



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN KÜNT
TORAKS TRAVMASI MODELİNDE SERUM İLERİ
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ RESEPTÖRÜ (RAGE)
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Fatih AKBUĞA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hasan KARA

KONYA, 2022



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN KÜNT
TORAKS TRAVMASI MODELİNDE SERUM İLERİ
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ RESEPTÖRÜ (RAGE)
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Fatih AKBUĞA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hasan KARA

KONYA, 2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamlamamda ve tezimi bitirebilmemde katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr Hasan Kara'ya, üzerimde olan emeklerinden ötürü hocalarım Prof. Dr Ahmet Ak ve Prof. Dr. Ayşegül Bayır'a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren benden önce uzman olan sevgili kıdemlilerime ve her daim acilde mükemmel bir asistan ortamı yaratan tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her türlü derdime, sıkıntıma, sevincime ortak olan ve asistanlık hayatımın en büyük kazançları olan Dr. Mustafa Gider ve Dr. Abdullah Akkuş'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmeme vesile olan dualarını eksik etmeyen annem ve babama, sevgili kardeşlerime teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen biricik eşim, hayat arkadaşım Merve Akbuğa'ya sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLolar	i
ŞEKİLLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Toraks Travması	3
2. 1. 1. Toraks Travması Tarihçesi	3
2. 1. 2. Toraks Travması Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2. 1. 3. Toraks Anatomisi	5
2. 1. 4. Künt Toraks Travmasının Patofizyolojisi	6
2. 1. 5. Toraks Travmasında Radyoloji	7
2. 1. 6. Toraks Travmalarının Değerlendirilmesi	9
2. 2. Moleküler Düzeyde Hasar	10
2. 3. Akciğer Kontüzyonu	11
2. 4. Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve Akut Respiratuar Distres Sendrom (ARDS)	13
2. 4. 1. ALI ve ARDS Epidemiyolojisi	14
2. 4. 2. ALI ve ARDS Risk Faktörleri	14
2. 4. 2. ALI ve ARDS Fiziopatoloji	15
2. 4. 2. ALI ve ARDS Klinik	17
2. 4. 2. ALI ve ARDS Tanı ve Tedavi	17
A. Nonfarmakolojik Tedavi	20
1. Hemodinamik Destek Tedavisi:	20
2. Beslenme	20
3. Pron pozisyon	20
4. Ventilasyon Tedavisi	20
B. Farmakolojik Tedavi	21
1. Steroidler	21
2. Antioksidan Tedavi	21
3. Sürfaktan Replasmanı	21
4. Nitrik Oksit (NO) İnhalasyonu	21

4. RAGE	22
RAGE'nin Yapısı ve Türleri	25
5. TUNEL TESTİ	28
6. GEREÇ VE YÖNTEM	29
6.1. Deneysel Model.....	29
6.1.1. Tavşanların gruplara ayrılması.....	29
Kontrol Grubu (Grup 1).....	29
Düşük Enerjili Travma Grubu (Grup 2)	30
Orta Enerjili Travma Grubu (Grup 3).....	32
Yüksek Enerjili Travma Grubu (Grup 4).....	33
6.2. Anestezi ve Travma Modeli	35
6.3. Akciğer Doku Örneklerinin İmmunohistopatolojik Olarak İncelenmesi.....	37
6.4. Biyokimyasal Değerlendirme	39
6.5. İstatistiksel Analiz	39
7. BULGULAR	41
8. TARTIŞMA	66
9. KISITLILIKLAR.....	76
10. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
11. KAYNAKLAR	78
12. ÖZET.....	88
13. ABSTRACT	89

TABLolar

Tablo 1: ALI - ARDS Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 2: ARDS'nin Risk Faktorleri	15
Tablo 3: ARDS Tanı Kriterleri	19
Tablo 4: Çalışmaya dâhil edilen denek dağılım tablosu	41
Tablo 5: Kontrol grubunun saatlere göre RAGE değerleri	44
Tablo 6: Kontrol grubu tavşanların saat dilimleri arasındaki değişim ^Δ yüzdeleri analizi	46
Tablo 7: Travma uygulanan tavşanların laboratuvar sonuç verileri.....	46
Tablo 8: Travma uygulanan tavşanların saat dilimleri arasındaki değişim yüzdeleri analizi	48
Tablo 9: Kontrol grubu ve enerji gruplarının 0. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının genel karşılaştırılması	49
Tablo 10: Kontrol grubu ve enerji gruplarının 12. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının genel karşılaştırılması	50
Tablo 11: Kontrol grubu ve enerji gruplarının 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının genel karşılaştırılması	51
Tablo 12: Kontrol grubu ve düşük enerji grubunun 0,12 ve 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının ikili karşılaştırılması.....	52
Tablo 13: Kontrol grubu ve orta enerji grubunun 0, 12 ve 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının ikili karşılaştırılması.....	53
Tablo 14: Kontrol grubu ve yüksek enerji grubunun 0,12 ve 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının ikili karşılaştırılması.....	53
Tablo 15: 0. Saat RAGE ve kontuzyon düzeylerinin korelasyon ilişkisi.....	54
Tablo 16: 12. Saat RAGE ve kontuzyon düzeylerinin korelasyon ilişkisi.....	55
Tablo 17: 24. Saat RAGE ve kontuzyon düzeylerinin korelasyon ilişkisi.....	56
Tablo 18: Travma grubunun tespiti için 0, 12 ve 24. Saat laboratuvar düzeylerinin regresyon analizi	57
Tablo 19: Sınıflandırma Tablosu ^a (24. saat RAGE düzeyi için Logistik regresyon modeli ve prediksyon başarısı)	58
Tablo 20: Travma grubunun tespiti için 3 farklı zaman dilimindeki laboratuvar parametrelerinin yüzdesel değişikliklerinin regresyon analizi.....	59

Tablo 21: Tavşanlarda toraks travmasının predikasyonu için oluşturulmuş ROC eğrisi verileri ve tanısal değerler	60
Tablo 22: İlk (0.) ve son (24.) saat RAGE dőzeyleri arasında farkın (mg/dL) tanısal değeri ve ROC eğrisi verileri	61
Tablo 23: Tavşanlarda toraks travmasının predikasyonu için oluşturulmuş ROC eğrisi verileri ve tanısal değerler	63
Tablo 24: Tavşanlarda toraks kontuzyonunun predikasyonu için oluşturulmuş ROC eğrisi verileri ve kontuzyon derecesinin tanısal verileri	64
Tablo 25: Kontrol grubu ve travma enerjisi alan hastaların cut-off değerlerine göre kontuzyon varlığı/derecesi dağılımı	65



ŞEKİLLER

Şekil 1: RAGE, sRAGE ve RAGE ligandları arasındaki etkileşim.	24
Şekil 2: Reseptörler (RAGE) etkileşimi ile aktive edilen AGE'lerin, tiplerinin ve sinyal kaskadının resimli temsili.	27
Şekil 3: Kontrol 1 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü.....	30
Şekil 4: Kontrol 1 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü.....	30
Şekil 5: Düşük 2 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü ve makroskopik akciğer hasarı bulguları	31
Şekil 6: Düşük 2 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü.....	32
Şekil 7: Orta 7 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü ve makroskopik akciğer hasarı bulguları	33
Şekil 8: Orta 7 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü.....	33
Şekil 9: Yüksek 7 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü ve bilateral yaygın makroskopik akciğer hasarı bulguları	34
Şekil 10: Yüksek 7 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü.....	35
Şekil 11: Modifiye bilateral künt toraks travması modeli teknik çizimi	36
Şekil 12: Modifiye bilateral künt toraks travması modeli	36
Şekil 13: Modifiye bilateral künt toraks travması modeli mekanizması	36
Şekil 14: Denek tavşanların TUNEL işaretlemesinin değerlendirilmesi için TUNEL ile işaretlenmiş hücreler ve DAPI ile işaretlenmiş nükleuslar	38
Şekil 15: Grupların genel dağılım yüzde şeması	41
Şekil 16: Kontrol grubu ve enerji uygulanan grupların genel dağılım grafiği	42
Şekil 17: Travmaya maruz kalan tavşan gruplarının örneklemdeki sağ kalım şeması... ..	43
Şekil 18: Genel örneklem grafiği ve exitus grubunun örneklemdeki dağılımı.....	43
Şekil 19: Zaman içerisinde denek sayısı değişimi ve exitus saatleri	44
Şekil 20: Kontrol grubunun saatlere göre RAGE değerleri şeması.....	45
Şekil 21: Travma uygulanan tavşanların travma şiddet düzeyi ve saatlere göre Laboratuvar parametrelerinin seyri	47

Şekil 22: Denek gruplarının 0.saat RAGE değerlerinin dağılım şeması	49
Şekil 23: Denek gruplarının 12.saat RAGE değerlerinin dağılım şeması	50
Şekil 24: Denek gruplarının 24.saat RAGE değerlerinin dağılım şeması	51
Şekil 25: RAGE ROC Eğrisi (0, 12, 24. saatler)	60
Şekil 26: İlk ve son saat RAGE düzeyleri arasında farka ait ROC Eğrisi ve AUC... 61	
Şekil 27: Laboratuvar parametrelerinin zaman dilimlerindeki yüzdesel değişimlerine yönelik ROC Eğrisi	62
Şekil 28: Kontuzyon Derecesine ait ROC Eğrisi ve AUC (Eğri altında kalan alan). 64	



SİMGELER ve KISALTMALAR

AGE	: Gelişmiş glikasyon son ürünü
AK	: Akciğer Kontüzyonu
AKG	: Arteryel Kan Gazı
ALI	: Akut Akciğer Hasarı
AP1	: Aktivatör protein 1
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendrom
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBAP	: Devamlı pozitif havayolu basıncı
CML	: Karboksimetil lizin
DIC	: Dissemine Intravasküler Koagülopati
dk	: Dakika
Hb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
EKG	: Elektrokardiografi
EKO	: Ekokardiografi
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
IL-6	: Interlökin 6
Kd	: Kilodalton
LA	: Sol Atrium
LPS	: Lipopolisakkaritler
MGO	: Metilglioksal
MHC	: Majör doku uyumluluk kompleksi
HMGB-1	: Yüksek mobilite grubu protein-1
mmHg	: Milimetre civa
PAAG	: Akciğer Grafisi
PE	: Pulmoner Emboli
PEEP	: Pozitif ekspiryum sonu basıncı
PHT	: Pulmonerhipertansiyon
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
SP1	: Özgüllük protein 1
SPO ₂	: Oksijen saturasyonu
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TS	: Trombosit Süspansiyonu
USG	: Ultrasonografi
V/P	: Ventilasyon / Perfüzyon
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

Acil servise başvurusu olan travma hastalarının ilk değerlendirmesi, tanısı ve tedavisi hayati bir önem taşımaktadır. Dünyada her yıl travma sebebiyle yaklaşık 6 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Tüm yaralanmalar göz önünde bulundurulduğunda, künt toraks yaralanmaları, tüm travmaya bağlı ölümlerin %25'ini oluşturmaktadır(1). Travmaya bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu travmanın gerçekleştiği anda veya hastaneye başvurunun ilk birkaç saati içinde meydana gelmektedir(2, 3).

Travmaya bağlı mortalitenin dörtte birinden sorumlu olan torasik yaralanmalarda, travmatik ölümlerin en önemli nedenleri, oksijenizasyon ve ventilasyon mekanizmalarının etkilenmesidir(2). Travma ünitesine başvuran tüm travmatik hastalar süratle ve sistematik biçimde değerlendirilmelidir(4). Toraks travması bulunan hastaların başvurusunda, hastalarda primer bakıda erken tanı; hayati tehdit edici yaralanmaların (havayolu obstrüksiyonu, tansiyon pnömotoraks, akciğer kontüzyonu, pnömotoraks, hemotoraks, kardiyak tamponad, trakeobronşiyal yaralanmaların) tanınmasında en temel basamaktır(5). Bu komplikasyonların çoğu zaman sebebi toraks yaralanmalarında en çok karşılaşılan kaburga kırıklarıdır. Bu komplikasyonlar ciddi mortaliteye sahiptir. Kaburga kırıkları hayati öneme sahip komplikasyonlara sebep olduğundan gözden kaçmaması gereken bir tanıdır. Toraks yaralanması bulunan hastalarda başlıca tercih edilmesi gereken tetkik akciğer grafisi olmalıdır. Kaburga kırıklarını tanımda Bilgisayarlı tomografi altın standart tercihtir(6-8).

Künt toraks travmaları, genellikle araç içi ve araç dışı trafik kazaları, sporcu yaralanmaları, yüksekten düşme yaralanmaları, künt cisimlere çarpma yaralanmaları ve patlama ile yaralanma sonucu oluşmaktadır(9, 10). Künt olarak gerçekleşen travmalardan kaynaklanan ölümlerin yaklaşık dörtte biri künt toraks yaralanmalarından kaynaklanırken, künt travma kaynaklı yaralanmaların yarısında, toraks travması hastanın kliniğini ağırlaştırıcı bir rol oynamaktadır(11). Tüm toraks travmalı hastalarda mortalite oranı %10 seviyelerinde tespit edilmiştir(12). Toraks

yaralanması bulunan hastalarda çoğu zaman konservatif tedavi yaklaşımı yeterli olmaktadır. İzole toraks travmalı hastalarda hastane içi ölümler %4-8 arasında iken, ikinci bir sistemin etkilendiği durumlarda ölüm oranı %13-15'e, multisistemik yaralanmalarda ise %30-35'lere kadar artabilmektedir(13). Travma nedeniyle hastane başvurusu bulunan olguların üçte birinin ağır göğüs travmalı hastaların oluşturduğu gösterilmiştir(14). Künt olarak gerçekleşen travmaların %10'undan daha azında cerrahi girişim gerekebilmektedir. Travma sonrasında erken tanı ve acil müdahale ise morbidite ve mortaliteyi azaltan en önemli faktörlerdir(15).

Ülkemizde ve tüm dünyada tıbbi olanakların artmasına ve gelişmesine rağmen; toraks travması bulunan hastalara yeterli ilk müdahalenin yapılamaması ve transport sırasında zorlukların yaşanması, hastane öncesi ve hastanede hızlı, doğru tanı konulamaması ayrıca tedavinin gecikmesi gibi aksaklıklar yaşanabilmektedir. Hızlı ve uygun biçimde gerçekleştirilecek olan ilk müdahale ile ölümlerin %30'unun önlenebileceği düşünülmektedir(16).

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Toraks Travması

2. 1. 1. Toraks Travması Tarihçesi

Travma hakkında ilk eser yaklaşık 4000 yıl önce Mısır’ da olduğu tahmin edilen E. Smith papirüsünde Mısırlılara ait 3 hastada kot ve sternum kırığından söz edilmektedir(17). 2. yüzyılda Galen’in notlarında ve M.Ö. 950 ’de Homer’in İliada’sında toraks travmalarından bahsedilmektedir(18). Eski dönemlere ait belgeler incelendiğinde Mısırlıların, Galen ve Hipokrat’ın toraks yaralanmaları hususunda tedavisel anlamda önerilerde bulundukları görülmektedir(19). Kaburga kırıkları sonucunda öksürme ile ağızdan kan gelmesi (hemoptizi) ve akciğer dokusunda bulunan iltihap odaklarını (ampiyem), ilk olarak Hipokrat tarif etmiştir. İlerleyen tarihlerde, özellikle savaşlarda insanları tedavi eden dönemin hekimleri tecrübe ettiklerini yazılı hale getirmesi ile travma yaklaşımında gelişmeler ortaya çıkmıştır ve ilerleyebilmiş (19).

13. Yüzyılda travmalı hastalarda Theodoric Borgognoni yaraların debride edilmesi ve kapatılmasını önermiş, Andres Vesalius ise 16. Yüzyılda künt göğüs travmasına bağlı büyük damar yaralanmalarından bahsetmiştir. 1880’de Sir William Macewen intratorasik operasyonlarda endotrakeal entübasyonu ilk kullanan hekimdir(20). Pnömotoraks, Galen ve Hipokrat dönemlerinden itibaren bahsedilmekte fakat ilk olarak 1724 yılında Boerhaave tarafından bildirilmiştir. 1747 yılında Combulsier tarafından Pnömotoraks fizyopatolojisi tarif edilmiş ve tansiyon pnömotoraksın postmortem tanımlaması 1759 yılında Meckel tarafından oluşturulmuştur. Pnömotoraks terimini ilk olarak 1803 yılında Itard kullanılmıştır. Pnömotoraks belirti ve bulguları ise 1819 yılında Laennec tarafından tarif edilmiştir(21).

Noble 19. yüzyılda göğüs tüpü, plastik drenaj sistemi ve su altı drenaj sistemini tanımlamış ve kullanmıştır. Roentgen 19. Yüzyılın sonlarında X-ışınları kullanarak görüntüleme imkânı sunması ile travmalı hastaların tanı konması ve tedavi basamaklarının başarılı olmasında büyük pay sahibi olmuştur(22). Son yıllarda ise görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, pozitif basınçlı ventilasyon, trakeostomi, cerrahi

yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması, ototransfüzyon; göğüs travmalarında tedavi başarısının artmasında en büyük etkenlerdir(18, 23).

2. 1. 2. Toraks Travması Tanımı ve Epidemiyolojisi

Travma sözcüğü Yunanca 'dan köken alan ve yara anlamına gelen "troma" sözcüğünden türemektedir. Anglosakson yapıtlarında geçen travma kelimesi ile "injury" aynı anlamda kullanılmaktadır. Latice yapıtlarda bulunan İnjury sözcüğü, hata ya da haksızlık anlamlarında kullanılan bir sözcüktür. İngilizce yapıtlar incelendiğinde daha çok yaralanma manasında kullanılmaktadır. Travma sözcüğünün geçtiği Amerika hukuk sistemi incelendiğinde travma sözcüğünün anlamı fiziki bir etkilenme, güce maruz kalma şeklinde karşımıza çıkmaktadır(24). Günümüzde travma sözcüğü vücudun kimyasal, mekanik, elektriksel ve termal enerjiye maruz kalması sonucu yaralanma olarak tanımlanmaktadır(25).

Travma, 40 yaş altında ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Tüm yaş grupları değerlendirildiğinde ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer alır. Vücudun travmaya verdiği cevap primer travmanın mekanizmasına bağlı olduğundan, travmalar basitçe penetran ve künt olarak sınıflandırılır. Tüm travmaların %8'ini künt göğüs travmaları oluşturmaktadır. Künt travma nedeniyle ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık %25'i primer toraks yaralanmalarından kaynaklanırken, %50'sinde de toraks travması ağırlaştırıcı bir rol oynamaktadır. Künt travmaların mortalitesi genellikle çoklu organ (karaciğer, beyin, böbrek, dalak vb.) yaralanmalarının da olmasından dolayı penetran yaralanmalara göre daha yüksektir(26).

Toraks travmaları günümüzde çoğunlukla araç içi ve araç dışı trafik kazaları, motorlu taşıt kazaları, ateşli silah ile yaralanmalar, delici kesici alet ile yaralanmalar, yüksekten düşmeler ve darp edilmeler gibi birçok nedenden kaynaklanabilen ve vücudun diğer bölgelerinin travmalarına da eşlik edebilen çok sık karşılaşılan bir yaralanmadır(27). Tüm travma olguları ortak bir bakış açısı ile incelendiğinde baş ve boyun bölgesi yaralanmaları, ekstremiteler yaralanmalarından sonra üçüncü sırada göğüs yaralanmaları gelmektedir(28, 29). Trafik kazalarında yaralanmaların %50'sinde ciddi göğüs travması oluşmaktadır(30).

Künt toraks travmaları penetran toraks travmalarına oranla daha sık görülmektedir. Ancak penetran toraks travmaları künt toraks travmalarına göre daha mortal seyreder. Çoğunlukla silah ile yaralanmalarda ve bıçak ile yaralanmalarda toraks duvarının penetrasyonu sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Daha nadiren yüksekten düşme, çarpışmalar, patlamalar, endüstriyel kazalar, askeri yaralanmalar ile oluşmaktadır(31). Toraks travmalarının %30'u penetran, %70'in künt yaralanmalar oluşturmaktadır(27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada penetran travmaların oranı %14, künt travmaların oranı ise %86 olarak bulunmuştur(32). Penetran toraks yaralanması olan hastaların yaklaşık %4'ünde büyük damar yaralanmaları gözlenir. Trakeobronşiyal yaralanma tespit edilen penetran toraks yaralanmalarının yaklaşık %30'unda özofageal ve büyük damar yaralanmaları eşlik eder(33).

Toraks travmalarında ölümlerin yaklaşık % 30'u hava yolunda yetersizlik veya kontrol edilemeyen kanamalar sebep olmaktadır. Kalan ölümlerin sebepleri ise pulmoner komplikasyonlar, miyokard hasarı, arteriyovenöz şantlar, hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyonlar gibi sebeplere bağlı olarak tanıda geç kalınması nedeniyle ortaya çıkar(34, 35). Tüm travmaların %50'sinde toraks travmaları ağırlaştırıcı bir faktör olarak kabul edilir(36).

2. 1. 3. Toraks Anatomisi

Toraks duvarının iskeleti 12 çift kaburga, 12 torakal vertebra, sternum ve kaburgaların uç kısımlarındaki kıkırdaklar tarafından oluşmaktadır. Toraks duvarının arka kısmında 12 torakal vertebra ve bu vertebralar arasındaki intervertebral diskler yer almaktadır. Toraks duvarının yan kısımlarını 12 çift kaburga, bu kaburgaların kıkırdakları ve komşu kaburgalar arasındaki interkostal aralığı kapatan kaslar oluşturmaktadır. Toraks içerisinde akciğerler, kalp, büyük damarsal yapılar, özofagus ve trakea bulunurken batin ile arasındaki sınırı diyafram oluşturur. Toraks boşluğu inspiyum sürecinde aktif solunum kasları yardımı ile genişler. Toraks boşluğu içindeki oluşan negatif basınç solunumun yeterli ve etkin olmasını sağlar. Toraks bütünlüğü Kardiyopulmoner fonksiyonlar ve hemodinamik stabilitesinin korunması açısından önemlidir(37).

2. 1. 4. Künt Toraks Travmasının Patofizyolojisi

Künt toraks yaralanmasında sıklıkla etkilenen sistemler dolaşımda ve solunumsal sistemlerde meydana gelir. Mortaliteyi belirlemede sıklıkla oksijenlenme veya oksijen taşınışındaki yetmezlik yer almaktadır. Bu sebeple ölümlerin önüne geçilebilmesi kanamanın durdurulması ve solunum desteği verilmesidir ile mümkündür(38).

Akciğer, kulak gibi içerisinde hava bulunan organlar ani yer değiştirmelerden daha fazla etkilenirler. Göğüs duvarı, içerisinde bulunan akciğer ve kalp gibi organların yaralanmasına katkıda bulunabilir. Kot kırıkları, akciğer laserasyonu ve kontüzyonu Direkt etkiye bağlı oluşabileceği gibi indirekt olarak yaralanmalarda da görülebilir(39). Künt toraks travmasında, vücudun aniden durması sonucu akciğerlerin herhangi bir göğüs duvarı patolojisi olmadan yaralanmasına sebep olmaktadır. Toraks duvarının doğrudan baskıya maruz kalması veya vücudun aniden durması künt toraks travmalarının ciddi yaralanmalarıdır. Vücudun ani durmasına bağlı oluşan yer değiştirici kuvvet trakea, ana vasküler yapılar, bronşlar ve aortta yaralanmaya sebep olabilir. Toraksın doğrudan baskısına bağlı oluşan ezici kuvvetler ise kosta kırıkları, sternum kırıkları, torasik vertebra kırıkları, yelken göğüs, oluşturabilir. Ayrıca akciğer kontüzyonu (AK), miyokard kontüzyonu, akut akciğer hasarı (ALI), özefagus yaralanması, diyafram rüptürü gibi yaralanmaları da içerir. Bir diğer yaralanma mekanizması ise vücudun herhangi bir kemiğin parçalanmış kısmı başka bir organı travmatize etmesi sonucu dokulara zarar verebilir. Vücut içerisinde parçalanmış kemikler akciğer zarına, akciğere ve karın içi organları travmatize edebilir(40, 41).

