon skoru sham grubuna göre diğer gruplarda anlamlı çıktı($p=0.045$). Fakat çalışmamızda ratlar domuza göre daha küçük olduğu için fonksiyonel akciğer parametrelerine bakılamadı.

Nieman GF yaptığı çalışmada köpeklerde akciğer surfaktanının kaybı ve artan alveolar yüzey gerilimiyle birlikte pulmoner kompliansta belirgin azalma, atelektazi ve stabilite sorunları belirlenmiştir(104). Türüt ve ark.'nın yaptığı çalışma ile travma sonrası erken dönemde alveollerde parçalanma ile birlikte alveol içi kanama konjesyon ve alveolar ödem baskın olduğu, travma sonrası 24. saatte alveolar

boşlukta lökositik infiltrasyon ve atelektazinin aşikar olduğunu tespit etmişler(101). Bizim çalışmada radyolojik olarak çekilen BT’lerde anlamlı bir değişik gözlenmedi. Bu ratların akciğer volümlerinin küçük olması nedeniyle ve kesin aralarının minimum 0,6 cm ile çekilmesi, ratların belirgin inspiryumda yapmaması, oluşabilecek belirgin kontüzyon, pnömotoraks, atelektazi kot fraktürü dışında veri alınamadı. Çalışmamızda 3 ratta belirgin olarak görülen AK nun ilk ve 48. Saatte çekilen toraks BT’lerinde AK azalma olduğu görüldü. Yine belirgin pnömotoraks görülen ratların kontrol BT’lerinde azalma görüldü. Sonuçlar radyolojik olarak karşılaştırma yapılamayacak kadar az olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamadı ama sonuç olarak surfaktan tedavisi ile PK nın azaldığı ama çalışmanın daha fazla ratla yapılması veya daha büyük deney hayvanları ile yapılması anlamlı sonuçlar verebilir.

Intratrakeal Survanta fizyolojik parametreleri ve N-nitroso-N-methylurethane (NNNMU) NNNMU kaynaklı akut akciğer yaralanması olan sıçanlarda, 24 saat boyunca alveoler yüzey aktif biyokimyasal ve işlevsel özellikleri üzerinde olumlu bir etki göstermektedir(105). Bizim çalışmamızda da bilateral akciğer kontüzyonunda olumlu etkiler görüldü; fakat daha kapsamlı parametrik verilerle araştırılması önerilir.

Zhu ve arkadaşlarının (106) yaptığı OA(oleik asitle) ile oluşturulan akciğer hasarına, surfaktan ve karvakrolun etkisinin araştırıldığı çalışmada surfaktanın ödem, hemoraji, nötrofil infiltrasyonunu azaltıcı etkisi olduğunu; benzer bulguların karvakrol ile de görülmesi surfaktanın ve karvakrolun akciğer hasarını iyileştirici etkisi olduğu fikrini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da surfaktanın kontüzyon ve akciğer hasarı üzerine benzer iyileştirici etkilerinin olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı değil.

Talip Ç. yapmış olduğu çalışmada akciğer kontüzyonunda propolis tedavisinin patoloji ve lökosit infiltrasyon skorunu azalttığı görülmüş(107). Bizim çalışmamızda da benzer etkiler görüldü.

Liener ve ark. künt göğüs travmasının apoptozisi indüklediğini bildirmiş ve PK'yi takiben akciğerde apoptozisin başladığına dair ilk kanıtları sunmuşlardır. Bu nedenle programlanmış hücre ölümünün indüksiyonunda lokal mekanizmaların sorumlu olabileceği öngörülmüştür(108). Bizim çalışmada, göğüs travmalı ratlar da yapılan immün boyamada kontrol grubunun daha az boya tutması tip 2 hücrelerdeki azalmayı gösterir. Sürfaktan verilen grupların daha fazla boya tutması surfaktanın akciğerdeki indüklenmiş olan hücre ölümünü azalttığını gösterir.

Alveolar hemorajinin sham ve kontrol grubuna göre surfaktan verilen gruplarda artmıştır. Sürfaktanın yan etkisi alarakta alveolar hemoraji mevcuttur (109, 110, 111, 112). Bu artış ilaç yan etkisine bağlanabilir. Çalışmadaki rat sayısının az olması ve gruplardan parametrik verilerin alınmaması kısıtlayıcı bir durum olmuştur.

NO pulmoner vazodilatasyon yaparak iyi ventile olan akciğer bölgelerinde şanti azaltır, oksijenizasyonu artırır ve pulmoner ödemi azaltır (74). Bizim çalışmamızda da histopatolojik olarak yapılan incelemede alveolar ödem sadece kontrol grubunda görüldü diğer gruplarda alveolar ödem görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı değil. Sürfaktanında NO gibi antiödem etkisi mevcuttur. Daha fazla ratla yapılacak olan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Sürfaktanın antioksidan etkileri vardır, toksik oksijen radikallerini temizlemesiyle alveol epitelinin iyileşmesine katkıda bulunur(113). Sedat G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontüzyon oluşturulan ratlarda vitamin C ve vitamin E 'nin antioksidan etkileri araştırılmış, patolojik olarak olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (114). Bizim yaptığımız çalışmada da surfaktan tedavisi ile benzer etkiler bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasada histopatolojik veriler surfaktanın antioksidan etkilerini desteklemektedir. Daha fazla ratla yapılacak ve biyokimyasal parametrelerin bakılacağı çalışmada daha anlamlı veriler alınacaktır.

Parakuatla indüklenmiş akut akciğer hasarlı ratlarda deksametazonlu deksametazonsuz intratrakeal sürfaktan tedavisiyle pulmoner yanıtlar değerlendirilmiş, sonuç olarak deksametazonlu ve deksametazonsuz sürfaktan tedavisi histolojik olarak önemli derecede faydalı bulunmuştur. Deneysel olarak oluşturulan akut akciğer hasarında akut inflamatuvar hücreler (nötrofil ve makrofaj

sayıları) kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır. Histolojik olarak da sürfaktan faydalı bulunmuştur. Deksametazonla kombine dildiğinde akut akciğer hasarlanmasında daha faydalı bulunmuştur(115). Bizim çalışmamızda da lökosit infiltrasyonuna bakıldığında karşılaştırma grubuna göre lökosit infiltrasyon miktarı anlamlı bulunmuştur($p=0,450$)

Raghavendran K. ve arkadaşları Akut akciğer kontüzyonunun histolojik görünümünde kontüzyon sonrasındaki 8.dakikadaki, 4.saat ve 12.saatteki akciğer dokusunda alveolar bozulma ile birlikte intra-alveolar hemorajın diffüz alanları ve beraberinde sıklıkla perihilar alanları içeren ve plevranın viseral yüzeyine uzanan intersistial hemorajik kanama vardı. 24. saatte atelektazi vardı, alveolar boşluklarda ve intersistiumda artmış lökosit sayısı (başta nötrofil) vardı. 48.saatte, nötrofilik infiltrasyon belirgin olmaya devam etti, alveolar astar dokusu kalınlaştı ve bol miktarda fibroblast içermekteydi. Bu zamanda intra-alveolar ödem görüldü (116). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda yine intra alveolar ödem, hemoraji ve lökosit sayısında artış görüldü. Ödem sadece kontüzyon kontrol grubunda görüldü, sürfaktan tedavisinin ödem üzerindeki etkisi görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmada daha fazla rat kullanılarak anlamlı sonuçlar alınabilir. Alveolar distribsiyon erken dönem sürfaktan verilen grupta azalmış geç dönem sürfaktan verilen grupta kontrol grubuna göre artmış olması distribsiyon açısından etkin bir veri sağlamamıştır.