Hücre ölümü genellikle iskemi ve buna bağlı olarak hücre hasarı, beraberinde reaktif oksijen türlerinin sisteme katılması, NO artışı ile gerçekleşmektedir. Hücre hasarlanmasında ortaya çıkan oksijenin reaktif türleri (SOR), tekrar perfüzyonun sağlanması ile toksik etkiler oluşturmaktadır. SOR hücrelerin zar bütünlüğüne zarar verdiğinden hücre permeabilitesini artırır. Böylece membran hasarı sonucu hücrelerin yıkımına yol açar(42, 43).

Akciğerin parankimal hasarı birçok değişimlere sebep olur, oluşan hasar ne kadar büyük olursa klinik solunumsal açıdan kötüleşme eğiliminde olur. Parankimal hasar oluşmayan akciğerde oluşan hemorajiler, bronkospazma ve alveollerin işlevsel özellikleri etkilenir. Artmış mukus üretimi, bu mukozal salgıların atılımının azalması, sürfaktanın üretimindeki azalış akciğerin fonksiyonlarının kaybına sebep olur. Alveollerdeki sıvının artışı, segmental pulmoner dokunun hasarı, akciğer dokusundaki şant oluşumu, ve pulmoner kompliansta azalma ventilasyon/perfüzyon oranının bozulmasına yol açabilir. Bu değişimler hipoksemi, hiperkarbiye ve solunumsal iş yükünde artışa sebep olur. Akciğer hasarı sonucu takipne, solunum seslerinde azalma ve hemoptizi izlenebilir. Bu meydana gelen değişimler hasarlanmayı takiben ortalama 5 saat akciğer filminde gözükmebilir. Meydana gelen değişimler, hasar gören pulmoner dokunun oranı ile korele değildir. Çoğunlukla akciğerdeki ezilme ve akciğer hasarına bağlı solunum sıkıntıları 4-5 günde remisyon beklenir ancak bu süre uzayabilir. Akciğer hasarına bağlı lokal inflamasyon geç akciğer disfonksiyonuna sebep olur. Benzer şekilde pulmoner hemorajiye sekonder salgı miktarında artma yine sebepler arasında sayılabilirken yaralanma ile alakalı sistemik inflamatuvar cevaba, hastaneye kaynaklı pnömoniye bağlı oluşabilir(44). Künt toraks yaralanmaları akciğer dokusunun oksijensiz kalmasına, ayrıca laktik asidoza sebep olsada, inflamasyonun sistemsel cevabı akciğer kontüzyonu (AK) oluşumunda ciddi rol almaktadır. Künt akciğer yaralanması, akciğer alveollerinde makrofaj aktivasyonunu tetiklemesi, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu da tip 2 alveol epitel hücrelerinin apopitoza uğramasına neden olur. Künt akciğer yaralanmasının, alveollere çıkan makrofaj hücreleri ve nötrofil hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerinin aktivasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir(45). Bununla beraber akciğer kontüzyonunun sistemsel immunité cevabını tetiklediği bildirilmiştir. Ayrıca akciğer kontüzyonunun proinflamatuvar sitokin artışına sebep olabileceğini daha önce ki çalışmalarda çalışılmıştır(46).

2. 1. 5. Toraks Travmasında Radyoloji

Akciğer ve mediastinal organ yaralanması düşünülen vakalarda birinci sırada tercih edilecek radyolojik tetkik X-ray grafisidir. Daha ileri görüntüleme yöntemleri, vital bulguları bozulmuş veya farklı bir yaralanma düşünülmesine bağlıdır. Akciğer

bilgisayarlı tomografisi toraks travması geçiren hastalarda, göğüs duvarı, akciğer parankimi, hava yolları, vasküler yaralanmalar, mediastinal organ yaralanması ve diyafragmayı değerlendirirken oldukça yarar sağladığı izlenmiştir. Bununla beraber akciğere yönelik alınan BT'nin göğüs duvarı içerisindeki mediastinal yapılar ve akciğer dokusunun yaralanmalarını belirlemede yüksek sensitiviteye sahiptir. Plevral boşluktaki hemoraji ve hava kaçağını göstermede ayrıca AK göstermede X-ray grafiye üstünlük gösterdiği bildirilmiştir(47, 48).

Çekilen X-ray filmlerde tekli veya çoklu odaklı, yama tarzında izlenen infiltratif görünüm izlenebilir. Multipl odakta bulunan infiltratif odaklar birbiri ile bütünleşerek lobar tutulum veya bir akciğerin tümüne yayılabilirler. İntrapulmoner kanama genellikle yaralanmadan sonra ilk 6 saatte en fazladır. Akciğer için çekilen BT, akciğer kontüzyonunu belirlemede diğer görüntülemelerden daha belirleyicidir. Fakat yaralanmayı takiben 2 gün içerisinde AK radyolojik görüntülerde ilerleme eğiliminde ise aspirasyon pnömonisi, bakteriyel pnömoni, ARDS akılda tutulmalıdır. Komplikasyonsuz bir AK ortalama 4-6 gün içinde normale dönmesi beklenir. Hemotoraksa eşlik eden akciğer parankimal yaralanmaların iyileşmesi uzun sürer. Şayet kontüzyon masif ise ek olarak aspirasyon pnömonisi, ARDS vs. eklenme durumlarında CO2 birikmesi, yükselmesi ve solunumsal asidoz oluşabilir(49).

Vakanın klinik unstabilitesinden ve kritik durumundan ötürü çoğu zaman, görüntüleme X-ray grafi yatar pozisyonunda alınır. Mevcut çekim ile pnömotoraks, hemotoraks, plevral sıvı değerlendirilmesi, mediasten de oluşan genişlemeyi değerlendirmekte güçlük çekilebilir. Bu sebeple vakanın stabil hale gelebilmesi halinde ayakta görüntülemeye ihtiyaç vardır. Veya ileri bir görüntülemeye gereksinim duyulur. Pnömotoraks, hemotoraks değerlendirmede yan çekilecek dekübit lateral çekimlere de ihtiyaç duyulabilir. Akciğer plevral zar bütünlüğü, diyafram, diyafram altındaki aralığın bakışında (USG)'den faydalanılabilir. Damarsal bütünlüğün bozulması söz konusu ise TEE, BT, aort anjiyografisi tercih edilebilmektedir(50, 51).

2. 1. 6. Toraks Travmalarının Değerlendirilmesi

Travmaya bağlı ölümler incelendiğinde, vakaların yarısı travmanın gerçekleştiği yerde, yaklaşık üçte biri travma sonrası birinci gün içerisinde, beşte biri ilerleyen günlerde hayatını kaybettiği görülmüştür(4). Travma sonrası travmanın gerçekleştiği yerde 5-10 dk içerisindeki exitus vakaları ağır kafa travmasında, toraks travmasında, batin içerisindeki organ rüptürü ve masif kanama nedeniyle gerçekleşir. Bu travma grubunun zamanında hastaneye nakledilme ihtimali azdır ve mortalite oranlarından dolayı önüne geçilemez ölüm olarak değerlendirilirler. Bazı travmalı hastalar travmanın gerçekleştiği yerde ilk saatleri ve dakikaları atlatmakta ancak transport esnasında veya acil serviste bakı esnasında, operasyon sırasında veya operasyon bitiminde YBÜ takibinin ilk zamanlarında hayatını kaybetmektedir. Bu grup önlenabilir ölümler olarak değerlendirilir ve travma resusitasyonu yapan hekimlerin çabaları özellikle bu grup için olmalıdır(52).

Tüm travmalara yaklaşımda olduğu gibi, torasik yaralanmalarında da birincil bakı solunum, dolaşım ve hava yolu ile başlar(53). Travma hastalarında birincil değerlendirmede hastanın yaşamını tehdit eden yaralanmaların süratle saptanması ve tedavilerinin yapılması amaçlanır. Birincil değerlendirmeden ve stabilizasyondan sonra ikincil değerlendirme daha ayrıntılıdır, kapsamı daha geniştir ve sistemlerin muayeneleri ayrıntılı olarak yapılır(54).

Ölümcül yaralanmalar birincil bakıda fark edilerek anında tedaviye başlanmalıdır. Birincil değerlendirmede servikal bölgede bulunan venlerin dolgun olması kardiyak tamponat, tansiyon pnömotoraksı düşündürmekle birlikte, servikal bölgede bulunan venlerin kollapsı ise hemorajik şok tablosu akla gelmelidir. Cilt altı amfizemi olan hastalar aksi ispat edilene kadar pnömotoraks lehine değerlendirilmelidir. Ayrıca cilt altı amfizemi mevcut hastalarda trakea ya da özefagus yaralanmalarının da olabileceği akılda tutulmalıdır. Kosta kırıkları sebebiyle oluşan kemik kırıklarının krepitasyonları palpasyon ile hissedilebilir. Solunum sesleri mutlaka bilateral olarak dinlenmeli, tek taraflı azalmanın; pnömotoraks, hemotoraks, atelettazi veya diyafram rüptürünün göstergesi olabileceği düşünülmelidir. Özellikle birinci ve ikinci kaburga kırıklarına büyük vasküler yapı yaralanmalarının eşlik

edebileceği, altıncı kaburga ve altındaki kaburgaların kırıklarına diyafram ve karın içi organ yaralanmalarının eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır(53).

Toraks travmalarında ikincil bakıda tam fizik muayene yapılmalı, sürekli elektrokardiyografi (EKG) ve nabız oksimetre ile monitörize edilmeli, arteriyel kan gazı (AKG), omurga instabilitesi şüphesi olmayan hastalarda ayakta akciğer grafisi (PAAG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmelidir. PAAG’de akciğer ekspansiyonu ve plevral sıvı varlığına ek olarak, mediasteninin genişlemesi ve anatomik detay kaybı açısından dikkatli olunmalıdır. Pnömotoraks ve/veya hemotoraksı tespit etmek için USG kullanılmalıdır. Bununla birlikte, diğer potansiyel olarak hayatı tehdit eden yaralanmalar USG’de iyi görüntülenemeyebilir, bu da akciğer grafisini travmatik yaralanma sonrası değerlendirmenin gerekli bir parçası yapar(53). Potansiyel hayatı tehdit edici ve ikincil bakıda saptanması gereken durumlar; basit pnömotoraks, hemotoraks, akciğer kontüzyonu, künt kalp hasarı, yelken göğüs, travmatik aort yaralanması, travmatik diyafram yaralanması, künt özefagus rüptürü şeklinde sıralanabilir(53).

2. 2. Moleküler Düzeyde Hasar

Vücutta meydana gelen herhangi bir hasarlanma sonucu molekül düzeyinde ve hücresel düzeyde verilen cevap, multiorgan yetmezliğine sebebiyet verir. Hayati bir organ olarak akciğer moleküler ve hücresel düzeydeki cevabı şiddetlendirebilir ve ARDS beklenebilir. Multisistemik hasarlanmaya cevaben, tip 2 alveol hücrelerin salgıladığı sürfaktan azalması ile alveol açıklığının devam etmesi güçleşir ve geçirgenlik azalır. Travmayı takiben hasarlanan bölge ve vasküler yapıdaki adezyon moleküllerini, nötrofiller ile endotelial hücre temaslarını, sitokinler, serbest oksijen radikalleri belirler. Travma esnasında hasarlı bölgede meydana gelen volüm düşüklüğü, arter yapılarında tromboze oluşumlar, arterde meydana gelecek direkt hasarlanma sebebiyle doku nekrozu beklenir(55).

Travma sonrası meydana gelen doku iskemisini doku kanlanmasının yeniden sağlanması takip eder. Fakat doku kanlanmasının yeniden sağlanması esnasında oksijenin serbest radikalleri ortaya çıkması sebebiyle doku hasarı daha derinleşir.

Doku kanlanması yeniden sağlanması başlamasıyla miyositlerde de doku hasarı izlenir. SOR diğer nötrofilleri de aktifleştirir. Damar duvarına yerleşen nötrofiller iskemi ve doku hasarının fazlaşmasına sebep olur. Tüm vasküler kapillerde geçirimsizlik artar. Böylece dokuda ödem meydana gelir. Tüm kapiller damarlarda direncin artmasıyla da kalbin debisi yükselir. Damar duvarında meydana getirdikleri etkiden dolayı vasküler endotelde ziyana yol açar. Volüm düşüklüğüne bağlı şokta kapiller yapılarda beyaz kan hücreleri ve plateletler akciğerde arteryel damarlarda tıkanmalara yol açar. Kapiller, alveol arasında meydana gelen O₂ ve CO₂ geçişleri aksar, böylece hipoksi meydana gelir(55).

2. 3. Akciğer Kontüzyonu

Akciğer kontüzyonu (AK) sıkıştırıcı toraks yaralanmalarının, travmanın olduğu andan başlayan atelektazi, alveollerde meydana gelen hemoraji, parankimal konsolide alan oluşumu gibi patolojik değişikliklerin meydana geldiği, lokal inflamatuvar yanıtla beraber sistemik olarak da bir inflamatuvar yanıt gelir. Oksidatif etkenlerin meydana getirdiği etkiler ile hem hasarlanan akciğer hem de diğer akciğerde hasarlanmaya yol açtığı bir durumdur(56, 57). Künt olarak yaralanan akciğer dokusunda %30-75 oranında AK izlenir. Yaralanma takiben ölüm oranlarını belirleyen ana faktörlerdendir. Sıkıştırıcı, künt olabildiği gibi delici kesici aletler ile beraber görülebilir. Çoğunlukla göğsün direkt basısına bağlı görülmektedir. Kontüzyon çoğu zaman göğüs duvarı, omurga, karaciğer, kalp gibi organların komşuluğundaki parankimde bulunmaktadır(58).

Ağır toraks travması olan tüm vakalarda alveolokapiller O₂ geçişi etkilenir böylece O₂ saturasyonu düşer. Akciğer kılcallarında varolan basınç damar direncini yenerse intrapulmoner şant meydana gelir(59). Böylece O₂ geçişleri aksar ve varolan hipoksemi derinleşir. Hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon meydana gelir. Gelişen vazokonstriksiyon pulmoner parankimde etkilenen, işlevselliğini yitiren alan ile doğru orandadır. Toraks travmasını takiben 1-2 gün içerisinde oluşan atelektazik alanlar, inflamasyonun eklenmesiyle hipoksemi derinleşir(60). Künt toraks travmalarında ARDS görülebilmektedir. ARDS gelişen hastalarda ALI mevcuttur. Ancak ALI gelişen hastalarda ARDS görülmeyebilir(61).

Potansiyel inflamatuvar mediatörler olan makrofajlar ve polimorf nüveli lökositler (PMNL) künt toraks travmasını takiben aktive olurlar. Böylece progresif yıkım kaskadı devreye girer. Aktive olan PMNL ve makrofaj hücrelerinden kana verilen sitokinler, protein yıkıcı enzimler, reaksiyona girebilen O₂ türleri, alveolokapiller zar geçirgenliğinde artışa ve ince kapillerden sıvı kaçağına sebebiyyet verir. Ayrıca alveollerde oluşan interstisyel mayi, protein ve yağ yıkıcı enzimler reaksiyona girebilen O₂ türlerinin açığa çıkmasına neden olur(62). Lökositlerin infiltrasyon miktarı ile oluşan hemoraji miktarı arasında korelasyon izlenmemiştir. Histamin, plazma proteazları, bradikinin, prostoglandinler, trombosit aktive edici faktör, SOR ve serotonin gibi inflamasyon medyatörleri hasarlanmış lezyon bölgesinde birikirler. İnflamatuvar hücreler için kemotaktik olan bu maddeler doku yaralanmasının hızla ilerlemesine yol açarlar(63).

AK tedavi olarak temel amaç yeteri kadar ventilasyon verilmesi. Ayrıca oluşabilecek pnömonilerin önüne geçmektir. Akciğerde travmaya bağlı kontüzyon derecesine korele bir şekilde ventilasyonda yetersizlik, hipoksi çoğunlukla ilk 24-48 - saatte ortaya çıkar. Başlangıçta çekilen akciğer grafileri normal izlense de, ilerleyen gün içerisinde alınan akciğer grafilerinde konsolide alanların ve infiltrate alanların arttığı görülebilir(49). Hemodinamik durum iyi gözlemlenmelidir. Oksijenin dokulara yeterinde gidebilmesi için Hb değeri en az 10 gr/dL olmalıdır. Atelektazik alanların oluşmasını engellemek, önlemek amacıyla pulmoner fizyoterapi, etkin analjezik tedavi gerekmektedir. Toraks tüpü takılmasını gerektirecek pnömotoraks, hemotoraks bulunuyorsa uygulanmalıdır. Şayet ventile olması yeterli değilse, endotrakeal entübasyon düşünülmeli ardından mekanik ventilatör ile solunum destek verilebilir. Torakal künt yaralanmalar sonucu oluşan toraks kontüzyonu, enfeksiyöz durumlara bir yatkınlık oluşturmaktadır. Ancak profilaktik antibiyotik verilmesinin herhangi bir faydası kanıt gösterilememiştir.(64, 65). Alveolar boşluk ile interstisyel bölge komşuluğunda hemorajik mayi, ödem sıvısı, inflamasyon komponentleri eşlik eden kontüzyonda enfeksiyöz etkenler rahatlıkla yerleşim gösterir. Ardından enfeksiyon oluşur. Daha yoğun kontüzyonlara sebep olan toraks travmalarında ağır hipoksik durum ve şant durumu izlenirse iki lümenli akciğer ventilasyonu kullanılabilir. Daha az oranda ağır hipoksik ve şant oluşturan alana rezeksiyon yapılabilir. Akciğerdeki

kontüzyon izlenen görüntülemelerde uygun yaklaşım ile 2-3 gün içerisinde gerilediği izlenir. Alveollerde bulunan gazların değişiminin normalleşmesi beklenir(66).

2. 4. Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve Akut Respiratuar Distres Sendrom (ARDS)

Akut Akciğer Hasarı ve Akut Respiratuar Distres Sendrom akut başlangıç gösteren, oksijenizasyona direnç gösteren hipoksi, akciğerin vasküler düzeyde geçirgenlik artışı, azalmış akciğer kompliyansı, alveollerde ödem ve diffüz hasar ile tanımlı sendromlardır. 1994 yılında Kuzey Amerika - Avrupa Konsensus Konferansı tanı kriterlerini ARDS ve ALI için tanımlamıştır. ARDS, ALI'nin en ağır formu olarak tanımlanmıştır (Tablo 1) (67).

Tablo 1: ALI - ARDS Tanı Kriterleri

	Zaman	Oksijenlenme	Akciğer Grafisi	Pulmoner Arter Wedge Basıncı
ALI	Ani başlangıçlı	PaO ₂ / FiO ₂ < 300 mm Hg (PEEP seviyesi fark etmeksizin)	Her iki akciğerde infiltrasyon	≤ 18 mm Hg Ölçümü Veya Sol atrium HT klinik bulgularının yokluğu
ARDS	Ani başlangıçlı	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mm Hg (PEEP seviyesi fark etmeksizin)	Her iki akciğerde infiltrasyon	≤ 18 mm Hg Ölçümü Veya Sol atrium HT klinik bulgularının yokluğu

2. 4. 1. ALI ve ARDS Epidemiyolojisi

Torakal bölgede gerçekleşen künt yaralanmalı hastalara bakıldığında yarısından fazlasında Akut Akciğer Hasarı izlenmektedir(68). Birçok organı etkileyen travmalı vakalarda sadece Akut Akciğer Hasarına bağlı mortaliteyi belirlemek güçtür. Daha önce yapılan araştırmalarda çoğunlukla %10-25 arasında bir oran bildirilmiştir(60). ARDS hakkında birçok klinik, farklı oran ve sayıda vaka bildirimini yapmışlardır. 1996'da Argus ve ark. araştırmalarında, Amerika Birleşik Devletleri'nde ARDS sıklığını %0,05 - 6,43 olarak bulmuşlardır(69). Başka bir çalışmada ARDS görülme oranı, 1990'lı yıllarda, 4634 hasta içeren çalışmada %6,4 idi(70). 1998 yılında yapılan bir araştırmaya göre 4 sene içerisinde 5 milyon kişide %0,03 - 5,2 oranında ARDS hastası vardı(71). Sepsis altmıştan fazla sebep arasından ARDS'nin en sık nedenidir(72). Mide içeriğinin aspirasyonu sonucu vakaların %30'unda ARDS görülmektedir(73). Hastane yatışı ve takibi yapılmayan vakalarda ARDS'nin sıklıkla sebebi toplumsal köken alan pnömonidir. Akut Respiratuar Distres Sendromu görülme sıklığı farklı araştırmalarda 100000'de 28 ile 82 hasta arasında değişiklik bildirilmiştir(74). Hastane bakımlarının gelişmesi ve YBÜ'lerinin geliştirilmesine rağmen mortalite %34 ile %58 arasındadır(67, 75, 76).

2. 4. 2. ALI ve ARDS Risk Faktörleri

ALI ve ARDS hakkında klinik olarak farklı risk faktörleri bildirilmiştir. Risk faktörleri akciğer dokusunda meydana getirdikleri hasarlanmaya göre direkt ve indirekt Akciğer hasarı şeklinde 2 grup olarak değerlendirilir(Tablo 2) (77, 78). Toksik gaz inhalasyonu veya gastrik aspirasyon direkt olarak akciğer hasarlanmasına neden olanlar arasında sayılırken, herhangi bir nedenle akciğerlerde mediyatörler aracılığı ile akut inflamatuvar yanıtın aktivasyonu neticesinde indirekt akciğer hasarlanması meydana gelir(78). Risk faktörleri arasında ALI ve ARDS' ye en sık sebep %41,2 oranıyla sepsis bulunmuştur. En sık sebepler arasında sayılan diğer nedenler %25,5 oranıyla major travma, %22 oranıyla mide içeriği aspirasyonu bulunmuştur(Tablo 2). ARDS riskini artıran diğer sebepler; ileri yaş, kronik alkol kullanımı, sigara kullanımı, kronik akciğer hastalıkları sayılabilir(78, 79).

Tablo 2: ARDS'nin Risk Faktorleri

A- Primer (Direkt) Pulmoner hasar	B- Sekonder (İndirekt) Pulmoner hasar
1. Aspirasyon ve İnhalasyon: Boğulmalar (suda), Toksik gaz inhalasyonu, kimyasal madde aspirasyonu ve inhalasyonu, mide asiti aspirasyonu. 2. Kimyasal maddeler ve İlaçlar: Paraquat (herbisit), methadone, eroin, salisilat, bleomisin, amiodarone, etilen glikol, lityum. 3. Yaygın akciğer enfeksiyonları: Viral, bakteriyel başta olmak üzere fungal, riketsiyal, tüberküloz, protozoal enfeksiyonlar 4. Pulmoner emboli: Yağ embolisi, amnion sıvı embolisi, Hava embolisi 5. Diğer: Akciğer kontüzyonu, kontrast madde maruziyeti, akciğer radyasyon maruziyeti	Sepsis (En sık) Multitravma Akut pankreatit DIC Bypass cerrahisi sonrası Hipovolemik şok Hemodializ Üremi Yanıklar Reperfüzyon hasarı Masif transfüzyon Yüksek irtifa Hipertermi Orak hücre krizi Nörojenik akciğer ödemi (kafa kaidesi travması, SAK) Gebeliğe bağlı (nedenler) komplikasyonlar; eklampsi, ölü fetus sendromu, amniyon sıvısı embolisi

2. 4. 2. ALI ve ARDS Fizyopatoloji

Histopatolojik olarak incelendiğinde ALI ve ARDS'de alveollerde yaygın hasarlanma görüldü. Alveoller ile kapiller arasındaki membran bütünlüğünün bozulması ile protein içeriği olarak zengin sıvı, pıhtılaşma elemanları, nötrofiller, inflamatuvar komponentler hücreler arası boşluğa ve alveolar boşluğa geçer(80). Ancak histopatolojik tablo bu temel özellik dışında progresif olarak değişiklik

göstermektedir. Eksüdatif veya inflamatuvar faz, fibrotik faz ve proliferatif faz olmak üzere 3 fazdan oluşmaktadır(81).

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

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

- Fibrotik evre (Faz 3): 10-14. günlerde oluşmaktadır. Akciğer destrüksiyonu, amfizematöz değişiklikler, pulmoner vasküler daralma ve fibrozis gelişir. Kronik akciğer hastalığı oluşur(81).