Çalışmamızda ratlarda antioksidan, oksijenasyon ve kan gazı değerlerinin çalışılmamış olması kısıtlayıcı bir durumdur. Akciğer kontüzyonlu sıçanlarda surfaktan uygulaması sonrasında bazı inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin iyileşmesinin yanı sıra akciğer fizyolojisine ait parametrelerde de iyileşme olup olmadığının gösterilebileceği daha ileri çalışmaların surfaktanın etkinliği hakkında daha sağlıklı bilgi vereceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda ratların bazal, travma sonrası 4. saat' te ve sakrifiye edilmeden 48 saatte toraks BT'leri çekildi. Litaratur taramasında daha önce ratların ve oluşturulan kontüzyonun BT'lerinin bulunmaması bize bu konuda tartışılacak parametre vermemiştir. Ancak ratların bazal torak BT'leri incelendiğinde bazı ratların akciğerlerinde konsolide alanların, pnömonik infiltrasyonların, plevral mayi

ve agenezik akciğerlerin görülmesi bundan sonra yapılacak çalışmalarda tüm ratların sağlıklı kabul edilmesi konusunda kafa karıştırmıştır. Yapılan çalışmalarda seçilecek olan ratların önceden toraks BT'lerinin çekilerek daha sağlıklı bilgilere ulaşılabilceği konusunda aydınlatmıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada oluşturulan deneysel dizayn, künt göğüs travmasının eşlik ettiğı hastalarda klinik prognozda sanıldığından daha fazla etkili olduğunu düşündüğümüz PK'un neden olduğu lokal patofizyolojik etkilerin bir kez daha teyit edilmesi ve bunun yanında pek çok doku üzerinde etkisi daha önce ispatlanmış olan ve PK'un tedavisinde etkili olması beklenen surfaktanın hem erken dönemde hem de takip eden günlerdeki etkinliğinin ortaya konmasını amaçlamaktadır. Bu amaçla yapılan tedavinin etkileri radyolojik ve immunhistopatolojik olarak incelendi.

Çalışmamız hazırladığımız düzenek ile ratlarda izole akciğer kontüzyonu oluşturulabileceğini göstererek bundan sonra akciğer kontüzyonu üzerine yapılacak çalışmalara örnek deneysel model oluşturmuştur.

Çalışmamızda histopatolojik olarak bakılan Alveolar hemoraji, konjesyon/ödem, alveolar distrupsiyon ve lökositik infiltrasyon açısından dizayn edilmiş olan skollama sistemi kullanılarak gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda kontüzyonun tüm parametreler açısından akciğerde hasar ve lökositik sekestrasyona yol açtığı, surfaktan tedavisinin histopatolojik düzeyde nisbi bir düzelme sağladığı özellikle lökosit infiltrasyon skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı tespit edildi.

Surfaktan A ile yapılan immunhistopatolojik boyamada akciğer dokusundaki tip 2 hücreler tarafından sentezlenen surfaktan boyanarak yapıldı. Sham grubu ile kontüzyon kontrol grubuna göre daha az boyandı ve buda surfaktan miktarının oluşturduğumuz künt travmaya bağlı düştüğünü gösterir. Kontüzyon tedavi

gruplarının kontüzyon kontrol grubuna göre daha fazla boya tutması iyileştirici etkisi olduğunu gösterir.

Çalışmamızda ratların bazal, travma sonrası 4. saat'te ve sakrifiye edilmeden 48 saatte toraks BT'leri çekildi. Litaratur taramasında daha önce ratların ve oluşturulan kontüzyonun BT'lerinin bulunmaması bize bu konuda tartışılacak parametre vermemiştir. Ancak ratların bazal torak BT'leri incelendiğinde bazı ratların akciğerlerinde konsolide alanların, pnömonik infiltrasyonların, plevral mayi ve agenezik akciğerlerin görülmesi bundan sonra yapılacak çalışmalarda tüm ratların sağlıklı kabul edilmesi konusunda kafa karıştırmıştır. Yapılan çalışmalarda seçilecek olan ratların önceden toraks BT'lerinin çekilerek daha sağlıklı bilgilere ulaşılabilceği konusunda aydınlatmıştır.

Çalışmamızda sıçanlarda oksijenasyon ve kan gazı değerlerinin çalışılmamış olması kısıtlayıcı bir durumdur. Akciğer kontüzyonlu sıçanlarda surfaktan uygulaması sonrasında bazı inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin iyileşmesinin yanı sıra akciğer fizyolojisine ait parametrelerde de iyileşme olup olmadığının gösterilebileceği daha kapsamlı çalışmaların surfaktanın etkinliği hakkında daha sağlıklı bilgi vereceğini düşünüyoruz.

ÖZET

Künt Toraks Travması İle İzole Bilateral Akciğer Kontüzyosu Oluşturulan Deneysel Rat Modelinde Surfaktan Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması.

Pulmonar kontüzyon (PK) etkin medikasyon seçenekleri, gelişmiş yoğun bakım ve solunum destek imkanlarına rağmen halen yüksek mortalite ve morbidite oranı ile seyreden ve künt travmalara çoğunlukla eşlik eden klinik bir antitedir. Bu çalışmamızda, daha önce akciğer patolojilerinde pek çok alanda faydalı olduğuna inanılan surfaktanın PK'daki etkinliğini ve bilateral akciğer kontüzyon modeli ile oluşturulan PK'da patofizyolojik ve radyolojik mekanizmalar üzerine etkinliği araştırıldı.

Bu çalışmada bilateral akciğer kontüzyonu oluşturulan ratlarda surfaktan tedavisinin etkileri araştırılmıştır. Çalışmada 50 adet dişi Sprague-Dawley rat kullanıldı. Randomize olarak 5 grup belirlendi. Sırasıyla Grup 1 (Sham) ,Grup 2 (kontüzyon kontrol), Grup 3 (surfaktan kontrol) Grup 4 (erken dönem kontüzyon tedavi grubu) Grup 5 (geç dönem kontüzyon tedavi grubu) olarak düzenlenmiştir. Grup 2,4,5 anestezi sonrası toraksa ağırlık düşürme metoduyla akciğer kontüzyonu yapıldı. Grup 3,4 ;4. Saatte grup 5 ;24 saatte intratrakeal surfaktan uygulandı. Tüm ratların kontüzyon öncesi ,4. Saatte ve 48. saatte toraks bilgisayarlı tomografi çekildi. Tüm ratlar 48 saat sonra sakrifiye edilerek sağ akciğerleri alındı. Histopatolojik olarak alveolar ödem, konjesyon, hemoraji, distrüpsiyon, lökosit infiltrasyonu, immün boyama bakıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar one way ANOVA ve Kruskal-Wallis varyans analizi yöntemi kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız hazırladığımız düzenek ile ratlarda izole akciğer kontüzyonu oluşturulabileceğini göstererek bundan sonra akciğer kontüzyonu üzerine yapılacak çalışmalara örnek deneysel model oluşturmuştur. Radyolojik olarak yapılan değerlendirmede oluşturulan kontüzyon açısından tüm ratlarda veri alınamadı. Bazal BT lerinde ratlarda oluşan konselide alanlar ve pnömonik infiltrasyonlar görüldü. Histopatolojik olarak hemotoksilen eozin ile yapılan incelemede lökosit infiltrasyon skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,045$). Yapılan immunohistokimyasal incelemede kontüzyon kontrol grubun da sham grubuna göre daha az boya tutması kontüzyonda tip 2 hücre kaybı olduğu ve buna bağlı surfaktan düzeyindeki azalma görüldü. Histopatolojik ve radyolojik bulgular ışığında ağırlık düşürme metoduyla oluşturulan akciğer kontüzyonu modelinde uygulanan surfaktan tedavisinin akciğer kontüzyonunda sekonder hasarı önlemede etkili olduğuna inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Akciğer kontüzyo, Künt toraks travması, Surfaktan, Akut akciğer hasarlanması, Akut respiratuar distress sendromu

ABSTRACT

Investigation Of Therapeutic Efficiency Of Surfactant In Rats With Isolated Bilateral Pulmonary Contusion Caused By Blunt Thoracic Trauma: An Experimental Study

Pulmonary contusion (PC) is a clinical entity that often accompanies blunt traumas and is still associated with high mortality and morbidity rate despite effective medication options, advanced intensive care and advances in respiratory support facilities. In this study, we investigated the effectiveness of surfactant that is believed to be useful in many areas of lung pathologies in lung contusion and on the pathophysiological and radiological mechanisms in generated bilateral PC model. In this study, the effects of surfactant therapy was investigated on rats that have bilateral lung contusion.