ALI ve ARDS' de oluşan akciğer hasarından birçok aktive olan mekanizma mesuldür. Bu aktive olan mekanizmalar, makrofaj, nötrofil, platelet, ve lenfosit gibi hücre elemanları ve sitokin, lipid mediatörler, oksidan, proteaz, nitrik oksit, pıhtılaşma ve fibrinoliz elemanları, kompleman sistemi, kinin sistemi, nöropeptid, growth faktör gibi humoral elemanların meydana getirdiği ve sistemleri aktive etmesi sonucunda ortaya çıkan mediyatör cevaplardır(81, 82). ALI ve ARDS'de inflamatuvar cevabın endotelial ve epitelyal hasar oluşumundaki ana faktörü nötrofillerdir. İnflamatuvar cevabın başlamasıyla birlikte nötrofil yapımı artar, inflamasyon bölgelerinde nötrofil birikimi başlar. Makrofajlardan salınan mediatörler ve kompleman sistemi aktivasyonu nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisini stimule eder(83). ALI ve ARDS meydana gelmesini belirleyen ana sebep, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar cevaplar arasında bulunan dengedir. Sistemik inflamatuvar cevabın üstün geldiği vakalarda organ hasarı meydana gelirken, kompansatuvar cevabın üstün geldiği vakalarda organ hasarı oluşmayacak veya az miktarda olacaktır(84, 85).

2. 4. 2. ALI ve ARDS Klinik

Ventilasyon / Perfüzyon (V / P) oranının değişmesi, akciğer kompliyansı azaltır, intrapulmoner şantları arttırır. Bunların neticesinde pulmoner dokuda parsiyel hasar meydana gelir. Bir bölgede meydana gelen akciğer hasarı kliniğe; hiperkapni, hipoksi şeklinde karşımıza çıkar. Akut Akciğer Hasarında izlenen bulgu ve belirtiler; solunum sıkıntısı, hipoksi, siyanotik görünüm, nabız yüksekliği, öksürük ile kan gelmesi, solunum sistemi muayenesinde seslerde azalmayı barındırır. Fizik muayenede, hastalarda takipne, ral, ronküs, wheezing, hemoptizi saptanabilir. Klinik olarak ventilasyon bozukluğu ve hipoksemi 1-2 gün içerisinde belirginleşir(86).

ARDS'de başlangıç klinik bulguları 1-2 saat içerisinde erken dönemde meydana gelebilir. Ancak bu bulgu ve belirtiler çoğunlukla ilk 1-2 gün içerisinde izlenir. Bulgu ve belirtiler özgü değildir. Benzer Bulgu ve belirtiler Akciğer ödemi ve hipoksemiye ait belirti ve bulgulardır. Dispne, takipne, siyanoz, interkostal çekilmeler görülebilir. 1-2 gün içerisinde akciğer kompliyansını, elastikiyetini kaybeder. Nefes darlığı, hipoksi derinleşir. İlk belirti ve bulgu veren ARDS'de yüksek şanta sahip olması ve V/P oranı az bölgeler nedeni ile oksijen geçiş anormallikleri meydana gelir. Böylece sıklıkla akciğerin damarsal trombozları, PHT, akciğer ödemi, plevra altında iskemik alanlar gelişebilir. Bazı vakalarda ilk yıl içerisinde iyileşme gözlenirken, bazı vakalarda akciğerdeki fibrozis tamamen düzelmeyebilir. Ardından kalıcı problemlere sebep olabilir. Belirtiler ve radyolojik görüntülemelerde iyileşme çoğunlukla 20-25 hafta içerisinde beklenir. Tüm yaş grubu vakaların yarısına yakınında tam düzelme izlenmektedir. Erişkin hastalarda efor dispnesi, en çok görülen kalıcı semptomdur(87).

2. 4. 2. ALI ve ARDS Tanı ve Tedavi

ALI ve ARDS, akciğerlerde direnç gösterebilen, mortalite riski yüksek solunum yetmezliği ile neticelenebilen inflamatuvar bir tablodur(74). Akciğerde ventilasyonu bozan akut diffüz inflamasyon ile birlikte artan pulmoner vasküler permeabilite veya kapillerlerde kaçakla karakterizedir(72). Ölümcül seyredecek derecede gaz değişiminin aksaması ve takiben hipoksik solunumsal yetmezliğe ilerleyebilir(88). ARDS enfeksiyona bağlı, travmaya bağlı, aspirasyondan

kaynaklanabilen direkt pulmoner dokunun bozulmasına veya indirekt olarak akciğer dışı bir etkenin sebep olduğu hasara da bağlı gerçekleşebilir(89). Hasarlandıran etkenden bağımsız olarak çoğunlukla akciğer ödemiyle neticelenen alveol-kapiller ayrışma sonucu oluşan diffüz alveoler hasardır(90). Alveollerdeki hasar TNF, interlökin-1, interlökin-6 interlökin-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla neticelenir(90-92). TNF, interlökin-1, interlökin-6 interlökin-8 nötrofilleri akciğer dokusuna yönlendirir. Bu da kapiller endotelde ve alveoler endotelde hasarlanma artışına sebep olurlar(93). ARDS'ye sebep olan vakalarda yaklaşık 6. saatten 3. güne kadar klinik belirtiler apaçık hal alır. ARDS klinik kriterleri ani başlangıçlı olması, hipoksemi ve akciğer grafisinde kalbin sol boşluklarında basınç artışı olmadan her iki akciğerde infiltrate alanların varolması olarak tanımlanır(67). Hastane kaynaklı pnömonilerde sıklıkla S.aureus, L. Pneumophila, S. pneumonia, P. aeroginosa, P. Jiroveci sıklıkla izlenen patojenlerdendir(94). Toplamda 15 ünite geçecek şekilde ES, TDP ve TS transfüzyonu sonrası, yüksek enerjili travmalar (künt travma sonucu oluşan akciğer hasarı, büyük kemik kırıkları sonucunda yağ embolisi, büyük alan yanıkları sonrasında meydana gelen sepsis) sonucunda ALI ve ARDS izlenebilir(95). Tablo 3'de ARDS tanı kriterleri belirtilmiştir(67).

Tablo 3: ARDS Tanı Kriterleri

• Akut başlangıç • Her iki akciğerde infiltratif alanlar • Pulmoner arterin kama basıncı < 18 mmHg veya sol atrial HT için hiçbir kanıt olmaması • Berlin kriterleri, bilinen klinik hasarlanmadan sonra 7 gün içerisinde kötüleşme gösteren solunumsal semptomlar(76). • Akciğer grafisinde efüzyon, akciğerde açıklanamayan iki taraflı opasiteler • KY veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan solunumsal yetmezlik • Herhangi bir risk faktörü yoksa ödemi dışlamak amacıyla EKO ile değerlendirme ihtiyacı • Yetersiz oksijenasyon: PaO₂ /FiO₂ ≤200 (ARDS); PaO₂ /FiO₂ 201-300 (ALI) 1. Hafif: PaO₂/FiO₂ >200, PaO₂ /FiO₂ ≤300 + CPAP veya PEEP ≥5 cmH₂O 2. İlmli: PaO₂/FiO₂ >100, PaO₂ /FiO₂ ≤200 + PEEP ≥ 5cmH₂O 3. Ciddi: PaO₂/FiO₂ ≤100 + PEEP ≥ 5cmH₂O
ARDS: Akut respiratuar distres sendromu; CPAP: continuous positive airway pressure; PEEP: positive end expiratory pressure

ALI ve Akut respiratuar distres sendromunda birkaç farklı tedavi yöntemi geliştirilmesine rağmen tam bir başarı sağlanamamıştır. Amaç doku oksijenasyonu için gerekli gaz değişimini sağlamak, akciğer hasarı yapan reaksiyonların durdurulmasını ve neden olan sebebin tedavisini sağlamaktır. Tedavi süresi içinde sıvı elektrolit dengesi korunmalı ve hastanın beslenmesi sağlanmalıdır. Temel destek tedavisinde zemin hazırlayan etmenlerin tedavisi, hemodinamik tedavi, sıvı replasmanı ve beslenme önde gelen tedavi seçenekleridir. Destek tedavisi ölüm oranlarında düşme sağlar(96). Tedaviler farmakolojik nonfarmakolojik olarak iki ana başlığa ayrılır.

A. Nonfarmakolojik Tedavi

1. Hemodinamik Destek Tedavisi: Bazı deneysel verilerde ALI ve ARDS tespit edilen vakaların damar içi sıvı yükünün artısına ihtiyaç duyabileceği, oksijen dağılım miktarını yükselten hemodinamik tedavi yaklaşımından istifade edebileceği bildirilirken, başka deneysel yapılan çalışmalarda sıvı alım kısıtlanmasıyla akciğerdeki ödemin azaltılabileceği belirtilmektedir(97). Sıvı replasmanı sırasında vasküler hacmi, yeterince arter basıncı sağlayacak seviyede tutulmalıdır. Verilen tedavi esnasında akciğer ödeminin şiddetlenmemesine özen gösterilmelidir. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda sıvı verilmesinin az miktarda olması doku oksijenizasyonunu daha iyi sağladığı ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür(87).

2. Beslenme: ARDS tespit edilen vakalarda ilk olarak enteral beslenme verilemiyorsa parenteral beslenme önerilmektedir(98). Böylece bağırsaklardaki villus atrofi engellenir. Toksik maddelerin, bakterilerin geçmesi engellenir. ARDS ve ALI'li vakalarda immunsistemi zayıfladığından bağışıklığı desteklemek amacıyla beta-karoten, glutamin, antioksidanlar, A ve C vitamini, arginin, nükleotitler, taurin ve selenyum gibi öğeleri içeren beslenme önerilir(99).

3. Pron pozisyon: ARDS vakalarında pron pozisyonun arteriyel oksijenizasyonda %65'e kadar düzelme gerçekleştirdiği belirlenmiştir(100). Pron pozisyonda göğüs duvarının ön kısmında komplians azalır ve arka göğüs duvarında komplians biraz daha düzelir. Böylece tidal hacim buralara yayılır. Sonuç olarak oksijenizasyon toparlar ve CO₂ atılımı düzelir(101).

4. Ventilasyon Tedavisi: ARDS ve ALI'li vakalarda mekanik ventilasyon yapılmasında ki amaç; oksijenin dokulara yeterince sağlanmasıdır. Solunum ve solunuma yardımcı kaslarının oksijen tüketimini düşürmek, pulmoner ödemin azaltılması, atelektazik alanlarının düzelmesi, havalanmanın sağlanması ve yeterli PEEP düzeyleri ile ekspiryumda alveolar kapanmalarının önlenmesidir(102, 103).

B. Farmakolojik Tedavi

1. Steroidler: ARDS ve ALI'de ve kullanılması tartışmalı tedavilerdir. Bazı çalışmalarda ARDS ve ALI'de erken dönemde steroid uygulandığında mortalitenin azalabileceği gösterilmiştir(104).

2. Antioksidan Tedavi: Antioksidan tedavinin bazı hayvan modellerinde ALI'den korunma ve tedavisinde fayda sağladığı izlenmiştir. ALI ve ARDS'li vakalarda yüksek oranda oksijen inhalasyonu sebebi ile oksidatif stres meydana gelir. Antioksidan kullanımı ile ilgili yapılan araştırmalarda hastaların kliniğinin düzelmesi umut verici olmuştur(105).

3. Sürfaktan Replasmanı: Endojen surfaktanın asıl fonksiyonu alveollerdeki yüzey gerilimini azaltması, alveolar kapanma ve atelektazi gelişimini önlemektir. Sürfaktan antiinflamatuvar olarak süperoksit dismutaz'ı tutar. Ayrıca makrofajların endotoksin sebebiyle sitokin salınımını inhibe eder(106). ALI'de ekzojen surfaktan uygulaması ile akciğer kompliansı ve oksijenasyonun düzeldiğini bildiren deneysel çalışmalar vardır(107).

4. Nitrik Oksit (NO) İnhalasyonu: Nitrik Oksit akciğer vasküler yapılarda vazodilatasyon ile akciğerin daha çok ventile olan alanlarında şantı azaltır. Ayrıca oksijenlenmeyi artırır. Akciğer ödemi geriletir(108).

4. RAGE

Bir biyobelirteç, bir hastalık süreci hakkında bilgi sağlamak amacıyla ölçülen bir klinik parametredir. Tanı sürecini bilgilendirmenin yanı sıra, Akut Akciğer Hasarı riski altındaki hangi hastaların şiddetli ARDS geliştireceğini, bunlardan hangilerinin uzun süreli solunum desteği gerektiren pulmoner fibrozis geliştireceğini öngörebilmelidir. Bunlarla beraber mortaliteyi de tahmin etmek için biyobelirteçler kullanılabilir(109).

Gelişmiş glikasyon son ürünlerinin çözünür reseptörü (RAGE), reseptörün bölünmüş formu, tip I alveolar hücre hasarının biyolojik belirteci olarak önerilmiştir. Akut Akciğer Hasarı bulunan hastalardan alınan numunelerde, sağlıklı ve hidrostatik ödemli bireylerle karşılaştırıldığında plazma RAGE konsantrasyonları yükselmiştir(110).

Daha yüksek RAGE seviyeleri, Akut Akciğer Hasarı şiddetinin daha yüksek radyografik ve fizyolojik göstergelerinin yanı sıra pulmoner olmayan Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE 3) skoru ile ilişkilendirildi(111).

Bu veriler, RAGE'nin hastalık şiddetinin bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Fakat yüksek bir plazma RAGE seviyesinin potansiyel prediktif değerinin, ileriye dönük bir boylamsal çalışmada Akut Akciğer Hasarı geliştirme riski taşıyan hastalarda test edilmesi gerektiğini akla getirmektedir(112).

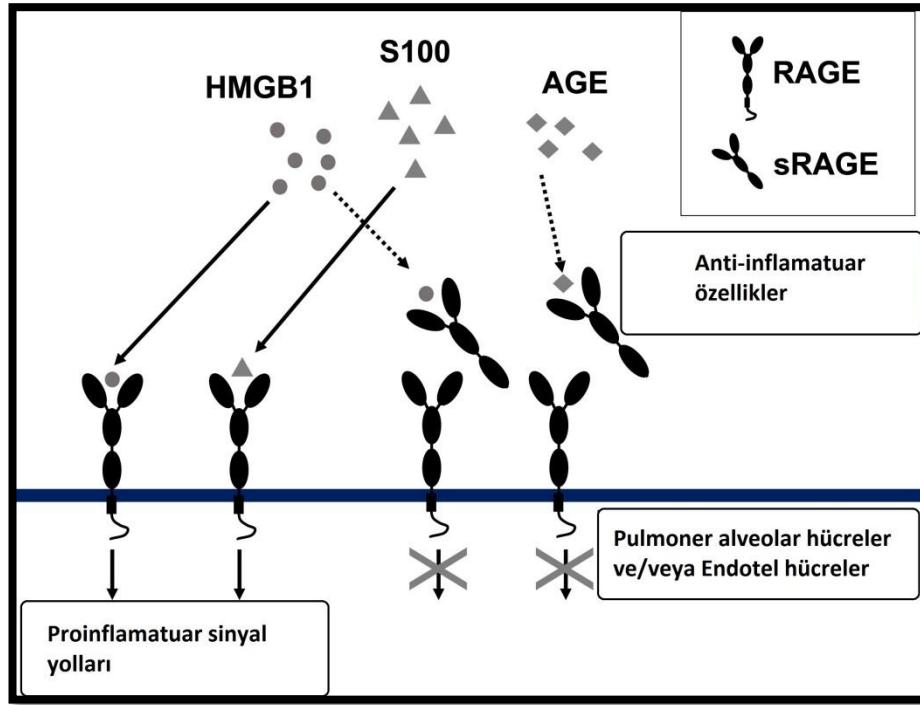
Bucher ve meslektaşlarından ideal bir biyobelirteç bulunması amacıyla ALI ve ARDS için özellikleri modifiye edilmiştir(113). Buna göre ALI ve ARDS için ideal bir biyobelirteç özellikleri Hastalığın patogenezindeki rolü açısından biyolojik akla yatkınlığa sahip olmalıdır. Mortalite gibi önemli klinik belirteçler ile ilişkili olmalıdır. Kritik hastalarda ölçüm güvenli, kolay ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirilmelidir(113).

Dolaşımdaki RAGE seviyeleri, akciğer hasarlanmasından sonra hızlıca yanıt verir. İntratrakeal hidroklorik asit tarafından indüklenen bir Akut akciğer hasarı

hayvan modelinde, RAGE; bronkoalveolar lavaj sıvısında ve daha az ölçüde serumda yaralanmadan sadece 2 saat sonra yükselmiştir(110). RAGE diğer organlara kıyasla akciğerde ve özellikle alveolar tip I epitelyal ve endotelyal hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir. Böylece akciğerde RAGE salınımı alveolar epitelyal ve endotelyal hasarı takip edilebilir. Alternatif olarak, pulmoner inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Başlatan uyarı fark etmeksizin, çözünür RAGE'nin sistemik dolaşıma hareketi, alveolar-kapiller membranın artan geçirgenliği ile arttırılabilir(114-116).

Çözünür RAGE, Akut akciğer hasarında bir biyobelirteç olarak önemli bir umut vaat ediyor. Ancak bu sadece bir epifenomen mi yoksa RAGE ve ligandları, Akut akciğer hasarının patogeneze katkıda bulunuyor mu? RAGE, ligandları gelişmiş glikasyon son ürünü modifiye proteinler, β -amiloid, S100A12 (kalgranülin C ve EN-RAGE olarak da bilinir) ve yüksek mobilite grubu box-1 (HMGB-1 veya amfoterin) içeren immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir(117).

Yüksek mobilite grubu protein-1 (HMGB1) neredeyse tüm hücre tiplerinde yapısal olarak eksprese edilen, histon olmayan nükleer bir proteindir(118, 119). HMGB1, aktive edilmiş bağışıklık hücrelerinden enfeksiyonlara ve yaralanmalara yanıt olarak salınır. Ayrıca hasarlı veya nekrotik hücrelerden pasif olarak salınabilir(120-123). Ek olarak, HMGB1 enflamasyonun kademeli amplifikasyonunu başlatabilmesi ve sürdürebilmesi için merkezi faktörlerden biridir. Çünkü HMGB1 sitokinlerin salınmasına neden olabilir(124). Çok sayıda çalışma, proinflamatuvar bir sitokin olarak hücre dışı HMGB1'in, hedef hücrelerde gelişmiş glikasyon son ürünü (RAGE) ve/veya Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) için reseptöre bağlanabildiğini ve bunaltıcı bir etkiyi tetikleyebildiği bildirilmiştir(125, 126). Ayrıca Native ve rekombinant HMGB1'in inflamasyon sürecinde RAGE tarafından IL-6 ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir(127). RAGE, hücre yüzeyinde bulunan örüntü tanıma reseptörlerinden biridir. Yüksek mobilite grubu protein-1 (HMGB1), S100 proteini ve gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) dahil olmak üzere birçok liganda bağlanabilir(128, 129). (Şekil 1)



Şekil 1: RAGE, sRAGE ve RAGE ligandları arasındaki etkileşim.

RAGE aktivasyonunun Akut akciğer hasarında alveolar inflamasyona katkısı iyi anlaşılmamıştır. Son veriler, lipopolisakkaritin neden olduğu akciğer hasarının bir fare modelinde, ekzojen çözünür RAGE'nin, belki de bir tuzak reseptör olarak hareket ederek inflammatuar yanıtı azaltabileceğini göstermektedir. Bu bakış açısıyla, bir doku kompartmanında artan çözünür RAGE, parankimal akciğer hasarının bir sonucu olmaktan çıkıp, bir anti-inflamatuar yanıtı yansıtabilir. Bu, yüksek bir çözünür RAGE seviyesinin, Akut akciğer hasarında olumlu bir sonucu öngöreceğini düşündürür(130)

ARDS Ağı araştırmacıları, ALI hastalarının yönetimini iyileştirmenin bir yolu hakkında daha fazla düşündürücü içgörüler üretmek için rakipsiz çalışma materyali kaynaklarını tekrar kullandılar. Plazmada çözünür RAGE ölçümü, Akut akciğer hasarı oluşturan önemli süreçlerin aday biyobelirteçlerinin artan bir listesine katılır. Çalışmalar için sağlam sonuçlar veya bireysel hastaların yönetiminde faydalı araçlar olmak için tek bir belirteç mi yoksa bir belirteç paneli mi ortaya çıkacağı henüz belli değil(131).

İnsan kan dolaşımında bulunması muhtemel iki sRAGE formu vardır. İlk olarak, Yonekura ve arkadaşları, esRAGE olarak isimlendirdikleri yeni bir RAGE ek varyantı formu bildirdiler(132). Bu form ilk olarak kültürlenmiş endotelial hücrelerde ve insan plazmasında tanımlandı. Takip eden çalışmalar, insan RAGE gen ek varyantlarının tam aralığını ve fare ile karşılaştırmaları tanımladı(133, 134). Farenin algılanabilir sRAGE'si yoktur; bu nedenle, sRAGE çalışması insan sisteminde daha mantıklı ve uygun olabilir. İkinci olarak, Raucci ve arkadaşları bir sheddaz olan ADAM10'un membrana bağlı RAGE'yi parçalayabildiğini bildirdiler. Bildirilen birçok çalışmada olduğu gibi, yazarlar yalnızca bir veya diğer formun ölçümünü bildirmektedir(135).

sRAGE düzeylerinin hastalıkla potansiyel ilişkisini ele alan çok sayıda çalışma ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, bu çalışmaların yorumlanmasında kafa karıştırıcı faktörler vardır. Birincisi, tüm çalışmalar toplam sRAGE ve esRAGE bildirmez. İkincisi, sRAGE seviyeleri böbrek yetmezliğine göre değişiklik gösterir(136). Üçüncüsü, ilaçların sRAGE düzeylerini değiştirebileceği bildirilmiştir. Örnek olarak, tip 1 diyabetik deneklerin perindopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) ile tedavisi sRAGE düzeylerini artırdı. Telmisartan (anjiyotensin II tip 1 reseptör blokeri) uygulaması, esansiyel hipertansiyonu olan kişilerde sRAGE düzeylerinin azalmasına neden oldu(137, 138). Ayrıca, 8 hafta süreyle statinlerin (atorvastatin) uygulanmasının hiperkolesterolemik hastalarda sRAGE düzeylerini artırdığı ve tip 2 diyabetli hastaların rosiglitazon ile tedavisinin 6 aylık bir süre boyunca toplam sRAGE ve esRAGE düzeylerini artırdığı gösterilmiştir(139, 140).

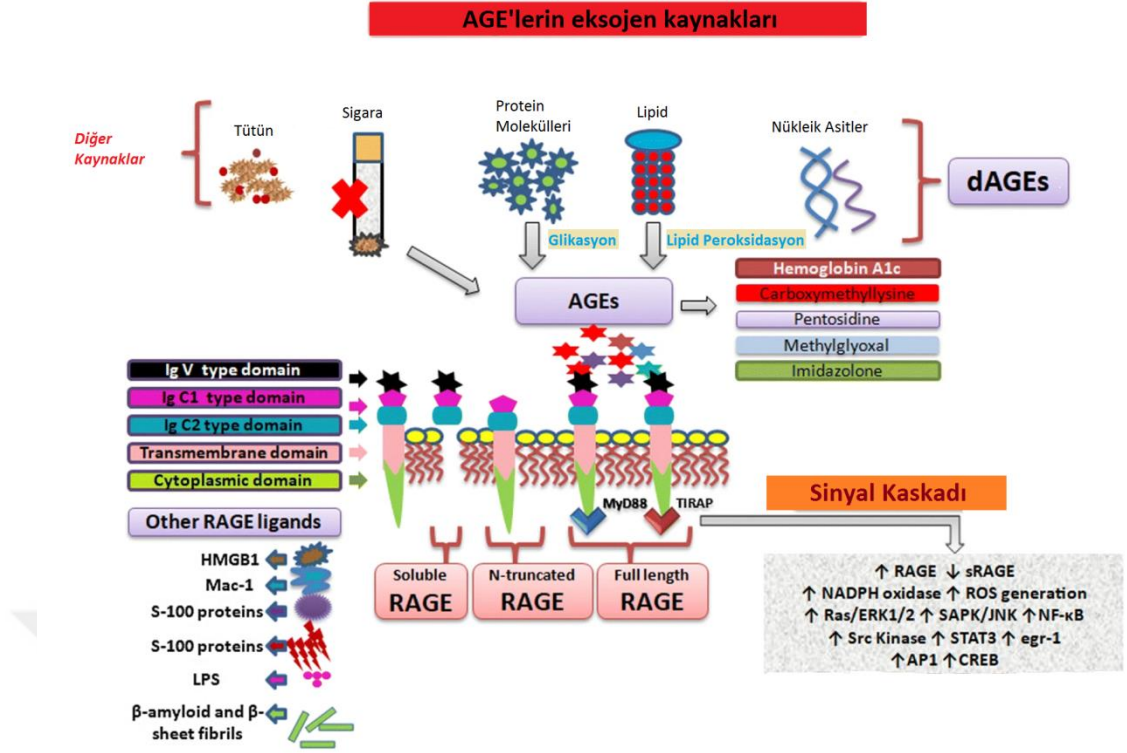
RAGE'nin Yapısı ve Türleri

İnsan RAGE'sini kodlayan genin konumu, Sınıf III majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC) kromozom 6p21 bölgesinde bulunmaktadır(141). RAGE, 404 aminoasitten oluşur. 35 kD multiligand bir transmembran proteindir. Üç ana bölgeden oluşur. Bunlar transmembran bölge, hücre dışı bölge, ve sitozolik bölgedir. N terminali üzerindeki sinyal bölgesinden 22 amino asit konumlandırılan hücre dışı bölge, tek bir değişken (V) alanından ve bir immünoglobulinin değişken ve sabit bölgelerine benzeyen iki sabit alandan (C1 ve C2) oluşur. Transmembran bölgesi, RAGE'nin hücrel membrana demirlenmesine yardımcı olan 21 amino asit uzunluğundadır. 41

amino asit uzunluğundaki sitozolik kuyruk, sinyal iletimine yardımcı olur(141). RAGE'nin sitoplazmik bölgesi, tanımlanmış herhangi bir sinyalleme alanına benzemez ayrıca RAGE'nin üç boyutlu kristal ve çözelti yapısı, RAGE ligandlarının bağlanmasına yardımcı olan Değişken 1 (V1) ve Sabit 1 (C1) alanı tarafından büyük bir katyonik yüzeye sahip kompakt bir birimin oluşturulduğunu ortaya koymaktadır(142).

RAGE geninin 5'-çevrilmemiş bölgesinde, aktivatör protein 1 (AP1), özgüllük protein 1 (SP1) ve RAGE'yi düzenlediği bilinen nükleer faktör-kB (NF-kB) dâhil olmak üzere diğer birçok transkripsiyon faktörü için bir bağlanma bölgesi mevcuttur(142). RAGE mRNA'nın 3'-çevrilmemiş bölgesi poliadeniledir. Ekspresyonunu aşağı regüle eden mikroRNA (miRNA) miR-30 için bir alana sahiptir(143). RAGE'nin çeşitli hücre ve dokularda yaygın olarak dağıldığı ve çeşitli embriyonik aşama gelişimi sırasında yapısal olarak eksprese edildiği bildirilmektedir. Ancak erişkin yaşamda ekspresyonu azalır ve özellikle akciğerlerde yaşlanma sırasında ekspresyonun arttığı bildirilmektedir(144). RAGE, sRAGE adı verilen trans-membran alanından yoksundur. Plazmada dolaşan sRAGE, RAGE ligandlarının birleşmesini engeller ve bu özellik, birçok insan hastalığında RAGE sinyallerinin inhibisyonuna yardımcı olur(145). sRAGE, ligand bağlanması için hücre yüzeyi RAGE'nin karşısına geçerek dolaşımdaki ligandların nötralizasyonuna yardımcı olur(146).

RAGE, türleri, çeşitli ligandları ve aşağı akış sinyal yolları, Şekil 2'de gösterilmektedir (147).



Şekil 2: Reseptörler (RAGE) etkileşimi ile aktive edilen AGE'lerin, tiplerinin ve sinyal kaskadının resimli temsili.

(Üst: Çeşitli eksojen AGE kaynakları (tütün, sigara ve diyet AGE'leri); diyet bileşenleri, proinflamatuvar AGE'lerin ana eksojen kaynağıdır. Sağ üst: karboksimetil lizin (CML), pentosidin, metilglioksal (MGO) ve imidazolon gibi iyi çalışılmış farklı AGE türleri. Alt orta: AGE'ler ve reseptörleri (RAGE) arasında ilişki. RAGE proteini 404 aa uzunluğundadır ve üç ana bölgeden oluşur. Hücre dışı bölge (sinyal bölgesinden 22 aa konumlandırılmıştır), transmembran (21aa uzunluğunda) ve sitozolik bölge (41 aa uzunluğunda). TIRAP ve MyD88, RAGE'nin sitoplazmik alanı ile etkileşime girer ve aşağı akış sinyalleşme basamaklarını aktive eder. Sol alt: Spesifik aa yerine ligandların üç boyutlu yapılarını tanımladığı için çeşitli diğer RAGE ligandları (S - 100 proteinleri, Mac1, β -amiloid, HMGB 1, β -tabaka fibrilleri, HSP 70, C3a, LPS ve CpG DNA oligoları). Sağ alt: Çeşitli hastalıkların patogenezeine yol açan AGE-RAGE etkileşiminin aşağı akış sinyali. (AGE'ler, gelişmiş glikasyon son ürünleri; CML, karboksimetillisin; MGO, metilglioksal; aa, amino asit; TIRAP, Toll-interlökin-1 reseptör adaptör proteini; MyD88, miyeloid farklılaşma birincil tepkisi 88; Mac1, makrofaj-antijen-1; S- 100 protein, β -amiloid, β -tabaka fibrilleri; LPS, lipopolisakkaritler; HSP70, ısı şoku proteini 70))(147).

5. TUNEL Testi

TUNEL (Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) dUTP Nick - End Labeling) tahlili, apoptozun geç evrelerinde kapsamlı DNA bozulmasına maruz kalan apoptoza uğramış hücreleri belirlemek için tasarlanmış bir yöntemdir. TUNEL ile, TdT'nin belli bir şablondan bağımsız olarak çift sarmallı DNA kırılmalarının kör uçlarını etiketleme yeteneğine dayanmaktadır(148). Apoptozun biyokimyasal ayırt edici bir özelliği, kromatinin tek ve çoklu oligonükleotom uzunluğunda parçalara bölünmesi ile DNA üzerinde serbest 3'-hidroksil terminlerinin ortaya çıkmasıdır. TUNEL tahlili, DNA'nın açıkta kalan uçlarını etiketleyerek bu biyokimyasal damgayı kullanır, böylece parçalanmış DNA içeren çekirdeklerin görselleştirilmesini sağlar(149).

Nekrozun yanı sıra hücrelerde, TNF- α ve Fas-ligand (CD 95L) gibi çeşitli maddeler tarafından tetiklenen ve sitozolik aspartat spesifik proteazların aktivasyonu ile sonuçlanan apoptoza (programlanmış hücre ölümü) de uğrayabileceği öngörüldü(150). Bu sonuçta sitoplazmanın ve çekirdeğin daha sonra yoğunlaşmasıyla DNA'nın bölünmesine yol açacak ve bu DNA fragmanları, TUNEL ile saptanabilir(151). Parçalanmış apoptotik cisimler, inflamasyona yol açmadan fagosite edilir. Akciğer ve karaciğer dokusunun parafin kesitlerindeki apoptotik hücreler, daha önce tarif edildiği gibi modifiye TUNEL yöntemini uygulanarak boyadılar(152).

Nötrofiller kısa ömürlü hücreler olduğundan ve apoptozdan öldüklerinden, dokudaki apoptotik hücre ölümünü değerlendirmede zorlaştıracı bir faktör olabilirler(153). Bu potansiyel zorlaştıracı faktöre rağmen, farklı travmatik hakaretleri takiben programlanmış hücre ölümüne odaklanan çoğu çalışma, ilgili bölgedeki nötrofil birikimini belirlemedi(154-156). Akciğer dokusunun içindeki (ancak bronş epitelinde olmayan) apoptotik hücrelerin birçoğunun nötrofil kökenli olması mümkün olabilir. Bununla birlikte, strese cevap olarak TUNEL pozitif hücrelerin yakınında hiçbir nötrofil infiltrasyonu belgelenmemiştir. Nötrofil ve lenfosit apoptozunun büyüklüğü, travma ve sepsise karşı etkili bir konak yanıtı için önemli olduğundan, daha ileri çalışmalar, künt göğüs travmasının bu hücrelerin programlanmış ölümü üzerindeki etkisini ele almalıdır(157).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk üniversitesi bilimsel araştırmalar programı koordinatörlüğü tarafından 21122015 proje numarası ile desteklenmiştir. Araştırma için Selçuk üniversitesi deneysel tıp uygulamaları ve araştırma merkezi deney hayvanları etik kurulundan 09.02.2021 tarih ve 2021-5 karar sayısı ile etik kurul izni alınmıştır. Tüm prosedürler Helsinki deklarasyonunda yer alan laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına dair hükümlere uygun şekilde gerçekleştirildi.

6.1. Deneysel Model

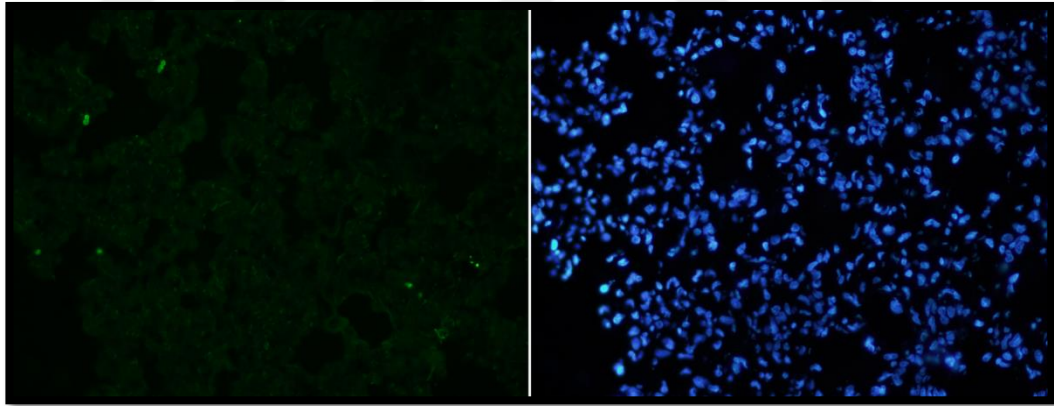
Çalışmamız Selçuk üniversitesi deney hayvanları merkezinde yetiştirilen 27 yeni Zelanda tipi 1-2 yaşındaki tavşanlar üzerinde Selçuk üniversitesi deney hayvanları araştırma merkezinde yapıldı.

6.1.1. Tavşanların gruplara ayrılması

Kontrol Grubu (Grup 1) : 6 adet yeni Zelanda tipi 1-2 yaşında tavşandan oluşmaktadır. Bu gruba deney süresince herhangi bir travma uygulanmamıştır. Bu gruptaki deneklerin her birinin dorsal kulak arteri kan alınması amacıyla 22 G intraket ile kataterize edilmiştir ve deneklerden deneyin (0.saat) (12.saat) ve (24.saat) saatlerinde kan örneği aldık. Her bir kan örneği yaklaşık 5 ml aldık. Deneklerde venöz yoldan sadece sıvı ve ilaç tedavisi verileceğinden ve venöz damar yapısı anatomik olarak kan almaya elverişli olmadığından deneklere hem arter hem venöz yol açtık. Arter damaryolu kullanılarak kontrol amaçlı RAGE düzeyleri için kan örneği aldık. 24 saat sonra deneklere yüksek doz ketamin (60-80 mgr/kg) verilerek sakrifiye edildiler. Denek tavşanlar sakrifikasyondan sonra akciğerlerindeki major patolojik değişiklikleri incelenip kayıt altına aldık (Şekil 3). Histopatolojik olarak incelenmek üzere akciğer dokusunu aldık (Şekil 4).



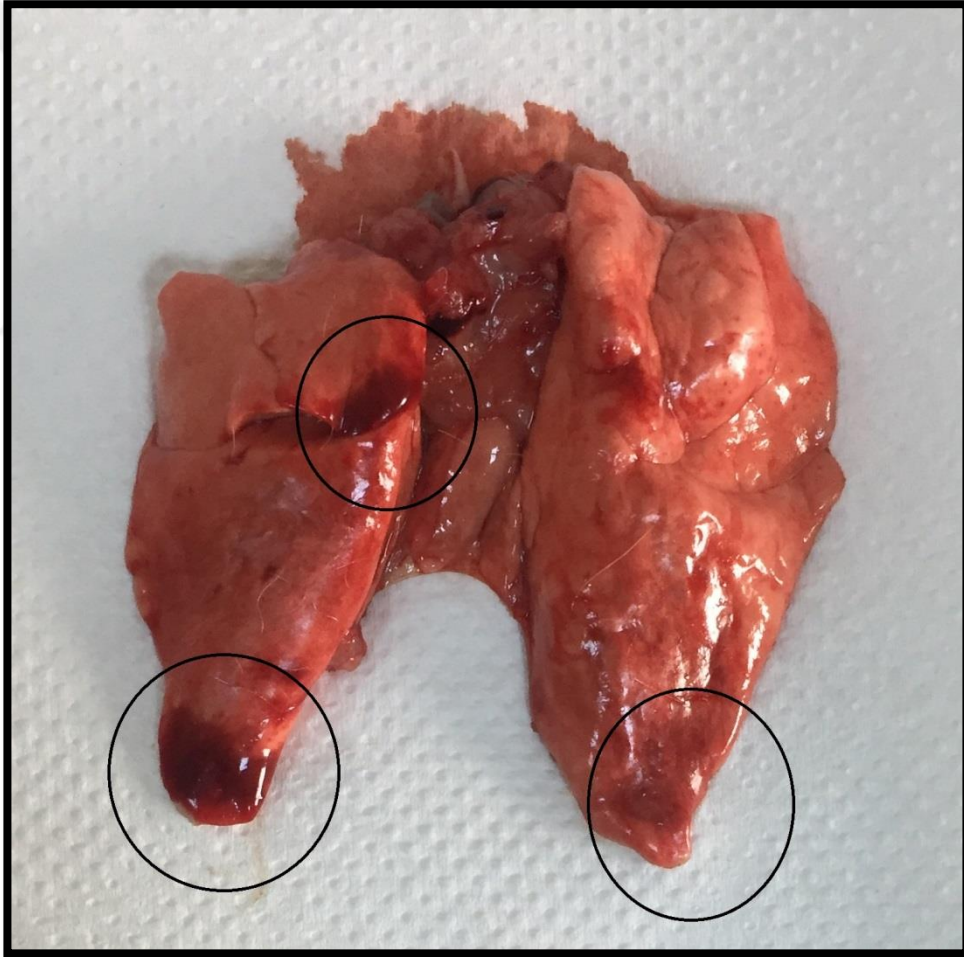
Şekil 3: Kontrol 1 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü



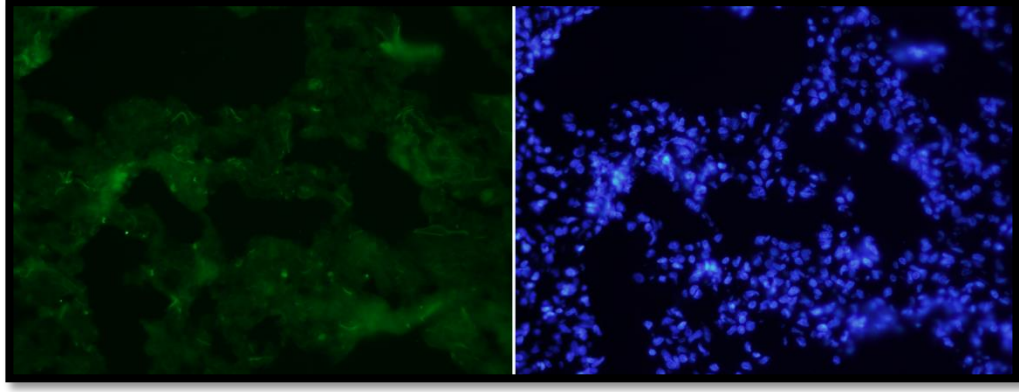
Şekil 4: Kontrol 1 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü

Düşük Enerjili Travma Grubu (Grup 2) : 7 adet yeni Zelanda tipi 1-2 yaşında tavşandan oluşmaktadır. Bu gruptaki denek tavşanlara 40 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) ve 10 mg/kg Xylasin HCl (Rompun) tavşanın arka bacağından intramüsküler olarak yapılarak anestezi sağladık. Bu gruptaki denek tavşanların her birinin kulağın dorsal arterine kan alınması amacıyla 22 G intraket ile damar yolu açıldı. Bu gruptaki tavşanlara kan örnekleri almadan düşük enerjili travma (3,31 joule) uyguladık. Düz

platform üzerine supin pozisyonda yerleştirilmiş ve sedatize edilmiş tavşanlara bilateral künt toraks travması modeliyle düşük enerjili travma (3,31 joule) uygulandıktan sonra deneklerden deneyin (0.saat) (12.saat) ve (24.saat) saatlerinde RAGE düzeyleri için kan örneği aldık. Her bir kan örneği yaklaşık 5 ml aldık. Toplamda 24 saat süren gözlem sürecinde apne tespit edilen denek tavşanlar elektrokardiyografi (EKG) ve oksijen saturasyonu (SPO2) monitörizasyonu yapılarak asistoli tespit edilmesi halinde sakrifiye edilmesini planladık. Gözlem süresince apne saptanmadı. 24 saat süre sonunda yaşayan denek tavşanlar anestezi dozunun 2 katı sedasyonla sakrifiye ettik. Denek tavşanlara sakrifikasyon işleminden sonra akciğerlerindeki major patolojik değişiklikleri inceledik ve kayıt altına aldık (Şekil 5). Histopatolojik olarak incelenmek üzere akciğer dokusunu aldık (Şekil 6).

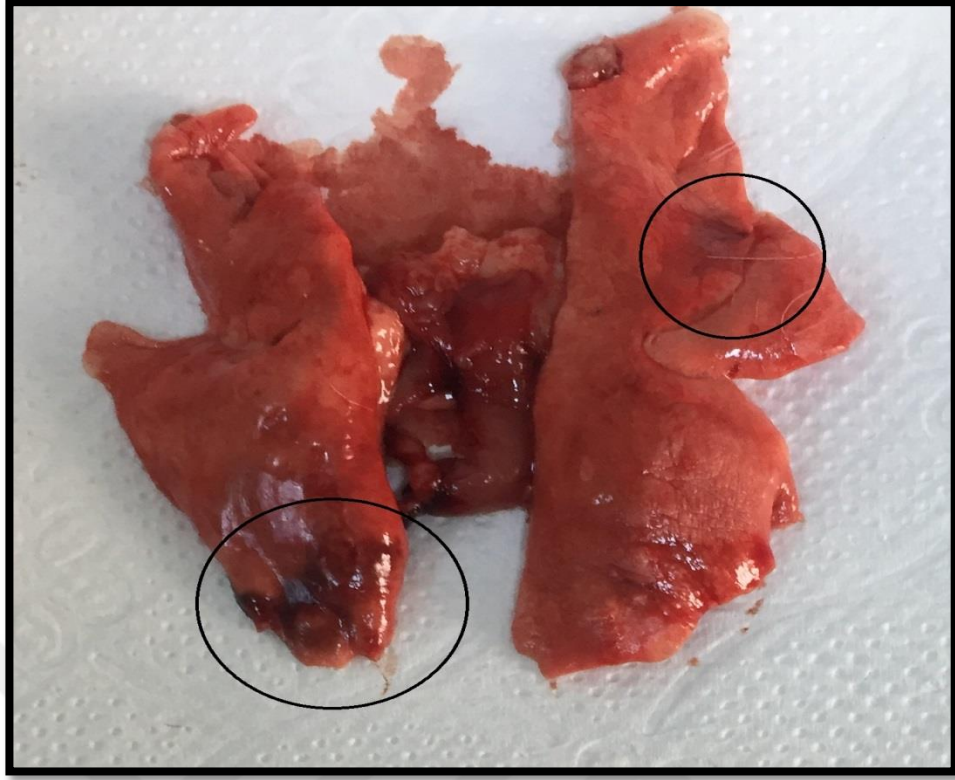


Şekil 5: Düşük 2 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü ve makroskopik akciğer hasarı bulguları

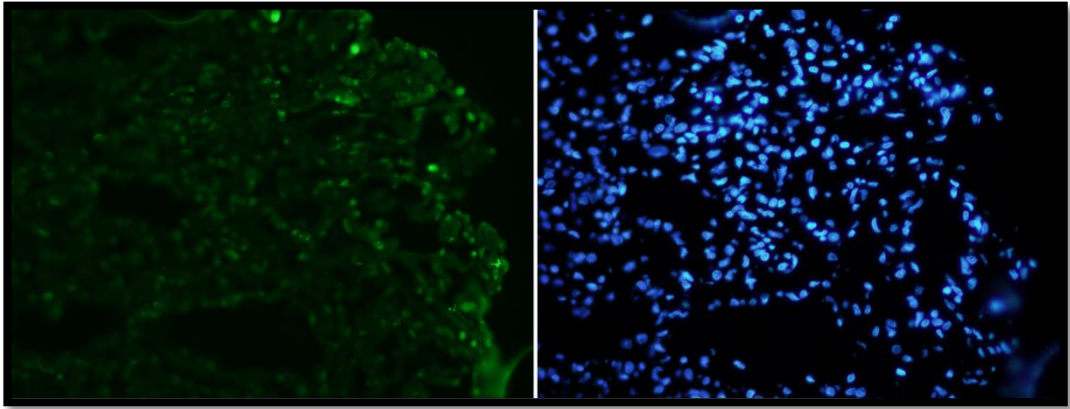


Şekil 6: Düşük 2 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü

Orta Enerjili Travma Grubu (Grup 3) : 7 adet yeni Zelanda tipi 1-2 yaşında tavşandan oluşmaktadır. Bu gruptaki denek tavşanlara 40 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) ve 10 mg/kg Xylasin HCl (Rompun) tavşanın arka bacağından intramüsküler olarak yapılarak anestezi sağladık. Bu gruptaki denek tavşanların her birinin kulağın dorsal arterine kan alınması amacıyla 22 G intraket ile damar yolu açıldı. Bu gruptaki tavşanlara kan örnekleri almadan düşük enerjili travma (6,62 joule) uyguladık. Düz platform üzerine supin pozisyonda yerleştirilmiş ve sedatize edilmiş tavşanlara bilateral künt toraks travması modeliyle düşük enerjili travma (6,62 joule) uygulandıktan sonra deneklerden deneyin (0.saat) (12.saat) ve (24.saat) saatlerinde RAGE düzeyleri için kan örneği aldık. Her bir kan örneği yaklaşık 5 ml aldık. Toplamda 24 saat süren gözlem sürecinde apne tespit edilen denek tavşanlar EKG ve SPO2 monitörizasyonu yapılarak asistoli tespit edilmesi halinde sakrifiye edilmesini planladık. Gözlem süresince apne saptanmadı. 24 saat süre sonunda yaşayan denek tavşanlar anestezi dozunun 2 katı sedasyonla sakrifiye ettik. Denek tavşanlara sakrifikasyon işleminden sonra akciğerlerindeki major patolojik değişiklikleri inceledik ve kayıt altına aldık (Şekil 7). Histopatolojik olarak incelenmek üzere akciğer dokusunu aldık (Şekil 8).