In this study, 50 female Sprague-dawley rats were used. 5 groups were identified randomly. The groups were arranged as Group 1 (Sham), Group 2 (contusion control), Group 3 (surfactant control), Group 4 (early period contusion treatment group), group 5 (late period contusion treatment group) respectively. In groups 2,4,5 lung contusion was made by the drop-weight method after anesthesia. Intratracheal surfactant was administered at the 4th hour in groups 3-4 and in the 24th hour in groups 4-5. Thorax CT was taken from all rats before contusion and at 4th and 48th hour after contusion. All rats were sacrificed and their right lung removed at 48th hour after contusion. Histopathologically alveolar edema, congestion, hemorrhage, destruction, leukocyte infiltration, immune staining were examined. Comparisons between groups were performed with one-way ANOVA and Kruskal-Wallis variance analysis methods and $p < 0.05$ value was accepted statistically significant.

Our study, in which we have prepared the mechanism that formed isolated lung contusion on rats, creates a model for future studies as an experimental sample. In terms of contusion on rats, any data can be retrieved from radiological evaluation. On basal CT images of rats, bconsolidated areas and pneumatic infiltrations were seen. In histopathological examination with Hematoxyline eosin, leukocyte infiltration scores were found to be statistically significant ($p = 0,045$). In immune histochemical analysis when control group was compared with sham group, the control group staining was found less than sham group, and also type 2 cell loss in contusion and decrease in surfactant levels were found. In the light of histopathological and radiological findings, we believe that the surfactant therapy which is applied in lung contusion generated the drop-weight method, is effective in preventing secondary damage in lung contusion.

Keywords: Lung contusion, Blunt chest trauma, Surfactan, Akut lung Injury, Acute respiratory distress syndrome

8.KAYNAKLAR

1. Demirhan R, Onan B, Öz K, Halezeroğlu S. Comprehensive analysis of 4205 patients with chest trauma: a 10-year experience. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2009; 9: 450-453.
2. Athanassiadi K, Gerazounis M, Theakos N. Management of 150 flail chest injuries: analysis of risk factors affecting outcome. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2004; 26: 373-376
3. Brewer LA, Steiner LE. The managment of crushing injures of the chest. *Surg Clin North Am.* 1968; 48:1279-89
4. Yavuzer S, Akay H, Akalın H, Aslan R, Özyurda U, Isın E.Trakeobronzial yaralanmalar. *Mavi Bülten.* 1978; 10:211-25
5. Tunçözgür B, Yıldız H, Üstünsoy H. Trakeobronzial yaralanmalar. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 1999; 7:459-61.
6. Raghavendran K, Davidson BA, Woytash JA, Helinski JD. The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses. *Shock* 2005; 24(2):132-138
7. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski JD, Marschke CJ. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analgn* 2005;101(5):1482-1489
8. Liener UC, Knoferl MW, Strater J, Barth TF, Pauser EM, Nussler AK et all. Induction of apoptosis following blunt chest trauma. *Shock* 2003; 20(6):511- 516.
9. Soybir GR. Travma Epidemiyolojisi. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (eds). *Travma*, 2005. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. 26-31.
10. Eren MN, Balcı AE. Toraks travmaları. In: Eren MN (eds). *Göğüs Cerrahisi.* 1. baskı. Ankara: Sim matbaacılık Ltd ti 2003:661-687
11. Soysal Ö. Künt Göğüs Travmaları. In: Yuksel M, Kalaycı G (eds). *Göğüs Cerrahisi.* Bilmedya Grup. İstanbul: 2001:447-464
12. Cohn SM. Pulmonary contusion: Review of a clinical entity. *J Trauma* 1997;42:973-979
13. Bafloğlu A, Akdağ AO, Çelik B, Demircan S. Göğüs travmaları: 521 olgunun değerlendirilmesi. *Ulus Travma Derg* 2004;10:42-6
14. Galan G, Caffarena JM, Blasco E, Borro JM. Blunt chest trauma in 1696 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.*1992; 6:284-87.
15. Van Nata TL, Morris JA JR. İnjury scoring and trauma outcomes. İn Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE.
16. Budunelli T: Toraks travmaları İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası. 1981,19-25
17. Hoyt DB, Potenza BM, Cryer HG et al. Trauma. In: Greenfield LJ, Mullholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lilimoe KD eds. *Surgery: scientific principles and practise.* 2nd edn. Philadelphia: Lippincott -Raven 1997, pp. 267-321.