Şekil 7: Orta 7 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü ve makroskopik akciğer hasarı bulguları



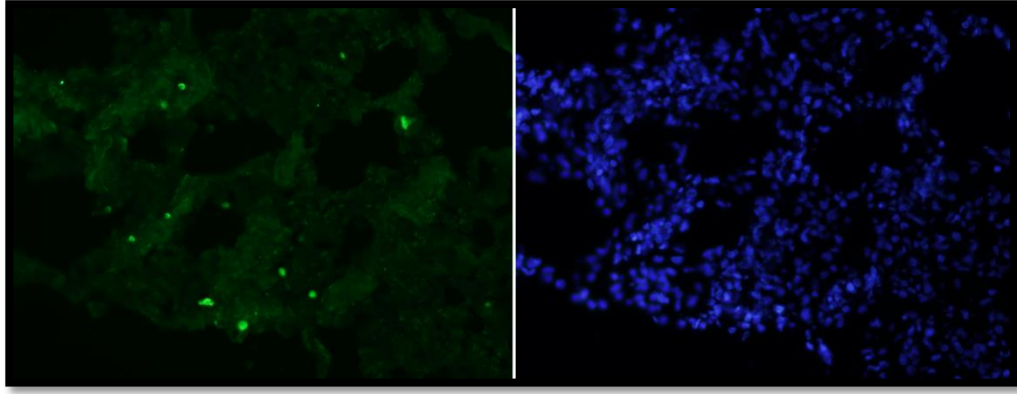
Şekil 8: Orta 7 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü

Yüksek Enerjili Travma Grubu (Grup 4) : 7 adet yeni Zelanda tipi 1-2 yaşında tavşandan oluşmaktadır. Bu gruptaki denek tavşanlara 40 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) ve 10 mg/kg Xylasin HCl (Rompun) tavşanın arka bacağından intramüsküler olarak yapılarak anestezi sağladık. Bu gruptaki denek tavşanların her birinin kulağın

dorsal arterine kan alınması amacıyla 22 G intraket ile damar yolu açıldı. Bu gruptaki tavşanlara kan örnekleri almadan düşük enerjili travma (9,93 joule) uyguladık. Düz platform üzerine supin pozisyonda yerleştirilmiş ve sedatize edilmiş tavşanlara bilateral künt toraks travması modeliyle düşük enerjili travma (9,93 joule) uygulandıktan sonra deneklerden deneyin (0.saat) (12.saat) ve (24.saat) saatlerinde RAGE düzeyleri için kan örneği aldık. Her bir kan örneği yaklaşık 5 ml aldık. Toplamda 24 saat süren gözlem sürecinde apne tespit edilen denek tavşanlar EKG ve SPO2 monitörizasyonu yapılarak asistoli tespit edilmesi halinde sakrifiye edilmesini planladık. Gözlem süresince apne saptanmadı. 24 saat süre sonunda yaşayan denek tavşanlar anestezi dozunun 2 katı sedasyonla sakrifiye ettik. Denek tavşanlara sakrifikasyon işleminden sonra akciğerlerindeki major patolojik değişiklikleri inceledik ve kayıt altına aldık (Şekil 9). Histopatolojik olarak incelenmek üzere akciğer dokusunu aldık (Şekil 10). Gözlem süresince deneklerden yüksek enerjili travma grubundaki denek 1 (14. Saat), denek 3 (20. Saat) ve denek 2 (21. Saat) apne tespiti sonrası EKG ve periferik SPO2 monitörizasyonu yapılarak izlendi. Asistoli izlenmesi sonucunda sakrifiye ettik. 24. saat numuneleri alınamadı.



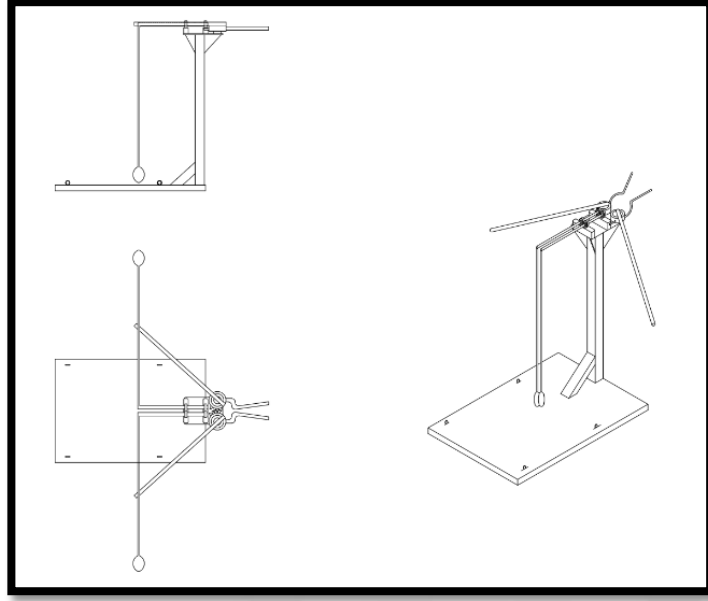
Şekil 9: Yüksek 7 denek tavşanı akciğer makroskopik görünümü ve bilateral yaygın makroskopik akciğer hasarı bulguları



Şekil 10: Yüksek 7 denek tavşanı akciğerin mikroskopik TUNEL(sol) ve DAPI(sağ) görüntüsü

6.2. Anestezi ve Travma Modeli

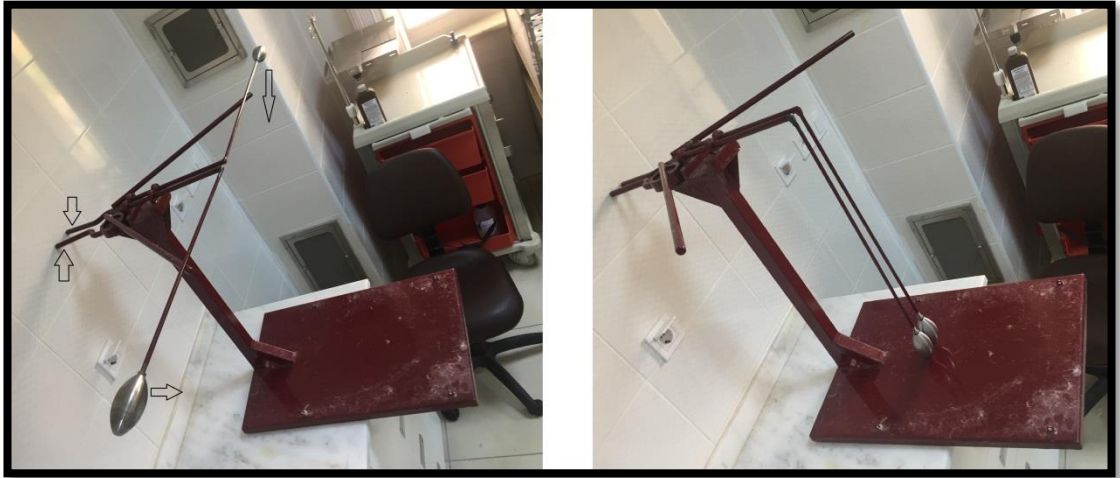
Tüm travma uygulanan denek tavşanlara 40 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) ve 10 mg/kg Xylasin HCl (Rompun) ile tavşanın arka bacağından intramüsküler olarak verilerek anestezi sağlandı. Daha önce başka çalışmalarda da kullanılmış olan bilateral künt toraks travması modeli modifiye ettik. Modifiye bilateral künt toraks travması modeli teknik çizimi Şekil 11’de gösterilmiştir. Değiştirilebilir ağırlık özelliği kazandırılarak düşük, orta ve yüksek enerjili travma aynı model ile sağlandı. Modifiye bilateral künt toraks travması modeli Şekil 12’de gösterilmiştir. Bilateral künt toraks travması modeli ile 0,62 metre yükseklikten sırası ile düşük, orta ve yüksek enerjili travma için 250 gr, 500 gr ve 750 gr ağırlıklar toraks yan duvarı üzerine düşürüldü. Modifiye bilateral künt toraks travması modeli mekanizması Şekil 13’de gösterilmiştir. Ortaya çıkan enerji $E = mgh$ formülü ile (E: enerji, g: yer çekimi; 10 m/s², h: yükseklik; 62 cm ve m: düşürülen ağırlık; 0,25 kg, 0,50 kg ve 0,75 kg) hesaplandı. Kullanılan ağırlıklar 250gr, 500 gr ve 750 gr ve yükseklik 0,62 metre olduğundan göğüs duvarına transfer edilen enerji sırası ile 3,31 joule (düşük enerji), 6,62 joule (orta enerji) ve 9,93 joule (yüksek enerji) olarak hesaplandı. Sürtünme kuvveti gözardı edildi.



Şekil 11: Modifiye bilateral künt toraks travması modeli teknik çizimi



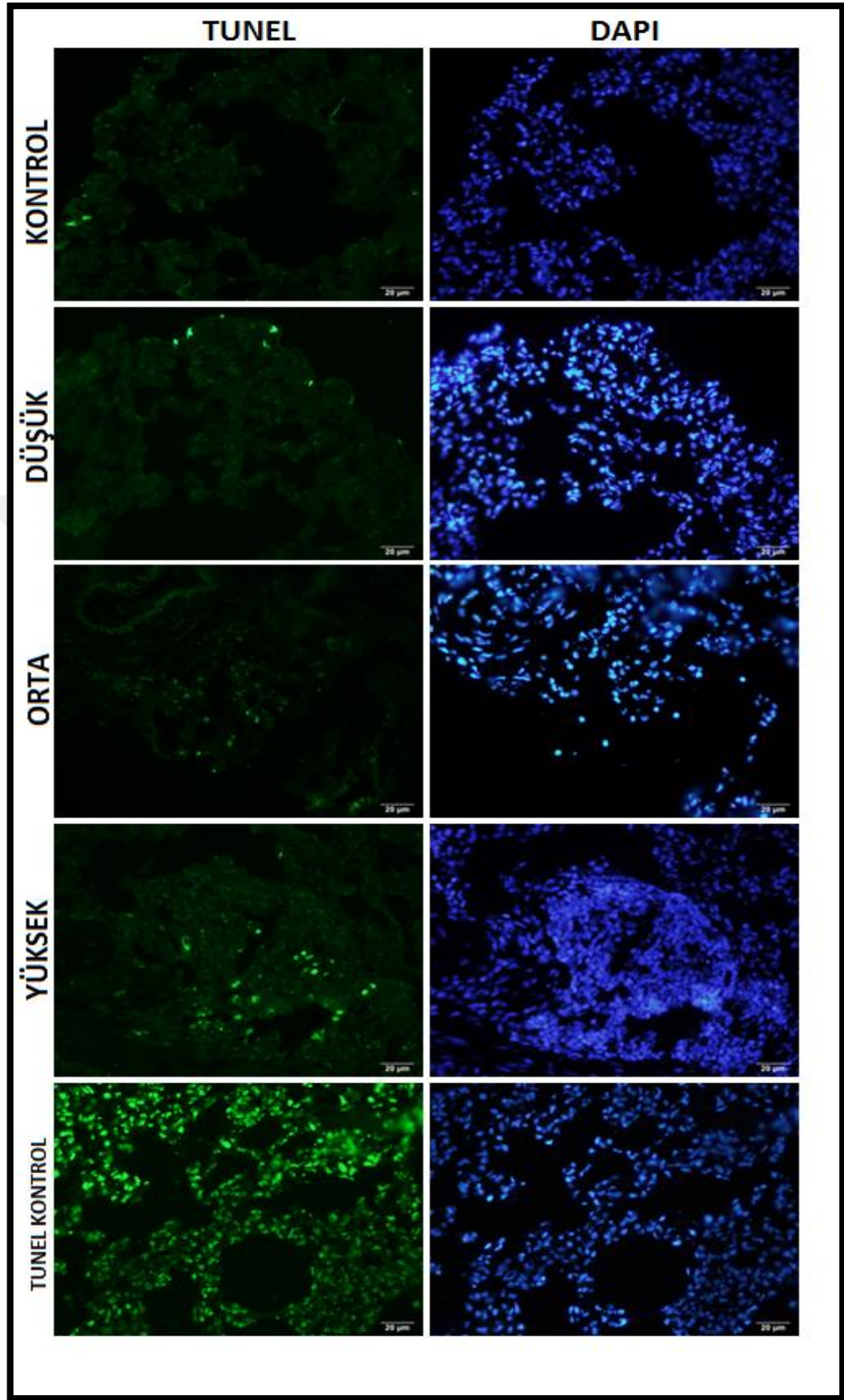
Şekil 12: Modifiye bilateral künt toraks travması modeli



Şekil 13: Modifiye bilateral künt toraks travması modeli mekanizması

6.3. Akciğer Doku Örneklerinin İmmunohistopatolojik Olarak İncelenmesi

Tüm deney hayvanları 24 saatin sonunda usulüne uygun bir şekilde anestezi uygulandıktan sonra sakrifiye edildi. Deneklerden yüksek enerjili travma grubundaki denek 1 (14. Saat), denek 3 (20. Saat) ve denek 2 (21. Saat) exitus olduğu için deneklerin doku örnekleri exitus oldukları zamanda alındı. Akciğer doku örneklerinin makroskopik incelmesi yapıldıktan sonra immunohistopatolojik inceleme için akciğer dokusunun bir kısmı disseke edildi. Disseke edilen dokular, PBS’de taze hazırlanmış %4’lük paraformaldehit ile (+4°C) 24 saat fikse edildi. Kriyomatrikse gömülmeden önce 1 gece boyunca +4 ° C’de % 30 süktroz çözeltisinde bekletildi. Kesitler travma uygulanan bölgeden bir kriyostat cihazı (LEICA RM2125RT) ile –25 ° C’de, 4µm kalınlığında kesildi ve poli-L-lisinli lamlara alındı. Tunel Andy Fluor™ 488 Apoptosis Detection Kit (ABP Biosciences, Cat No.a050, Lot No. AB2150A2) ile protokole uygun olarak işaretlendi. Pozitif ve negatif kontroller de protokolda belirtildiği gibi yapıldı. Görüntüler Olympus BX51 Trinocular flurescent mikroskopta uygun filtreler ile (TUNEL kit için DAPI için) incelendi. DP72 kamera ile 40X objektif büyütmesinde rastgele 6 alanın dijital olarak görüntüleri alınarak kaydedildi. Image J programı (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) TUNEL işaretlemenin değerlendirilmesi için TUNEL ile işaretlenmiş hücreler ve DAPI ile işaretlenmiş nükleuslar sayıldı ve Apoptotik İndeks; [(TUNEL pozitif hücre sayısı /DAPI pozitif çekirdek) x 100] kullanıldı. Denek tavşanların TUNEL işaretlemesinin değerlendirilmesi için TUNEL ile işaretlenmiş hücreler ve DAPI ile işaretlenmiş nükleuslar Şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 14: Denek tavşanların TUNEL işaretlemeinin değerlendirilmesi için TUNEL ile işaretlenmiş hücreler ve DAPI ile işaretlenmiş nükleuslar

6.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Deneyde kullanılan tavşanlara deneyin başlangıcında santral kulak arterlerinden intraket ile damar yolu açıldı. Deneyin 0., 12., ve 24. saatlerinde bu damar yollarından biyokimyasal belirteçler için numune örnekleri alındı. Her örneklem zamanında alınan tüm numuneler en fazla 1 saat bekletildi. Tüm örnekler toplandıktan sonra 10 dk 4000 RPM'de (1792 G) santrifüj edildi. Süpernatant alınıp eppendorflara dağıtıldı. Analiz aşamasına kadar -80 °C'de saklandı. RAGE düzeylerinin analizi için daha önce hazırlanmış plazma örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Rabbit Receptor For Advanced Glycation End Products (RAGE) (Mybiosource Lot no:MBS031464) ticari elisa kitleriyle prosedüre uygun şekilde çalışılıp standart grafiğe göre sonuçlar hesaplandı. İnceleme süresinde kullanılan cihazlar ayarlanabilir otomatik pipetler (Brand, Almanya), otomatik elisa okuyucusu (Clariostar, BMG Labtech, İngiltere), otomatik elisa yıkayıcısı (Rayto RT-2600c, Çin) kullanıldı.

Deneklerden yüksek enerjili travma grubundaki denek 1 (14. Saat), denek 3 (20. Saat) ve denek 2 (21. Saat) exitus olduğu için 24. saat numuneleri alınamadı.

6.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 21.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi ve sayısal parametreler ortalama $\pm$ SS, kategorik değişkenler ise frekans şeklinde ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi, histogram analizleri ve Q-Q plot grafikleri kullanıldı. Sayısal parametrelerin homojenite özelliklerinin analizi için Levene's Testi kullanıldı. Sayısal veriler normal dağılım özelliği göstermediğinden ve gruplar arası homojenite varsayımları karşılanmadığından istatistiksel metod olarak non-parametrik testler tercih edildi. Sayısal veriler arasındaki korelasyon ilişkileri çift yönlü Spearman's korelasyon analizi incelendi. Bağımlı çoklu grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Bağımsız grupların çoklu

ortalamlarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis-H testi, ikili karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçlar için post-hoc analizi olarak Tukey HSD kullanıldı ve gruplar arası ilişkiler analiz edildi. Prognostik faktörlerin tespiti için Binary Logistik Regresyon analizi ve örneklemeleri kuruldu ve modellerin regresyon uyumluluğu Box-Tidwell testi ile sınıandı. Binary ilişkilerin ve modellemelerdeki analizlerin doğruluğu Hosmer and Hemeshow Testi ile teyit edildi. Prognoz üzerinde etkili olan anlamlı parametreler ROC analizine tabi tutulmuş ve tanısal veriler ortaya konmuştur. Kategorik gruplar-sayısal parametreler arasındaki ilişkiler boxplot grafikleri ile özetlenmiştir. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı %5 olarak baz alınmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

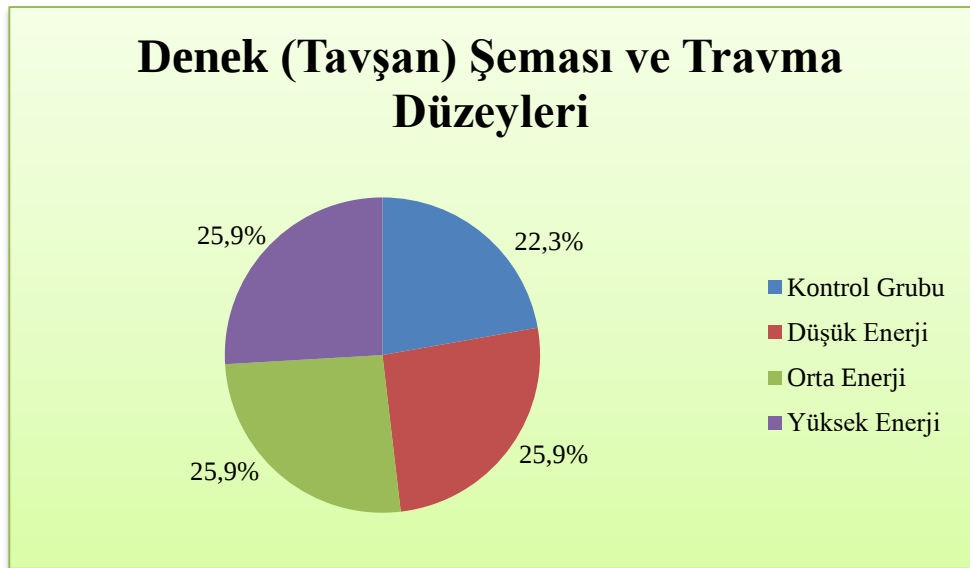


7. BULGULAR

Çalışmaya 27 tavşan dahil edilmiştir. Denekler düşük (n=7, %25,9), orta (n=7, %25,9), yüksek enerji (n=7, %25,9) ve kontrol grubu (n=6, %22,3) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. (Tablo 4 ve Şekil 15)

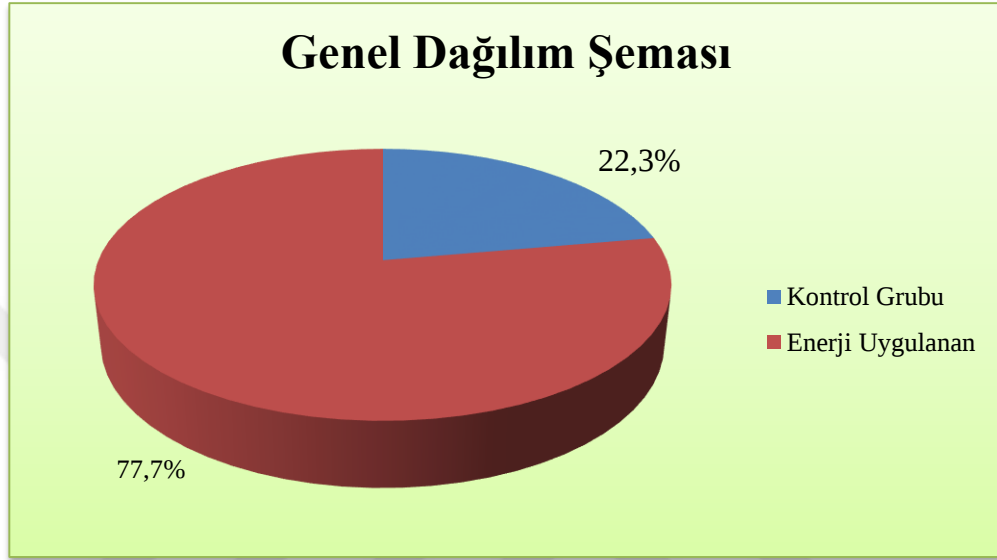
Tablo 4: Çalışmaya dâhil edilen denek dağılım tablosu

				N (frekans)	%
	Grup	Enerji Düzeyi (J)			
Denek Grubu	Kontrol Grubu	0		6	22,3
	Düşük Enerji	3,31		7	25,9
	Orta Enerji	6,62		7	25,9
	Yüksek Enerji	9,93		7	25,9
	Total:			27	100



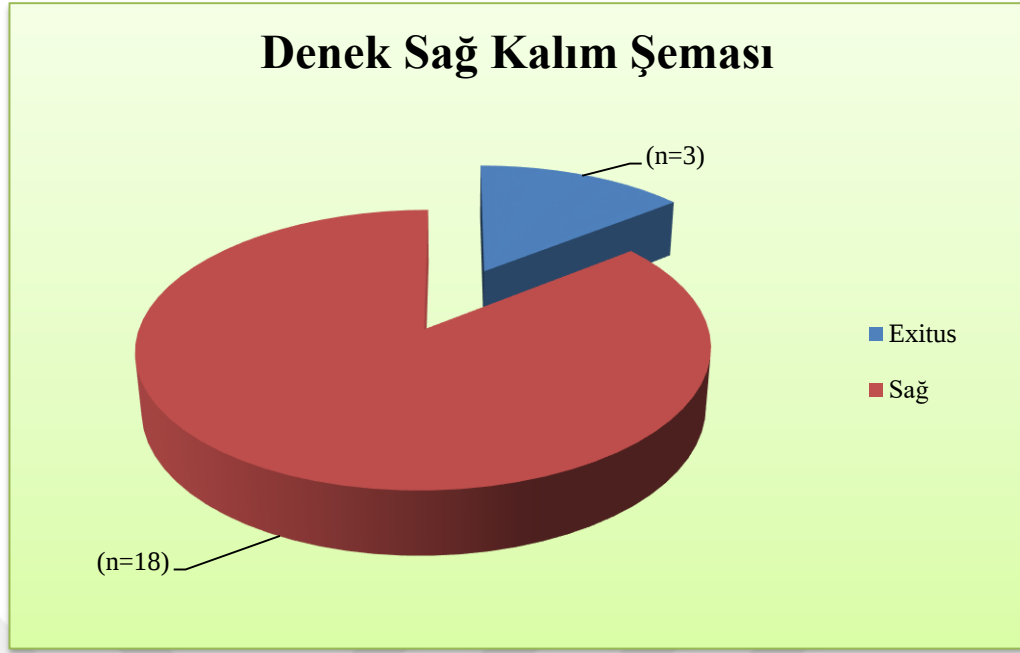
Şekil 15: Grupların genel dağılım yüzde şeması

Enerji uygulanan 21 denek, genel popülasyonun %77,7'sini, kontrol grubu ise %22,3'ünü oluşturmuştur (Şekil 16).



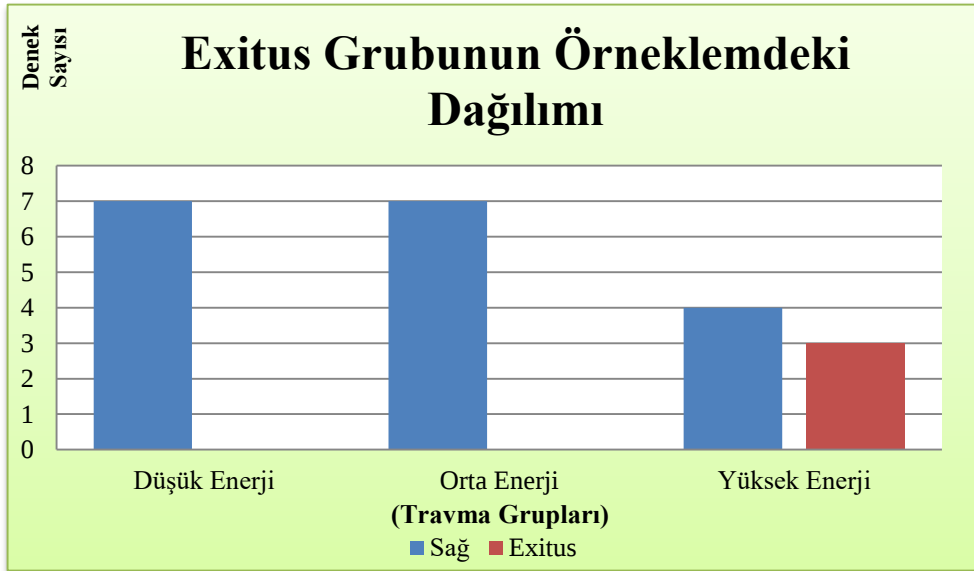
Şekil 16: Kontrol grubu ve enerji uygulanan grupların genel dağılım grafiği

Travma enerjisi uygulanan deneklerden 18'i sağ kalım göstermiş, 3'ü exitus olarak sonuçlanmıştır (Şekil 17).



Şekil 17: Travmaya maruz kalan tavşan gruplarının örneklemdeki sağ kalım şeması

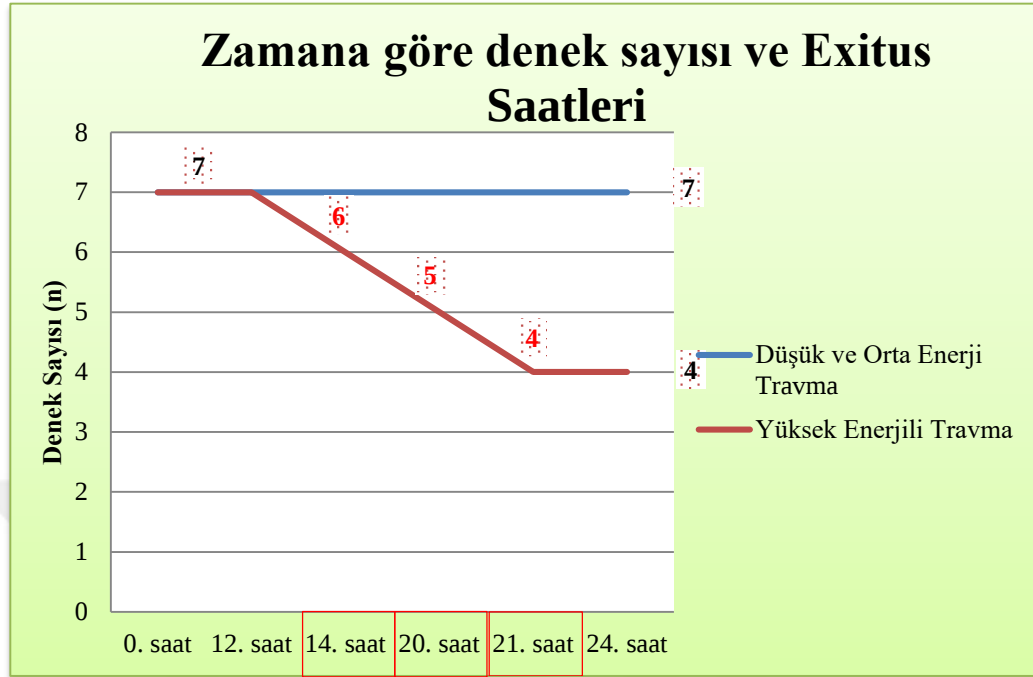
Travma enerjisi uygulanan deneklerin örneklemdeki dağılımı incelendiğinde deneklerin 3'ü ex olmuş, ex olan bu deneklerin tümü yüksek enerji uygulanan grupta olduğu görülmüştür (Şekil 18).



Şekil 18: Genel örneklem grafiği ve exitus grubunun örneklemdeki dağılımı

Düşük ve orta enerjili grupların tümü sağ kalım göstermiş olup, tüm saat dilimlerini (n=7) örneklem sayısı ile tamamlamıştır. Diğer taraftan yüksek enerji

uygulan grupta 14. saat ve 20. saat ve 21. saatlerde exitus olmuş ve bu grup 24. saatini n=4 örneklem sayısı ile tamamlamıştır (Şekil 19).



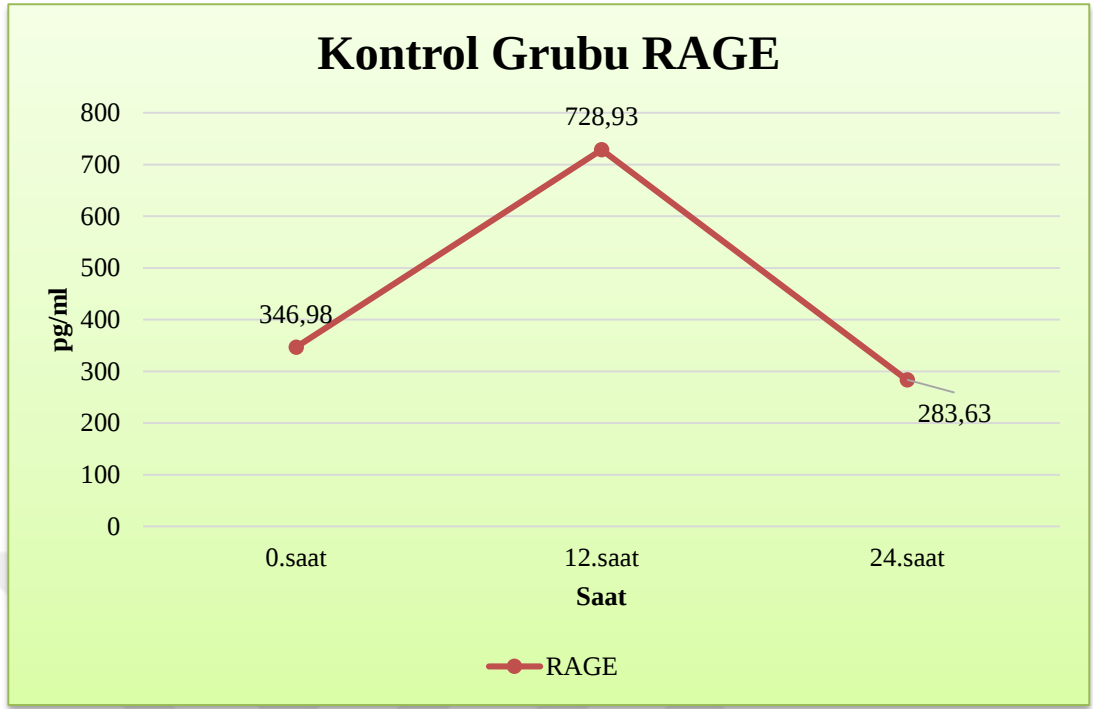
Şekil 19: Zaman içerisinde denek sayısı değişimi ve exitus saatleri

Kontrol grubunun 0, 12 ve 24. Saat RAGE değerleri analiz edilmiştir. Elde edilen sonuca göre RAGE 12. Saat değeri anlamlı farklılık göstermiş ($p=0,009$) ve en yüksek ortalamayı ($728,93 \pm 308,81$) oluşturmuştur (Tablo 5 ve Şekil 20).

Tablo 5: Kontrol grubunun saatlere göre RAGE değerleri

Kontrol Grubu Tavşanların Laboratuvar Sonuç Seyri			
		Ortalama $\pm$ SS	p
RAGE (pg/ml)	0. saat	346,98 $\pm$ 87,24	0,009
	12. saat	728,93 $\pm$ 308,81	
	24. saat	283,63 $\pm$ 70,03	

Kontrol grubunun 0, 12 ve 24. saat RAGE grafiği incelendiğinde 12. saat de anlamlı ($p=0,009$) düzeyde yükseklik izlenmiş, 0. ve 24. Değerleri ortalaması birbirine yakın olarak görülmüştür. RAGE'nin 24 saatlik değişim seyri, RAGE değerinin sirkadiyen ritm gösterdiğini düşündürmektedir (Şekil 20, Tablo 5).



Şekil 20: Kontrol grubunun saatlere göre RAGE değerleri şeması

Kontrol grubu deneklerin laboratuvar değişimleri yüzdesel olarak analiz edilmiştir. Δ 0-12, Δ 12-24 ve Δ 0-24 olmak üzere 3 farklı saat aralığında, saatler arasındaki değişim miktarı ortalamaları yüzde (%) olarak ifade edilmiş ve saat dilimleri arasındaki anlamlılık düzeyleri analiz edilmiştir. Yapılan analize göre Δ 0-12 aralığında değişim miktarı $\%110,97 \pm 68,52$ ($\uparrow$) ile anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,003$) (Tablo 6).

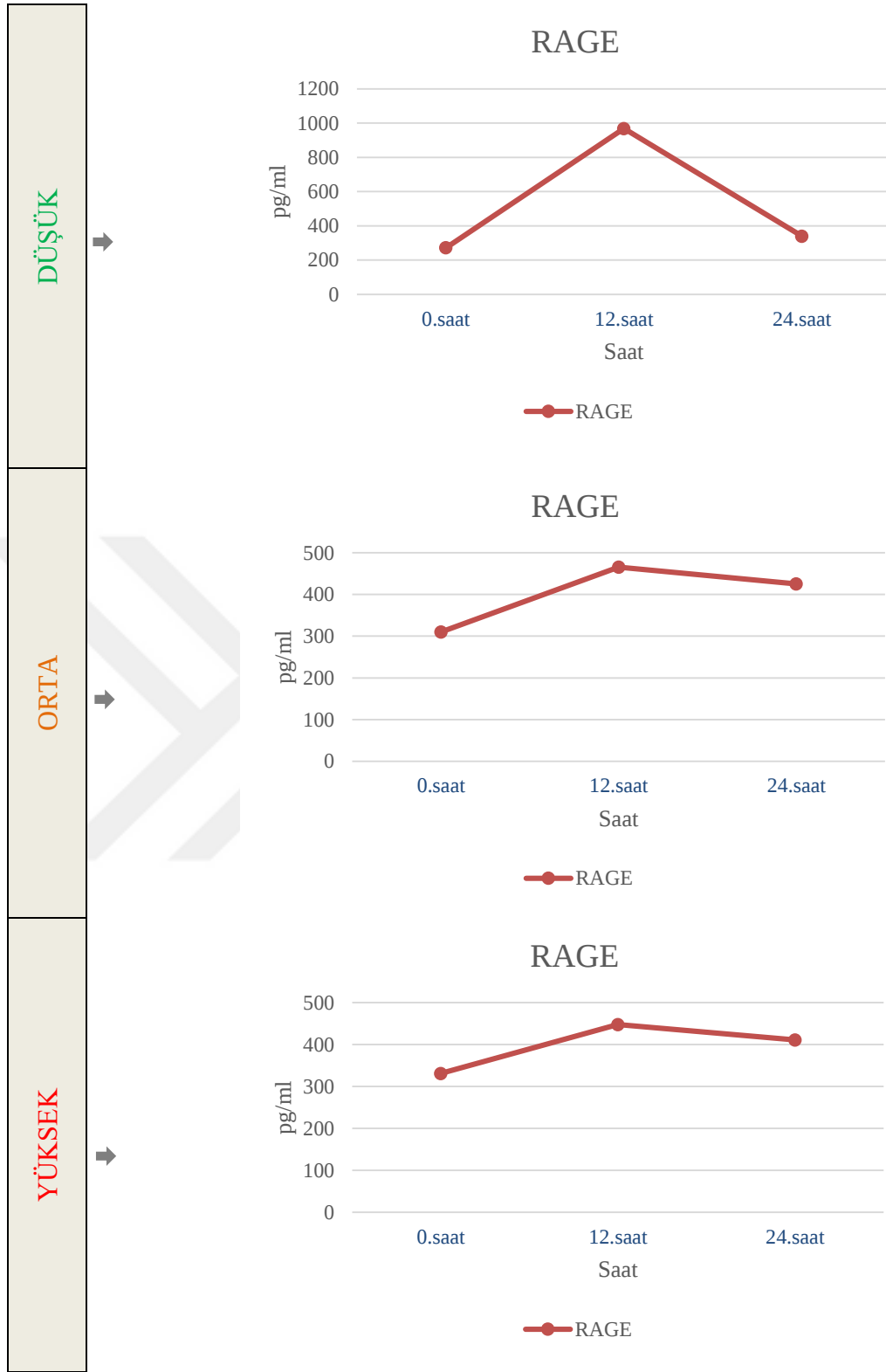
Tablo 6: Kontrol grubu tavşanların saat dilimleri arasındaki değişim^Δ yüzdeleri analizi

	Zaman Dilimi	Değişim Yönü	Değişim (%)	p
			Ortalama ± SS	
RAGE (pg/ml)	Δ 0-12 saat	↑	110,97±68,52	0,03
	Δ 12-24 saat	↑	56,97±13,92	
	Δ 0-24 saat	↓	23,41±20,27	
<i>Δ = Baş ve son değerleri arasındaki değişim miktarının yüzdesel (%) analizi.</i> <i>↑=Artış ↓=Azalış</i> <i>Δ 0-12 saat: İlk 12 saatlik dilimdeki değişim (%)</i> <i>Δ 12-24 saat: Son 12 saatlik dilimdeki değişim (%)</i> <i>Δ 0-24 saat: 24 saatlik dilimdeki değişim (%)</i>				

Travma enerjisi uygulanan denekler düşük, orta ve yüksek enerji olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve her grubun kendi içindeki 0, 12 ve 24. saat RAGE değerleri ayrı ayrı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede düşük enerji düzeyi grubunun 0, 12 ve 24.saat RAGE değerleri ortalamalarında anlamlı farklılık görülmüş (p=0,001); en yüksek ortalamayı 12. Saat değeri (968,43±238,01 pg/ml), en düşük ortalamayı ise 0. Saat RAGE değeri (271,78±97,87 pg/ml) oluşturmuştur. Orta enerji düzeyi grubunda da anlamlı farklılık görülmüş (p=0,005) ve en yüksek enerji düzeyi ortalaması 12. Saatte (465,39±161,51 pg/ml) görülmüştür. Diğer taraftan yüksek enerji düzeyi grubunda saatler arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,17) (Tablo 7 ve Şekil 21).

Tablo 7: Travma uygulanan tavşanların laboratuvar sonuç verileri

		Ortalama ± SS		p
DÜŞÜK	RAGE (pg/ml)	0. saat	271,78±97,87	0,001
		12. saat	968,43±238,01	
		24. saat	339,60±98,84	
ORTA		0. saat	309,76±29,08	0,005
		12. saat	465,39±161,51	
		24. saat	425,28±88,86	
YÜKSEK		0. saat	330,85±95,73	0,17
		12. saat	447,18±111,98	
		24. saat	410,53±120,27	



Şekil 21: Travma uygulanan tavşanların travma şiddet düzeyi ve saatlere göre Laboratuvar parametrelerinin seyri

Travma enerjisi uygulanan denekler düşük, orta ve yüksek enerji olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve her grubun kendi içindeki Δ 0-12, Δ 12-24 ve Δ 0-24 RAGE değişim yüzdeleri (%) ortalamaları ayrı ayrı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede düşük enerji grubunda en yüksek değişim yüzdesi Δ 0-12 aralığında (%305,52 $\pm$ 200,73), en düşük değişim yüzdesi Δ 0-24 aralığında (%28,59 $\pm$ 14,73) görülmüştür. Orta enerji grubunda ise en yüksek değişim yüzdesi Δ 0-12 aralığında (%54,02 $\pm$ 66,52) görülmüştür. Yüksek enerji grubunda saat dilimleri arasındaki yüzdesel değişimde herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,17) (Tablo 8).

Tablo 8: Travma uygulanan tavşanların saat dilimleri arasındaki değişim yüzdeleri analizi

		Saat Dilimi	Değişim Yönü	(%) Ortalama ± SS	p
DÜŞÜK	RAGE (pg/ml)	Δ 0-12 saat	↑	305,52±200,73	0,001
		Δ 12-24 saat	↑	63,58±12,55	
		Δ 0-24 saat	↑	28,59±14,73	
ORTA		Δ 0-12 saat	↑	54,02±66,52	0,005
		Δ 12-24 saat	↑	21,23±20,72	
		Δ 0-24 saat	↑	37,16±25,75	
YÜKSEK		Δ 0-12 saat	↑	42,98±38,87	0,17
		Δ 12-24 saat	↓	7,32±9,35	
		Δ 0-24 saat	↑	27,95±42,16	

Δ = Baş ve son değerleri arasındaki değişim miktarının yüzdesel (%) analizi. ↑=Artış

↓=Azalış

Δ 0-12 saat: İlk 12 saatlik dilimdeki değişim (%)

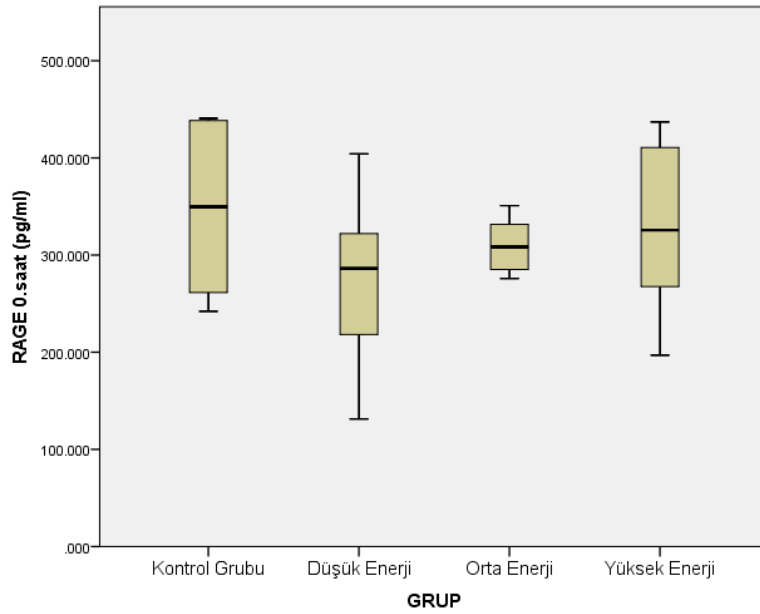
Δ 12-24 saat: Son 12 saatlik dilimdeki değişim (%)

Δ 0-24 saat: 24 saatlik dilimdeki değişim (%)

Tüm örneklem grubu düşük, orta, yüksek enerji düzeyi ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Yapılan incelemede 0. saat RAGE (pg/ml) düzeyi ortalamalarında gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. 0. saat RAGE (pg/ml) düzeyleri ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,57$) (Tablo 9). Tüm örneklem grubunun 0.saat RAGE değerlerinin (pg/ml) dağılım özellikleri şematize edilmiştir (Şekil 22).

Tablo 9: Kontrol grubu ve enerji gruplarının 0. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının genel karşılaştırılması

Denek Grupları					
	Kontrol (n=6)	Düşük (n=7)	Orta Enerji (n=7)	Yüksek Enerji (n=7)	
	0. saat (Ortalama $\pm$ SS)				p
RAGE (pg/ml)	346,98 $\pm$ 87,24	271,78 $\pm$ 97,87	309,76 $\pm$ 29,08	330,85 $\pm$ 95,73	0,57



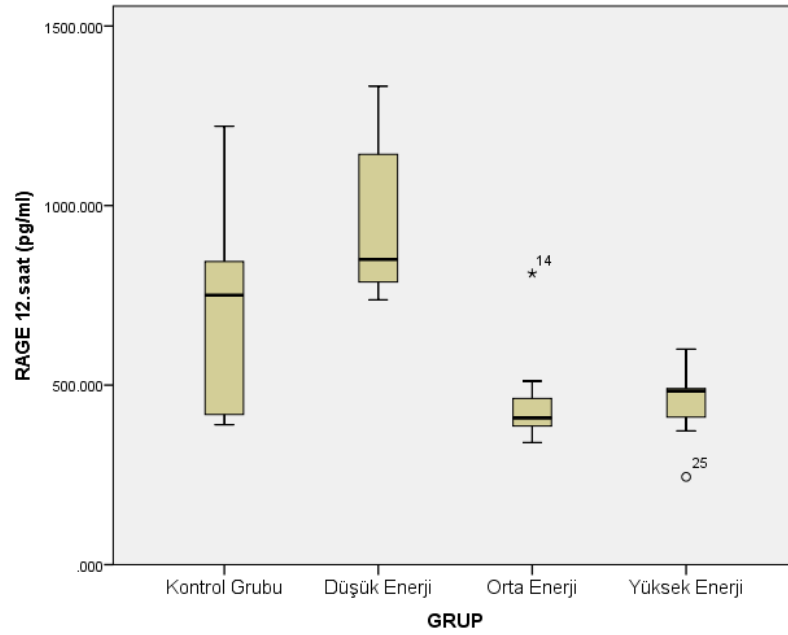
Şekil 22: Denek gruplarının 0.saat RAGE değerlerinin dağılım şeması

Tüm örneklem grubu düşük, orta, yüksek enerji düzeyi ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Yapılan incelemede 12. saat RAGE (pg/ml) düzeyleri

ortalamalarında gruplar arası anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan analizde düşük enerji grubunun 12. Saat RAGE (pg/ml) ortalaması ($968,43 \pm 238,01$) anlamlı olarak en yüksek görülmüştür ($p=0,004$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 10). Tüm örneklem grubunun 12.saat RAGE değerlerinin (pg/ml) dağılım özellikleri şematize edilmiştir (Şekil 23).

Tablo 10: Kontrol grubu ve enerji gruplarının 12. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının genel karşılaştırılması

Denek Grupları					
	Kontrol (n=6)	Düşük (n=7)	Orta Enerji (n=7)	Yüksek Enerji (n=7)	
	12. saat (Ortalama $\pm$ SS)				p
RAGE (pg/ml)	$728,93 \pm 308,8$ 1	$968,43 \pm 238,0$ 1	$465,39 \pm 161,5$ 1	$447,18 \pm 111,9$ 8	0,00 4

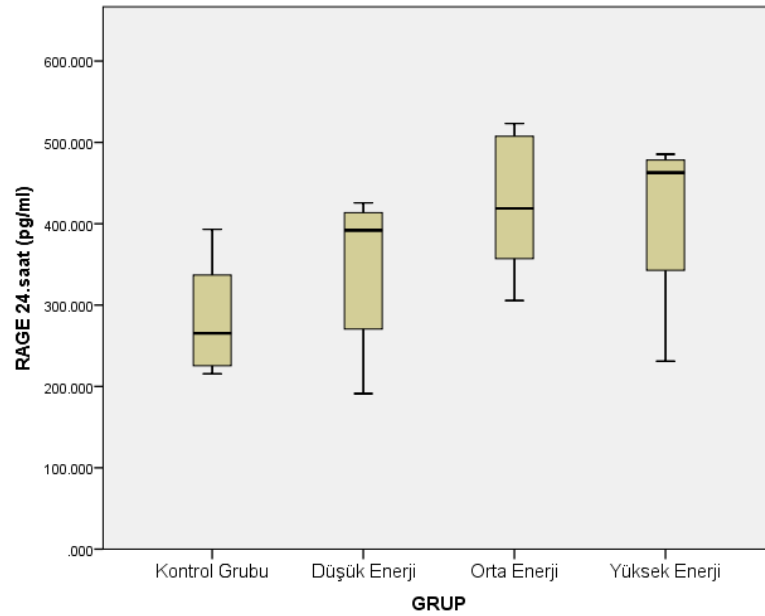


Şekil 23: Denek gruplarının 12.saat RAGE değerlerinin dağılım şeması

Tüm örneklem grubu düşük, orta, yüksek enerji düzeyi ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Yapılan incelemede 24. saat RAGE (pg/ml) düzeyleri ortalamalarında gruplar arası anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede 24.saat RAGE düzeyleri (pg/ml) gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmamıştır ($p=0,06$) (Tablo 11). Tüm örneklem grubunun 24.saat RAGE değerlerinin (pg/ml) dağılım özellikleri şematize edilmiştir (Şekil 24).