18. Burch JM, Franciosa RJ, Moore EE. Trauma. In: Schwartz SI (ed). Principles of surgery. 7th edn. Singapore: McGraw -Hill edn; 1999, pp. 155-222.
19. Clark DE, Ryan LM. Concurrent prediction of hospital mortality and length of stay from risk factors on admission. Health Serv Res 2002;37:631-675.
20. Kaynak K, Mattax LK, Dilege S, Kalaycı G, Giles Y, Özcelik C, Sözüer E, Küçük C. Toraks travmaları. In: Erkin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M, editors. Travma. İstanbul: Medikal yayıncılık; 2005, 819-73.
21. Tırnaksız B, Kaynak K, Çakan A. Travma ve Resusitasyon kursu, Toraks Travmaları. 2006; 95-97
22. Eberhard LW, Morabito DJ, Matthay MA et al. Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients. Crit Care Med 2000;28:125-31
23. Mullins RJ, Feliciano DV, Moore EE et al. Management of shock. Trauma. Stanford, Appleton & Lange 1996;159-180.
24. Eichelberger MR, Randolph JG. Thoracic trauma in children. Surg Clin North Am. 2001;61:1181
25. Nakayama DK, Ramenofsky ML, Rowe MI. Chest trauma in childhood. Ann Surg.1989;210:770-5
26. McCord JM. Oxygen-derived radicals. A link between reperfusion injury and inflammation. Federation Proc. 1987;46:2402-6
27. Hunt P, Owens A, Greaves I. Emergency thoracotomy in thoracic trauma a review. Pages 1-19.
28. Öztıp C. Son on yılda kliniğimize başvuran toraks travmalı olguların değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi, 2005
29. Padley SPG, Rubens MB. Chest trauma; the postoperative chest; intensive care; radiation. In: Sutton D, ed. Textbook of Radiology and Imaging. 6th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1998:505-27.
30. Wicky S, Wintermark M, Schnyder P et al. Imaging of blunt chest trauma. Eur Radiol 2000;10:1524-38.
31. 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
32. Schild HH, Strunk H, Weber W, Stoerke S, Doll G, Hein K, et al. Pulmonary contusion: CT vs plain radiograms. J Comput Assist Tomogr. 1989; 13:417-20.
33. Judith E. Tintinalli. Emergency Medicine. Six edition. The Mc Graw-Hill Companies, Inc. USA 2004, pp. 1595-1613
34. Goodman LR. Chest trauma. In: Putman CE, Ravin CE, eds. Textbook of Diagnostic Imaging. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:591-9.

35. Engin G, Yekeler E, Güloğlu L et al. US versus conventional radiography in the diagnosis in the diagnosis of sternal fractures. *Acta Radiol* 2000;41:296-9.
36. Dee P. The radiology of chest trauma. *Radiol Clin North Am* 1992;30:291-306.
37. Reuter M. Trauma of the chest. *Eur Radiol* 1996;6:707- 16.
38. Dee P. Chest trauma. In: Armstrong P, ed. *Imaging of Diseases of the Chest*. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1995:869-93.
39. Gavelli G, Canini R, Bertaccini P, et al. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur Rad* 2002; 12: 1273-94.
41. Bliss D, Silen M. Pediatric thoracic trauma. *Crit Care Med* 2002; 30: 409-15.
40. Graeber MG, Prabhakar G, Shields TW: Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura, and lungs. In Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Ruch VW, ed. *General Thoracic Surgery*, vol 1, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 951-71.
42. Allen GS, Cox CS Jr, Moore FA, et al. Pulmonary contusion: are children different? *J Am Coll Surg* 1997; 185: 229-33.
43. Hafen GM, Massie J. Lung contusion from focal low-moderate chest trauma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1005-7.
44. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.
45. Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC et al. Blunt diaphragm trauma. A five year experience. *Am Surg*. 1990;56:112-4
46. Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Applied Phys*. 1979; 47:718-28.
47. Argus DC, Linde Z. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:592.
48. Reynolds HN, Me Cunn M, Borg U. *Critical Care*. 1998;2:29-34.
49. Herve D, Herve M, Cheval C. *Crit Care Med*. 2000;28:304-8
50. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60: 233-239
51. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(2 Pt 1): 293-301
52. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144: 124-130
53. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 304-312.

54. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM*. 2000; 342:1334-49
55. Matthay MA. Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999; 116(Suppl.1): 119S-126S
56. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002; 57:540-46
57. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-1128.
58. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-172
59. Song JK, Beaty DC: Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR*. 1996; 167:1510
60. Ayşe Tana Aslan, Deniz Doğru, Uğur Özçelik. Akut respiratuar distress sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:3,209-221
61. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-723.
62. Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS) *Thorax* 1998; 53: 292-294
63. Schuster DP The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz*. 1993;1:478-88
64. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111: 769-778
65. 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
66. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V, Kastani D. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 360-368
67. Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, Sab JM, Langevin B, et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1222-1230
68. Gürsel G. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu. Ekim N, Türktas H (eds).*Göğüs Hastalıkları Acilleri*. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2000; 197-210
69. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709

70. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:159-165
71. Bernard GR, Lucht WD, Niedermeyer ME, Snapper JR, Oqletree ML, Brigham KL. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J Clin Invest* 1984;73:1772-1784
72. Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999; 116 (Suppl.1): 74S-82S.
73. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 218-233
74. Ogura H, Cioffi WG, Offner PJ, Jordan BS, Johnson AA, Pruitt BA Jr. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model. *Surgery* 1994; 116: 313-321
75. Frank Isık. Clinical Science Ketorolac may control more than pain. *Clinical Science*. 2003; 105:549-50
75. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 1959; 97:517-23.
76. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 12:55-59.
77. Robertson B, Curstedt T, Tubman R, Strayer D, Berggren P, Kok J, et al. A 2-year follow up of babies enrolled in a European multicentre trial of porcine surfactant replacement for severe neonatal respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group. *Eur J Pediatr* 1992;151:372-376.
78. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant – the judgment of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340:1363-1369.
79. Kendig JW, Ryan RM, Sinkin RA, Maniscalco WM, Notter RH, Guillet R, et al. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1998;101:1006-1012.
81. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol*. 2008; 28 Suppl 1:s47-s56.
82. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD003063.
80. Pfister RH, Soll RF. New synthetic surfactants: the next generation *Biol Neonate* 2005; 87:338-344.
83. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics*. 1992; 89:13-20.