Tablo 11: Kontrol grubu ve enerji gruplarının 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının genel karşılaştırılması

Denek Grupları					
	Kontrol (n=6)	Düşük (n=7)	Orta Enerji (n=7)	Yüksek Enerji (n=4)	
	24. saat (Ortalama $\pm$ SS)				p
RAGE (pg/ml)	283,63 $\pm$ 70,03	339,60 $\pm$ 98,84	425,28 $\pm$ 88,86	410,53 $\pm$ 120,27	0,06



Şekil 24: Denek gruplarının 24.saat RAGE değerlerinin dağılım şeması

Düşük enerji düzeyi grubunun laboratuvar değerleri kontrol grubu ile ikili olarak ayrıca incelenmiştir. Her iki grubun 0, 12 ve 24. saat RAGE düzeyleri (pg/ml) ortalamaları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan analizde her iki grubun 0, 12 ve 24.saat RAGE değerleri (pg/ml) arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Kontrol grubu ve düşük enerji grubunun 0,12 ve 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının ikili karşılaştırılması

		KONTROL (n=6)	DÜŞÜK ENERJİ (n=7)	
		(Ortalama $\pm$ SS)		p
RAGE (pg/ml)	0. saat	346,98 $\pm$ 87,24	271,78 $\pm$ 87,24	0,25
	12. saat	728,93 $\pm$ 308,81	968,43 $\pm$ 238,01	0,15
	24. saat	283,63 $\pm$ 70,03	339,60 $\pm$ 98,84	0,31

Orta enerji düzeyi grubunun laboratuvar değerleri kontrol grubu ile ikili olarak ayrıca incelenmiştir. Her iki grubun 0, 12 ve 24. saat RAGE düzeyleri (pg/ml) ortalamaları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan analizde her iki grubun 0, 12 ve 24.saat RAGE değerleri (pg/ml) arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol grubu ve orta enerji grubunun 0, 12 ve 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının ikili karşılaştırılması

		KONTROL (n=6)	ORTA ENERJİ (n=7)	
		(Ortalama $\pm$ SS)		p
RAGE (pg/ml)	0. saat	346,98 $\pm$ 87,24	309,76 $\pm$ 29,08	0,56
	12. saat	728,93 $\pm$ 308,81	465,39 $\pm$ 161,51	0,06
	24. saat	283,63 $\pm$ 70,03	425,84 $\pm$ 88,86	0,15

Yüksek enerji düzeyi grubunun laboratuvar değerleri kontrol grubu ile ikili olarak ayrıca incelenmiştir. Her iki grubun 0, 12 ve 24. saat RAGE düzeyleri (pg/ml) ortalamaları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan analizde her iki grubun 0, 12 ve 24.saat RAGE değerleri (pg/ml) arasında istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Kontrol grubu ve yüksek enerji grubunun 0,12 ve 24. saat laboratuvar seviyeleri ortalamalarının ikili karşılaştırılması

		KONTROL (n=6)	YÜKSEK ENERJİ (n=4)	
		(Ortalama $\pm$ SS)		p
RAGE (pg/ml)	0. saat	346,98 $\pm$ 87,24	330,85 $\pm$ 95,73	0,66
	12. saat	728,93 $\pm$ 308,81	447,18 $\pm$ 111,98	0,11
	24. saat	283,63 $\pm$ 70,03	410,53 $\pm$ 120,27	0,08

Tüm örneklem grubunun 0. saat RAGE (pg/ml) düzeyleri ve kontuzyon dereceleri arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan çift-yönlü korelasyon analizi modelinde her iki parametre arasında anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir (spearman's ρ coefficient= 0,09, p=0,63) (Tablo 15).

Tablo 15: 0. Saat RAGE ve kontuzyon düzeylerinin korelasyon ilişkisi

Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*					
				0.saat (pg/ml)	
		Kontuzyon Derecesi		RAGE	
		ρ	p	ρ	p
	Kontuzyon Derecesi	-	-	0,09	0,63
0. saat	RAGE (pg/ml)	0,63	0,09	-	-

*Spearman two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi.

ρ = Spearman's rho (Correlation coefficient)

p= anlamlılık değeri.

Tüm örneklem grubunun 12. saat RAGE (pg/ml) düzeyleri ve kontuzyon dereceleri arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan çift-yönlü korelasyon analizi modelinde her iki parametre arasında anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir (spearman's ρ coefficient= -0,33, p=0,08) (Tablo 16).

Tablo 16: 12. Saat RAGE ve kontuzyon düzeylerinin korelasyon ilişkisi

Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*					
				12.saat	
		Kontuzyon Derecesi		RAGE (pg/ml)	
		ρ	p	ρ	p
	Kontuzyon Derecesi	-	-	-0,33	0,08
12. saat	RAGE (pg/ml)	-0,33	0,08	-	-

*Spearman two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi.

ρ = Spearman's rho (Correlation coefficient)

p= anlamlılık değeri.

Tüm örneklem grubunun 24. saat RAGE (pg/ml) düzeyleri ve kontuzyon dereceleri arasında herhangi bir korelasyon ilişkisi olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan çift-yönlü korelasyon analizi modelinde her iki parametre arasında anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir (spearman's ρ coefficient=0,31, p=0,12) (Tablo 17).

Tablo 17: 24. Saat RAGE ve kontuzyon düzeylerinin korelasyon ilişkisi

Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*					
				24.saat	
		Kontuzyon Derecesi		RAGE (pg/ml)	
		ρ	p	ρ	p
	Kontuzyon Derecesi	-	-	0,31	0,12
24. saat	RAGE (pg/ml)	0,31	0,12	-	-

*Spearman two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi.

ρ = Spearman's rho (Correlation coefficient)

p= anlamlılık değeri.

Hastalar travma uygulanan ve uygulanmayan (kontrol) gruplar olmak üzere iki temel gruba ayrılmış ve travma predikasyonu ve tanısal değer analizi açısından Binary Logistik Regresyon analizine tabi tutulmuştur. Yapılan regresyon analizine göre 0. ve 12. Saat RAGE düzeyleri (pg/ml) travma grubunun predikasyonu yönünden anlamlı farklılık göstermemiştir. Diğer taraftan 24. saat RAGE düzeyinin (pg/ml) gruplar arasında diskriminasyon özelliği gösterdiği ve travma uygulanan grubun predikasyonu açısından anlamlı tanısal değere sahip olduğu (-2LL= 21,913, R2 Nagelkerke= 0,282, B=0,012 ve p=0,04) görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18: Travma grubunun tespiti için 0, 12 ve 24. Saat laboratuvar düzeylerinin regresyon analizi

Binary Logistic Regresyon Analizi ^Φ							
(pg/ml)	Saat	-2LL	R ² Nagelkerke	B	p	Exp(B)	95% CI
RAGE	0. saat	25,590	0,084	-0,007	0,26	0,99	0,981-1,005
	12. saat	26,376	0,038	-0,001	0,43	0,999	0,996-1,002
	24. saat	21,913	0,282	0,012	0,04	1,01	0,999-1,020

Referans kategori: Kontrol Grubu, LL:Log Likelihood, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı).

*Φ*Box-Tidwell testi varsayımı karşılanmadığından, çok varyantlı bütünsel logistik modelleme yapılamadı ve parametreler ayrı ayrı regresyon analizine tabi tutuldu. Analizlerin doğruluğu Hosmer and Lemeshow Testi ile teyit edildi ($p>0,05$)

Travma predikasyonu açısından anlamlı görülen ($p=0,04$) 24. saat RAGE değeri (pg/ml), travma grubunun predikasyonu ve genel sınıflandırabilme kabiliyetleri açısından ayrıca incelenmiş ve şematize edilmiştir. 24. Saat RAGE (pg/ml) değeri kullanılarak örneklem ($n=24$) gruplandırılmış (binary) ve veriler not edilmiştir. Yapılan istatistiksel analize göre 24. Saat RAGE (pg/ml) değeri kullanılarak denekler %83,3 başarı ile TRAVMA GRUBU olarak sınıflandırılabilmiştir. Diğer taraftan modelin genel sınıflandırma kabiliyeti ise %70,8 olarak not edilmiştir. Elde edilen modelin travma grubunun predikasyonu açısından anlamlı olduğu ve tanısal değerinin olduğu görülmüştür. ($-2LL= 21,913$, R^2 Nagelkerke= $0,282$, $B=0,012$ ve $p=0,04$) görülmüştür (Tablo 19).

Tablo 19: Sınıflandırma Tablosu^a (24. saat RAGE düzeyi için Logistik regresyon modeli ve predikasyon başarısı)

Observed		Tespit Edilen		
		Travma Maruziyeti		Percentage Correct (%)
		YOK	VAR	
Travma Maruziyeti	YOK	2	4	33,3
(n=24)	VAR	3	15	83,3
Genel Yüzde (%)				70,8
a. Observed				

Hastalar travma uygulanan ve uygulanmayan (kontrol) gruplar olmak üzere iki temel gruba ayrılmış ve travma predikasyonu ve tanısal değer analizi açısından Binary Logistik Regresyon analizine tabi tutulmuştur. Δ 0-12, Δ 12-24 ve Δ 0-24 RAGE değişim yüzdelerinin (%) travma grubunun predikasyonu yönüyle herhangi bir tanısal değeri görülmemiştir (Tablo 20).

Tablo 20: Travma grubunun tespiti için 3 farklı zaman dilimindeki laboratuvar parametrelerinin yüzdesel değişikliklerinin regresyon analizi

Binary Logistic Regresyon Analizi ^Φ							
%	Zaman Dilimi	-2LL	R ² Nagelkerke	B	p	Exp (B)	95%CI
Δ RAGE	Δ 0-12 saat	23,880	0,014	0,002	0,67	1,002	0,994-1,009
	Δ 12-24 saat	19,575	0,274	-0,042	0,07	0,959	0,917-1,003
	Δ 0-24 saat	23,701	0,026	0,013	0,56	1,013	0,970-1,057

Referans kategori: Kontrol Grubu, LL:Log Likelihood, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı).

Φ Box-Tidwell testi varsayımı karşılanmadığından, çok varyantlı bütünsel logistik modelleme yapılamadı ve parametreler ayrı ayrı regresyon analizine tabi tutuldu. Tüm analizlerin doğruluğu ayrıyeten Hosmer and Hemeshow Testi ile teyit edildi ($p>0,05$).

Δ = Baş ve son değerleri arasındaki değişim miktarının yüzdesel (%) analizi.

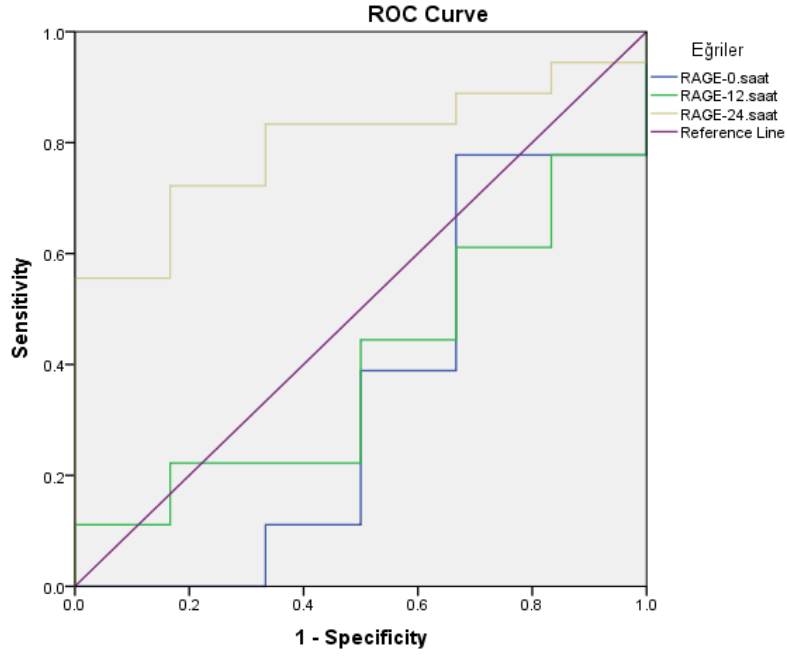
Δ 0-12 saat: İlk 12 saatlik dilimdeki değişim (%)

Δ 12-24 saat: Son 12 saatlik dilimdeki değişim (%)

Δ 0-24 saat: 24 saatlik dilimdeki değişim (%)

Travma uygulanan denekler, kontrol grubu referans alınarak ROC analizine tabi tutulmuş ve travma grubunun prediksyonu açısından tanısal anlamda anlamlılık değerleri not edilmiştir. 0, 12 ve 24. Saat RAGE (pg/ml) düzeyleri ROC analizine tabi tutulmuş cut-off değeri ve prediktif özellikleri nicel veri olarak ortaya konmuştur. Elden edilen istatistiksel sonuca göre 0. saat ($p=0,25$) ve 12. Saat ($p=0,46$) RAGE değerleri (pg/ml) tanısal anlamda anlamlılık oluşturmamış, yeterli sensivite ve spesifite düzeyleri görülmemiştir.

Diğer taraftan 24. Saat RAGE düzeyi (pg/ml) tanısal anlamda anlamlı görülmüştür ($p=0,03$ AUC=0,79 Sensitivite=%72,2 Spesifite=%83,3). 24. Saat RAGE düzeyi için cut-off değeri 343,06 pg/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo 21 ve Şekil 25).



Şekil 25: RAGE ROC Eğrisi (0, 12, 24. saatler)

Tablo 21: Tavşanlarda toraks travmasının prediksyonu için oluşturulmuş ROC eğrisi verileri ve tanısal değerler

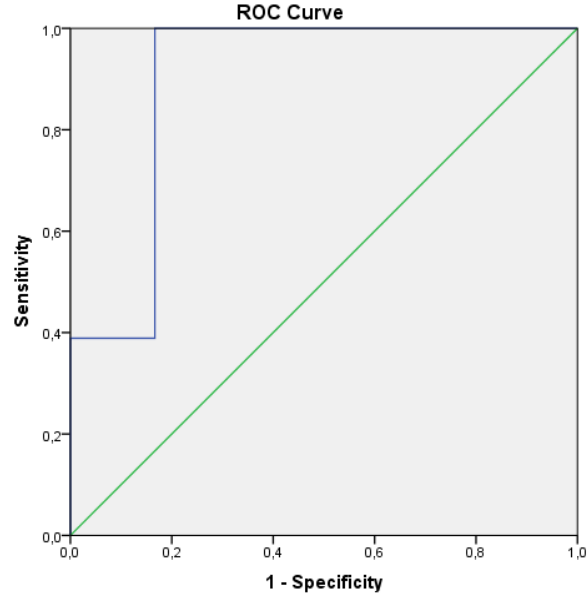
TRAVMA GRUBU*			AUC (%95 CI)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
	RAGE (pg/ml)	0. saat	0,34 (0,054-0,631)	311,14	0,25	38,9	33,3
		12. saat	0,39 (0,150-0,646)	710,51	0,46	44,4	50,0
		24. saat	0,79 (0,617-0,976)	343,06	0,03	72,2	83,3

*Düşük, orta ve şiddetli olmak üzere travma enerjisi uygulanan, kontuzyon oluşması öngörülen tüm denek gruplarını ifade etmektedir. Referans Kategori: Kontrol Grubu.

** AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

Sirkadiyen ritm gösteren RAGE (pg/ml) parametresinin son (24.saat) ve başlangıç (0.saat) değerleri arasındaki farkın ve artış miktarının travma grubunun prediksyonu açısından tanısal değeri olup olmadığı analiz edilmiştir. [24.saat RAGE pg/ml] - [0.saat RAGE pg/ml] farkı ROC analizine tabi tutulmuş, tanısal özellikler analiz edilmiştir. Elde edilen sonuca göre 0 -24. saatler arasında artış (↑) olması

durumunda RAGE (pg/ml) için son (24.saat) ve başlangıç (0.saat) değerleri arasındaki farkın tanısallık anlamda anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,004$ AUC=0,89 Sensitivite=%94,4 Spesifite=%83,3). 24. ve 0.saat RAGE (pg/ml) değerleri arasındaki fark için cut-off değeri 25,7 pg/ml olarak bulunmuştur (Tablo 22, Şekil 26).



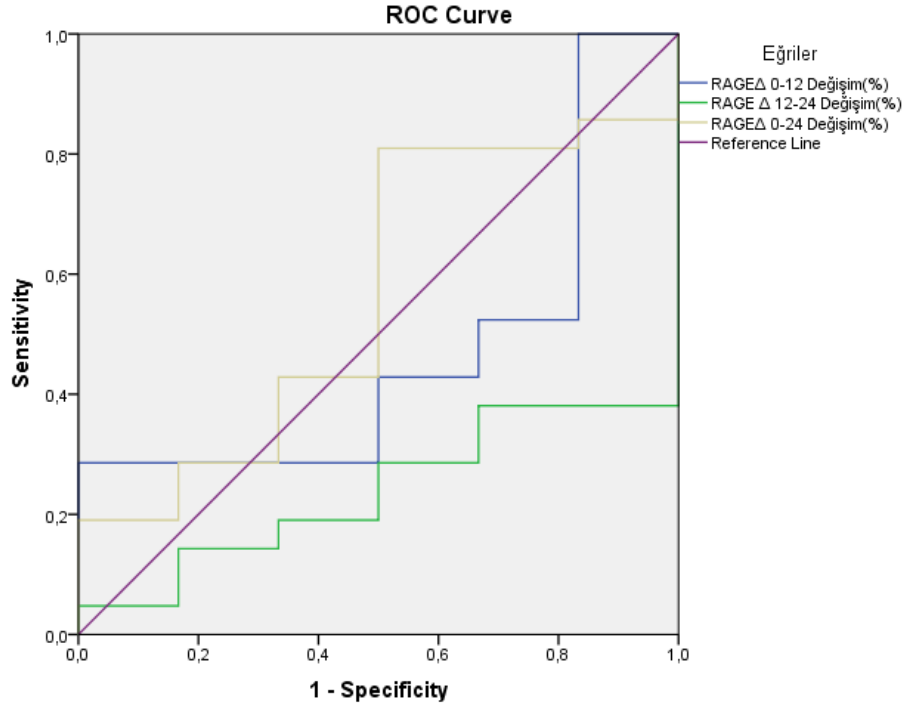
Şekil 26: İlk ve son saat RAGE düzeyleri arasında farka ait ROC Eğrisi ve AUC

Tablo 22: İlk (0.) ve son (24.) saat RAGE düzeyleri arasında farkın (mg/dL) tanısallık değeri ve ROC eğrisi verileri

	Bileşke Yön	Birim	AUC (%95 CI)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
RAGE [24.saat] – [0.saat]	↑	pg/ml	0,898 (0,709-1,000)	25,7	0,004	94,4	83,3

Referans Kategori: Kontrol Grubu. AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

Travma uygulanan denekler, kontrol grubu referans alınarak ROC analizine tabi tutulmuş ve travma grubunun prediksyonu açısından tanısal anlamda anlamlılık değerleri not edilmiştir. Δ 0-12, Δ 12-24 ve Δ 0-24 RAGE değişim yüzdelerinin (%) travma grubunun prediksyonu açısından herhangi bir tanısal değeri görülmemiştir (Tablo 23 ve Şekil 27).



Şekil 27: Laboratuvar parametrelerinin zaman dilimlerindeki yüzdesel değişimlerine yönelik ROC Eğrisi

Tablo 23: Tavşanlarda toraks travmasının prediksyonu için oluşturulmuş ROC eğrisi verileri ve tanısal değerler

TRAVMA GRUBU*			Birim	AUC (%95 CI)	Cut-off (%)	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
	RAGE (pg/ml)	Δ 0-12 saat	%	0,468(0,211- 0,725)	122,74	0,81	44,4	50,0
		Δ 12-24 saat	%	0,238 (0,059 - 0,417)	54,62	0,06	33,3	50,0
		Δ 0-24 saat	%	0,563(0,304- 0,823)	20,37	0,641	55,6	50,0

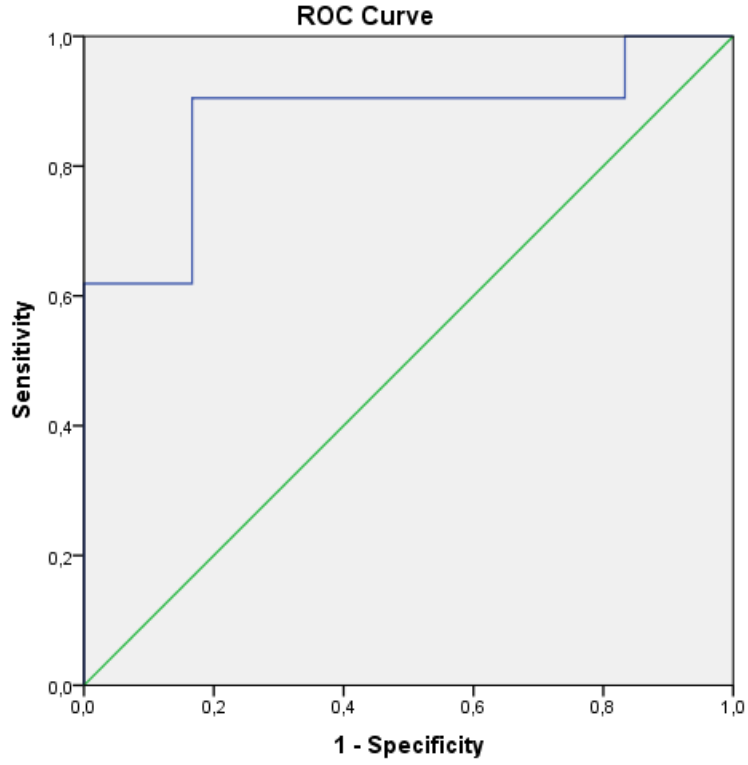
*Düşük, orta ve şiddetli olmak üzere travma enerjisi uygulanan, kontuzyon oluşması öngörülen tüm denek gruplarını ifade etmektedir. Referans Kategori: Kontrol Grubu. AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

Δ 0-12 saat: İlk 12 saatlik dilimdeki değişim (%)

Δ 12-24 saat: Son 12 saatlik dilimdeki değişim (%)

Δ 0-24 saat: 24 saatlik dilimdeki değişim (%)

Kontrol grubu referans alınarak, travma uygulanan denekler için kontuzyon dereceleri ROC analizine tabi tutulmuş ve kontuzyon düzeyinin tanısal değeri araştırılmıştır. Elde edilen istatistiksel sonuçlara göre kontuzyon derecesi tanısal anlamda anlamlı bulunmuştur (p=0,006 AUC=0,87 Sensitivite=%90,5 Spesifite=%83,3). Kontuzyon düzeyi için cut-off değeri 2,05 olarak tespit edilmiştir (Tablo 24, Şekil 28).



Şekil 28: Kontuzyon Derecesine ait ROC Eğrisi ve AUC (Eğri altında kalan alan)

Tablo 24: Tavşanlarda toraks kontuzyonunun predikasyonu için oluşturulmuş ROC eğrisi verileri ve kontuzyon derecesinin tanısal verileri

	AUC (%95 CI)	Cut-off [¥]	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Kontuzyon* Derecesi	0,873 (0,72-1,000)	2,05	0,006	90,5	83,3

*Referans Kategori: Kontrol Grubu. AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

¥ Cut-off değeri predikasyonu için Youden Index J baz alınmıştır.

Kontuzyon düzeyi için elde edilen cut-off değeri (2,05) ve örnek grubu karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda (travma enerjisi almayan) 1 denek cut-off değerinin üzerinde kalmış, 5 denek ise beklenildiği üzere cut-off değerinin altında kalmıştır. Düşük ve orta düzeyde enerji verilen travma grubunda sadece 1'er denek

cut-off değerinin altında kalmış, 6 denek ise beklenildiği üzere cut-off değerinin üzerinde kalmıştır (Tablo 25).