84. Corbet A, Gerdes J, Long W, Avila E, Puri A, Rosenberg A, et al. Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: effects on mortality rate. American Exosurf Neonatal Study Groups I and IIa. *J Pediatr*. 1995; 126:969-978.
85. Costakos D, Allen D, Krauss A, Ruiz N, Fluhr K, Stouvenel A, et al. Surfactant therapy prior to the interhospital transport of preterm infants. *Am J Perinatol*. 1996; 13: 309-316.
86. Yazkan R. Geç Dönem Travmatik Hemotoraks: Olgu Sunumu. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 6(1): 43-46
87. Gavelli G, Canini R, Bertaccini P, Battista G, Bna C, Fattori R. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur Radiology* 2002; 12: 1273-1294
89. Wanek S, Mayberry J. Blunt thoracic trauma: flail chest, pulmonary contusion, and blast injury. *Critical Care Clinics* 2004; 20: 71-81
90. Altınok T. Akciğer Yaralanmaları. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010;1(1): 55-59.
91. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339: 466-469
92. Özdemir Ö. Pulmoner Ödem ve ARDS. Numanoğlu N. (editör). *Klinik Solunum sistemi ve hastalıkları*. 2.baskı, Ankara Antıp A.Ş 2001: 477-485
93. Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome and its management. In: *Neonata-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*.
94. Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol* 1993; 20: 683-96.
95. Corbet A. Clinical trials of synthetic surfactant in respiratory distress syndrome of premature infants. *Clin Perinatol* 1993; 20: 737- 60.
96. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR et al. Acute respiratory disorders. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Ed. Avery GB, Fourth Edition, JB Lipincott Company, Philadelphia. 1994: 429- 52.
97. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55- 9.
98. Hansen T, Corbet A. Lung Development and Function. In: *Avery's Disease of The Newborn*. Ed. Taeusch HW, Ballard RA, Seventh Edition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1998: 541- 51.
99. Wang ND, Stevens MH, Doty DB, Hammond EH. Blunt chest trauma: an experimental model for heart and lung contusion. *J Trauma*.; 54 (4): 744-8, 2003
100. Raghavendran K, Davidson BA, Knight PR, Wang Z, Helinski J, Chess PR, Notter RH. Surfactant dysfunction in lung contusion with and without superimposed gastric aspiration in a rat model. *Shock* 2008;30:508–517. [PubMed: 18323743]

101. Türüt H, Ciralik H, Kiliç M ve ark. Effect of early administration of dexamethasone, N-acetylcysteine and aprotinin on inflammatory and oxidant/antioxidant status after long contusion in rats. *Injury* 2009;40:521-527
102. Li B, Chai J, Hu Q, Zhang X, Zhang D, Ma L, Yu Y, Liu L. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015 Jan 13;95(2):133-7.
103. Strohmaier W, Trupka A, Pfeiler C, Thurnher M, Khakpour Z, Gippner-Steppert C, Jochum M, Redl H. Bilateral lavage with diluted surfactant improves lung function after unilateral lung contusion in pigs. *Crit Care Med*. 2005;33:2286–2293.[PubMed]
104. Nieman GF, Bredenberg CE.(1985).High surface tension pulmonary edema induced by detergent aerosol. *J Appl Physiol* :129-136.
105. Anderson BM, Jackson F Jr, Moxley MA, Longmore WJ.Effects on experimental acute lung injury 24 hours after exogenous surfactant instillation. *Exp Lung Res*. 1992 Mar-Apr;18(2):191-204.
106. Zhu GF, Sun B, Niu SF, et al. Combined surfactant therapy and inhaled nitric oxide in rabbits with oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;58(2):437-443.
107. Talip Ç. Künt Toraks Travması ile İzole Bilateral Akciğer Kontüzyonu Oluşturulan Deneysel Rat Modelinde Propolis'in Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Afyon Kocatepe Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı, Afyon,2012.
108. Liener UC, Knöferl MW, Sträter J, Barth TF, Pauser EM, Nüssler AK, et al. Induction of apoptosis following blunt chest trauma. *Shock* 2003;20:511-6.
109. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 453-9. [CrossRef]
110. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD008309.
111. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005; 10: 109-16.
112. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: An inflammatory disease. *Neonatology* 2011; 99: 316-9. [CrossRef]
113. Malatou S, Holm BA, Baker RR, Whitfield MK, Freeman BA, Characterization of antioxidant activities of pulmonary surfactant mixtures. *Biochim Biophys Acta* 1990;1035:121-7
114. Sedat G. Bilateral izole akciğer kontüzyonu yapılan ratlarda vitamin C ve vitamin E etkinliğinin araştırılması[Tez] Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2013
115. Chen, Chung-Ming MD; Fang, Chia-Lang MD; Chang, Chien-Hsi Surfactant and corticosteroid effects on lung function in a rat model acute lung injury *Critical Care Medicine*; November 2001-Volume 29-Issue 11-pp 2169-2175

116.Raghavendran K, Notter RH, Davidson BA, Helinski J, Kunkel SL, Knight PR. Lung contusion: inflammatory mechanism and interaction with other injuries. Shock 2009 Aug;32(2): 122-30