Tablo 25: Kontrol grubu ve travma enerjisi alan hastaların cut-off değerlerine göre kontuzyon varlığı/derecesi dağılımı

	Cut-off değeri altında kalan (n)	Cut-off değeri üstünde kalan (n)
Kontrol Grubu (n=6)	5	1
Düşük (n=7)	1	6
Orta (n=7)	1	6
Yüksek (n=7)	0	7

*Kontuzyon cut-off değeri: 2,05 (Roc analizinden elde edilmiştir.)

8. TARTIŞMA

Acil servise başvurusu olan travma hastalarının ilk değerlendirmesi, tanısı ve tedavisi hayati bir önem taşımaktadır. Dünyada her yıl travma sebebiyle yaklaşık 6 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Tüm yaralanmalar göz önünde bulundurulduğunda, künt toraks yaralanmaları, tüm travmaya bağlı ölümlerin %25'ini oluşturmaktadır(1). ALI ve ARDS, travmatik yaralanmaları olan hastalarda sık görülen komplikasyonlardır(158).

Tüm travmaların %10-15'ini toraks travmaları oluşturmaktadır. Künt gerçekleşen göğüs yaralanmalarının en sık nedeni % 60 - 80 motorlu araçların içinde olduğu kazalardır ve bu araç kazaları, göğüs yaralanmalarına bağlı gerçekleşen ölümlerin %15,5'ine sebep olmaktadır. Toraks travmaları, torakal bölgede basit dermal abrazyonlardan intratorasik organlarda kontüzyona kadar, hayatı tehdit edebilecek multiorgan yaralanmalarına sebep olurlar(159-161).

Künt travmalar da toraks yaralanmaları hızlı deselerasyon, darbe ve basınç mekanizması olmak üzere üç mekanizma ile meydana gelmektedir. Toraks duvarının kompresyon tarzında yaralanmalarının oluşması için uygulanan kuvvetin göğüs kafesinin gücünü aşması gerekmektedir. Kompresyon tarzı yaralanma sonucunda kaburga, sternum veya diğer kemik yapılarda kırıklar oluşabilir ve intratorasik organlar zarar görebilir. Hızlı deselerasyon tarzında yaralanmalarda mekanizma, yumuşak dokuların ve vasküler yapıların gerilme direncinin üzerinde hareketine bağlı olarak dokularda yırtılma ve kopmalara neden olmaktadır. Blast (basınç) tarzı yaralanma yüksek basınç dalgası sebebiyle ölümcül seyreder. Akciğer basınç yaralanmasına sebep olan basınç dalgası, göğüs duvarı ile hava dolu ara yüzey arasında basınç farkı meydana getirir. Daha yüksek basınç farkı ile daha fazla güç akciğerlere iletilmiş olur. Akciğer yaralanma şiddeti hastanın patlama alanına olan uzaklığı arttıkça azalmaktadır. Kapalı bir alanda gerçekleşen patlamalar daha ağır hasara sebep olur. Çünkü hasta aynı basınç ile tekrar maruz kalır. Akciğerin basınç yaralanmalarda karakteristik patoloji ödem, kontüzyon ve alveolar hemorajidir(162).

Kontüzyon sonrası akciğer parankiminin bozulmasına bağlı olarak birden fazla değişiklik gerçekleşir. Bunlar; V/P oranının bozulmasına, hipoventilasyona ve hipoksiye sonuçlanan komplians azalmasına neden olan hemoraji, ödem ve konsolidasyondur. Radyolojik olarak, kontüze alanlarda yaygın infiltrasyon ve yama tarzı konsolidasyon artışı görülür. Akciğer kontüzyonu olan hastaların tedavisinde hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına bağlı olmakla birlikte ön planda solunumsal desteği içermektedir. Akciğer kontüzyonunda radyolojik bulgular uygun tedavi ile birkaç gün (48 - 72 saat) içinde remisyon başlar. 1-2 hafta sonrasında tamamen düzelir(58, 160).

Bir hafta içerisinde düzelle/gerileme, remisyon göstermeyen akciğer kontüzyonu dikkatle incelenmeli ve eşlik eden başka sebeplerin olabileceği akla getirilmelidir (Enfeksiyon, laserasyon, ARDS, atelektazi,vs). Akciğer kontüzyonu yüksek mortaliye sebep olduğu için ciddiye alınması gereken bir travma ve yaralanmadır. İzole torakal yaralanmaların %17'inde ARDS/ALI gelişebilmektedir. Bu grupta ölüm oranı yaklaşık %11 kadardır. Diğer sistem yaralanmalarının eşlik ettiği durumlarda ARDS/ALI oranı %78'e ve ölüm oranı %25'e kadar yükselmektedir(25).

Eren ve ark yaptıkları çalışmada künt olarak gerçekleşen travmalardan kaynaklanan ölümlerin yaklaşık dörtte biri künt toraks yaralanmalarından kaynaklanırken, künt travma kaynaklı yaralanmaların yarısında, toraks travması hastanın kliniğini ağırlaştırıcı bir rol oynamaktadır(11). Acosta ve ark. yaptığı çalışmada tüm toraks travmalı hastalarda mortalite oranı %10 seviyelerinde bulunmuş(12). Glinz ve ark. toraks yaralanması bulunan hastalarda çoğu zaman konservatif tedavi yaklaşımı yeterli olduğunu belirtmiştir. İzole toraks travmalı hastalarda hastane içi ölümler %4-8 arasında iken, ikinci bir sistemin etkilendiği durumlarda ölüm oranı %13-15'e, multisistemik yaralanmalarda ise %30-35'lere kadar artırabildiğini ifade edilmiş(13).

Gelişmiş glikasyon son ürünlerinin çözünür reseptörü (RAGE), reseptörün bölünmüş formu, tip I alveolar hücre hasarının biyolojik belirteci olarak önerilmiştir. Akut Akciğer Hasarı bulunan hastalardan alınan numunelerde, sağlıklı ve

hidrostatik ödemli bireylerle karşılaştırıldığında plazma RAGE konsantrasyonları yükselmiştir(110).

RAGE aktivasyonunun Akut akciğer hasarında alveolar inflamasyona katkısı iyi anlaşılmamıştır. Son veriler, lipopolisakkaritin neden olduğu akciğer hasarının bir fare modelinde, ekzojen çözünür RAGE'nin, belki de bir tuzak reseptör olarak hareket ederek inflamatuvar yanıtı azaltabileceğini göstermektedir. Bu bakış açısıyla, bir doku kompartmanında artan çözünür RAGE, parankimal akciğer hasarının bir sonucu olmaktan çıkıp, bir anti-inflamatuvar yanıtı yansıtabilir. Bu, yüksek bir çözünür RAGE seviyesinin, Akut akciğer hasarında olumlu bir sonucu öngöreceğini düşündürür(130)

Çalışmamızda tavşanlarda hafif, orta ve ağır şiddette künt toraks travması oluşturarak akciğerlerde oluşan hasarı belirlemek üzere serum RAGE düzeylerini ölçmek ve bu belirtecin tanısal değerini literatür eşliğinde araştırmak amaçlanmıştır. Tavşanlarda akciğer hasar derecesini ve doğal pulmoner inflamasyon yanıtını incelemek için yakın zamanda geliştirilmiş olan travma modeli kullanılmıştır. Bu model künt toraks travma sonrası akciğer hasarı ile klinik olarak benzemektedir.

Brijesh V. Patel ve ark. toplamda 68 erkek fare üzerinde yaptıkları çalışmada asit aspirasyonu ile indüklenen ALI'nin akut bir sonucu olarak hayvanların önemli solunum sıkıntısı 10 gün boyunca izlendi. Deney sonuna bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısındaki protein seviyeleri ölçüldü. Gelişmiş glikasyon son ürünleri (RAGE) için çözünür reseptör, ELISA kitleri (R&D Systems, Abingdon, UK) kullanılarak belirlendi. Bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALS) hücre sayıları, sitospin (Shandon, Runcorn, UK) ile hazırlanan DiffQuik lekeli numuneler üzerinde gerçekleştirilen diferansiyel sitoloji ile bir hemositometre kullanılarak elde edildi. BALS RAGE seviyeleri de 1. günde önemli ölçüde yukarı regüle edildi, bu da daha sonra azaldı ve 3. günde taban çizgisine yakındı. BALS çözünür RAGE seviyelerinin PaO₂ ile ters orantılı olduğu bulundu(163).

Çalışmamızda tavşanlarda hafif, orta ve ağır şiddette künt toraks travması oluşturarak oluşturulmuştu. Travma enerjisi uygulanan denekler düşük enerjili travma (3,31 joule) , orta enerjili travma (3,31 joule) ve yüksek enerjili travma (3,31 joule)

enerji uygulanmak üzere 3 gruba ayrılmış ve her grubun kendi içindeki 0, 12 ve 24. saat RAGE değerleri ayrı ayrı analiz edilmiştir. Labaratuar kan örnekleme alındı. Başka bir vücut sıvısında RAGE çalışılmadı. Çalışmamızda ayrıca kan gazı çalışılmaması ile PaO2 ile ilişkisi bakılamamıştır.

Çalışmamızda akciğer doku örneklerinin makroskopik incelenmesi yapıldıktan sonra immunohistopatolojik inceleme için akciğer dokusunun bir kısmı disseke edildi. Disseke edilen dokular, Tunel ile protokole uygun olarak işaretlendi. Görüntüler flurescent mikroskopta uygun filtreler ile (TUNEL kit için DAPI için) incelendi. Rastgele 6 alanın dijital olarak görüntüleri alınarak kaydedildi. TUNEL ile işaretlenmiş hücreler ve DAPI ile işaretlenmiş nükleuslar sayıldı ve Apoptotik İndeks; $[(\text{TUNEL pozitif hücre sayısı} / \text{DAPI pozitif çekirdek}) \times 100]$ kullanıldı. Elde edilen bulgulara göre Kontüzyon düzeyi için cut-off değeri 2,05 olarak tespit edilmiştir ve uygulanan travma enerjisi ile korele şekilde kontüzyon derecesi artmış olarak bulundu. Farklı düzeylerde enerji uygulanan travma modelinde Akut Akciğer Hasarı oluşum derecesini belirleyebileceğini göstermiştir. Modelin genel sınıflandırma kabiliyeti ise %70,8 olarak not edilmiştir. Modelin travma grubunun prediksyonu açısından anlamlı olduğu ve tanısal değerinin olduğu görülmüştür. Modelin geliştirilmesi sınıflandırabilme kabiliyetini artıracaktır.

ALI'nin hayvan modellerinde birden fazla potansiyel moleküler hedef tanımlanmış ve etkili olduğu gösterilmiştir. Hiçbiri henüz ALI ve ARDS'li hastalar için klinik faydaya çevrilmemiştir. Gerçekten de, son incelemeler, ALI ve ARDS'yi en uygun şekilde modellemek için gereken özellikleri vurgulamıştır ve mevcut hiçbir hayvan modeli tekrarlamamaktadır(164-166). Bu çalışmada, klinik ALI/ARDS'nin ana patofizyolojik özelliklerinin büyük çoğunluğunun yeniden üretilmesi açısından ileriye doğru önemli bir adım olduğuna inandığımız, iki taraflı künt toraks travması modeli ve 3 farklı enerji düzeyi ile indüklenen bir ALI tavşan modelini tanımlıyoruz. Çalışmanın sadece travma vakalarını içermemesi inflamatuvar süreci etkileyecek başka patolojileri de bulundurması çalışmayı kısıtlandırmaktadır. Bizim çalışmamızda sürecin kısa olması ve denek sayısının az olması çalışmamızın kısıtlamalarındandır.

Fukunaga ve ark. yaptıkları çalışmada Siklooksijenaz 2 (COX-2) ve Akut Akciğer Hasarının Çözümünde oynadığı rolü inceleyen araştırmalarında akciğerlere asit verilmesi

ile ALI oluşumu tercih ettiler. Asiti sadece sol akciğere damlatıldı çünkü yaptıkları ön deneylerde her iki akciğere verilen hasar yüksek bir ölüm oranıyla ilişkilendirildi(167). Amigoni ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada Akut Akciğer Hasarı asit aspirasyonu ile sağlandı. Ayrıca fareler entübe edildi ve mekanik olarak havalandırıldı(168).

Çalışmamızda sıklıkla tercih edilen fareden ziyade 27 tavşan ile deney gerçekleştirilmiştir. Deneyde kullanılan Modifiye bilateral künt toraks travması modeli ile düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 farklı enerji düzeyi ile çalışılmıştır. Travma modeli tavşan deneyi için tasarlandı. Kullandığımız bu model ile %83,3 gibi yüksek bir oranda travma oluşturmayı başardık. Böylece travma modelinin yapılan istatistikler doğrultusunda sınıflandırılabilirlik ve tanısal değerlendirmede başarılı sonuçlar elde ettik. Travma uygulanan bazı deneklerde kontüzyon bulgusuna saptanmaması modelin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Uchida ve ark. yaptıkları Sıçanlar üzerinde akciğer hasarı çalışmalarında, RAGE için BAL ve serumda bakıldı. BAL'daki yüksek RAGE seviyeleri, deneysel olarak indüklenen akciğer hasarının ciddiyeti ile iyi korelasyon gösterdi. İnsan çalışmalarında, pulmoner ödem sıvısındaki RAGE seviyesi, plazma seviyesinden önemli ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.0001$). ALI'li hastaların pulmoner ödem sıvısındaki RAGE seviyeleri, hidrostatik pulmoner ödemli hastaların seviyelerinden daha yüksekti ($p < 0.05$) ve ALI'li hastalarda plazma RAGE seviyesi, sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$)(169).

Çalışmamızda travma uygulanan ve uygulanmayan (kontrol) gruplar olmak üzere iki temel grup ayırdık ve farklı saat aralıklarında serum RAGE örneklemeleri yaptık. 24. saat RAGE düzeyinin anlamlı tanısal değere sahip olduğu sonucunu elde ettik. Ancak çalışmamızda 24 saatlik süreci içermesinden dolayı torasik travmalı hastalarda biyobelirteçlerin mortaliteyi tahmin etmedeki rolünü belirlemek için daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fremont ve ark. yaptıkları çalışmada öncelikli amacı, akut akciğer hasarının tanı ve teşhisine yardımcı olabilecek bir biyobelirteç geliştirmek ve test etmek, böylece erken ve uygun tedaviyi kolaylaştırmaktı. ALI ve ARDS'nin gelişiminde rol oynayan

çeşitli biyolojik yollar bulunmaktadır(170, 171). Travma ile ilişkili ALI ve ARDS, sepsis veya pnömoni, pankreatit veya aspirasyon gibi diğer klinik risk faktörleri ile ilişkili ALI ve ARDS'den daha düşük bir ölüm oranına sahiptir. Bu da muhtemelen farklı bir mekanizma veya patolojik temel ile oluşturabileceğini düşündürür(158, 170, 172-176). Bu biyolojik yollar göz önüne alındığında inflamasyon, akciğer epitelyal ve endotel hasarı, fibrozis ve düzensiz pıhtılaşma ve fibrinolizi yansıtan çoklu biyobelirteçlerden oluşan bir panelin ALI ve ARDS tanısı için herhangi bir tek biyobelirteçten daha iyi duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olacağını varsaydılar. Haziran 2002'den Mayıs 2006 arasında travma yoğun bakım ünitelerine kabul edilen 1020 kritik yaralı hastadan oluşan ileriye dönük olarak toplanmış bir veri tabanını kullandılar. İleri glikasyon sonu için reseptör dahil olmak üzere ticari olarak temin edilebilen tek katlı ELISA kitleri kullanılarak ölçümler yapıldı (RAGE) (Ar-Ge Sistemleri, Minneapolis MN)(177).

Çalışmamızda Kontrol grubunun 0, 12 ve 24. saat RAGE parametresinin 24 saatlik değişim seyri, RAGE laboratuvar değerinin sirkadiyen ritm gösterebileceğini düşündürmektedir. Sirkadiyen ritm gösterebileceği düşünülen RAGE (pg/ml) parametresinin son (24.saat) ve başlangıç (0.saat) değerleri arasındaki farkın tanısal anlamda anlamlı olduğu görülmüştür. Fakat sirkadiyen ritm gösterdiğini söylemek 24 saat süren çalışmamız için yetersidir. Çalışmanın süresini ve örneklem sayısının artırılması konuyu aydınlatmaya fayda sağlayacaktır. Sirkadiyen ritm gösterebileceğini düşündüğümüz RAGE salınım mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamadığından RAGE'nin travmaya sekonder Akut Akciğer Hasarına bağlı pik değerine kaçınıcı saatte ulaştığı da bilinmemektedir. Durumun aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fremont ve ark. yaptıkları bu çalışmada ALI ve ARDS ile yüksek düzeyde ilişkili olan biyobelirteçlerin çoğu daha önce önerilen CC16, RAGE, PCPIII, Ang2 ve BNP idi. RAGE'nin tanısal değeri özellikle ilgi çekici olarak bulundu ve alveolar epitel hasarının travma ile ilişkili ALI ve ARDS'deki kritik rolünün biyokimyasal doğrulamasını sağladı, bu kavram daha önceki birkaç çalışmada önerilmiştir(178-184). İlk olarak Bachofen ve Weibel tarafından patolojik örneklerde vurgulanmıştır(180). RAGE birkaç organda eksprese edilmesine rağmen, RAGE en yüksek oranda akciğerde eksprese edilir, burada esas olarak tip 1 hücrelerin bazal

membranına lokalize bir alveolar tip-1 epitel hücresi ile ilişkili proteindir. RAGE, gelişmiş glikasyon son ürünlerini, amiloid beta-peptidi, s100 proteinlerini ve yüksek mobiliteli grup kutusu-1'i bağlayan çok ligand bağlayıcı bir reseptördür. RAGE-ligand etkileşimi, hücre içi sinyalleşme ve NF-kB aktivasyonu ile sonuçlanır(169). RAGE, alveolar epitel hasarının bir belirteci olduğundan, plazmaya salınması, travmaya bağlı ALI ve ARDS'de erken hasarın önemli bir mekanizması olarak akciğer epitelinde hasar anlamına gelir. Alveolar epitel hasarı, hem deneysel hem de klinik çalışmalarda bozulmuş alveolar sıvı klirensi ile ilişkilidir(184, 185). Deneysel modellerde, hemorajik şokun neden olduğu akut akciğer hasarı, bozulmuş alveolar sıvı klirensine neden olur(186-188). Bu nedenle, travmaya bağlı ALI ve ARDS'deki alveolar ödem, kısmen epitel hasarından sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm örneklem grubu düşük, orta, yüksek enerji düzeyi ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayırdık. Yaptığımız incelemede 24. saat RAGE (pg/ml) düzeyleri ortalamalarında gruplar arası anlamlı farklılık oluşturmamıştır. Alınan sonuçlar doğrultusunda toraks travması sonucunda ALI/ARDS gelişimini ayırt etmede tek bir parametreden ziyade bir biyobelirteç panelinin kullanılmasının prognoz ve mortaliye tayininde daha potansiyel yarar oluşturacağını düşündürmektedir. Ayrıca örneklemelerin serum düzeyinde bakılmasından dolayı bazı sonuçlarda tanısız olarak anlamsız sonuçlar elde edilmiş olabilir. 0, 12 ve 24. saat serum RAGE düzeylerini incelemeyi amaçladığımız için örneklemelerin sadece serum düzeyinde bakılması planladı. Akciğer dokusu üzerinde bakılması durumunda daha anlamlı sonuçlar elde edilmesi olası olabilir.

Fremont ve ark. 192 travma hastası ile yapmış olduğu çalışmada RAGE'nin de içinde olduğu yedi biyobelirteç (RAGE, PCPİİİ, BNP, ANG2, IL10, TNF- α ve IL8) modeli ile travma kaynaklı ALI'li hastaları ALI'siz travma hastalarından ayırt etmede yüksek tanısız doğruluğa sahip olduğu gösterilmiş. Ancak yalnızca ilk üç biyobelirteç (RAGE, PCPİİİ, BNP) içeren indirgenmiş bir model, neredeyse tam model kadar iyi performans göstermiş. Prospektif olarak doğrulanırsa, bu biyobelirteç panelinin kullanımı ALI ve ARDS'nin klinik tanısını kolaylaştırabilir(177).

Çalışmamızda tüm örneklem grubu düşük, orta, yüksek enerji düzeyi ve kontrol grubu olmak üzere dört gruba ayırdık. Bu çalışmada travma uygulanan

denekler, kontrol grubu referans alındığında 0. saat ve 12. Saat RAGE değerleri (pg/ml) tanısıl anlamda anlamlılık oluşturmadığı izlendi. Yeterli sensivite ve spesifite düzeyleri görölmemiştir. Düşük enerji grubunun 12. Saat RAGE (pg/ml) ortalaması anlamlı olarak en yüksek görölümüştür. Daha öncede yapılan çalışmalarda olduğu gibi akut akciğer hasarı olan hastalarda RAGE'nin yükseldiğini gördük. Ancak travma şiddeti ile yükselen RAGE seviyesinin tam ilişkisi ve pik zamanı nedir sorularının cevabını alabilmek için daha uzun seyirli çalışmalara ve denek sayısını artırmaya ihtiyaç olabilir.

Calfee ve ark. tarafından daha önce yapılan iki insan çalışması, normal kontrollere göre veya daha az şiddetli akut akciğer hasarı olan hastalara kıyasla, akut akciğer hasarı olan hastalarda RAGE'nin yükseldiğini bulmuştur(181).

Messer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sol akciğerleri parafine gömdüler. Dokuyu boyamak için aynı yerden 1 mikronluk kesitler kesildi. TUNEL (Terminal Deoksinükleotid Transferaz dUTP Nick Son Etiketleme) ve Hematoksilin - Eozin (H&E) boyaması kullandılar(189).

Kwon ve arkadaşları akciğer parankiminin ultrastrüktürel özelliklerini ve akciğer parankim hücrelerinin apoptoz ekspresyonunu TUNEL tekniğı ile incelediler. Erkek Sprague-Dawley sıçanları (n=30) her iki akciğere kadmiyum (2.5 mg/kg) intratrakeal olarak enjekte edildi. Kadmiyum enjeksiyonunun ardından 1, 3, 7 ve 10. günlerde akciğer parankimi elektron ve ışık mikroskopik özellikleri incelendi. Işık ve elektron mikroskopik TUNEL boyaları için numune hazırlıkları yapıldı. Işık mikroskopik TUNEL boyaması, alveolar hücrelerin apoptozunun en belirgin olduğunu 1. günde gösterdi ve ardından apoptoz sayısı 3, 7 ve 10. Günlerde belirgin şekilde azaldı. Elektron mikroskopik TUNEL boyaması, elektron yoğun homojen nükleer ekspresyon ve çekirdeğin dışına çıkıntı yapan intra-nükleer kabarcıkların oluşumunu gösterdi. Elektron mikroskopik TUNEL boyamasında şüpheli apoptotik hücrelerin tanımlanmasını ve apoptotik çekirdeklerin çeşitli morfolojik ekspresyonlarının incelenmesine imkân sağladı(190).

Bir çalışmada altmış dört Wistar sıçanı sekiz deney grubuna eşit olarak randomize edildi. Dört set patlama dalgası yaralanmasına maruz bırakıldı. Travmayı takiben 6, 24, 48, 72 saat sonra sakrifiye edildi. Diğer dört grup kontrol görevi gördü. Akciğer ve karaciğer numuneleri boyandı. Miyeloperaksidaz (MPO), TUNEL (Terminal Deoksinükleotid Transferaz dUTP Nick Son Etiketleme) ve Hematoksilen - Eozin (H&E) boyaması ile incelendi(191).

Nötrofiller kısa ömürlü hücreler olduğundan ve apoptozdan öldüklerinden, dokudaki apoptotik hücre ölümünü değerlendirmede zorlaştırıcı bir faktör olabilirler(153). Bu potansiyel zorlaştırıcı faktöre rağmen, farklı travmatik hakaretleri takiben programlanmış hücre ölümüne odaklanan çoğu çalışma, ilgili bölgedeki nötrofil birikimini belirlemedi(154-156).

Çalışmamızda tüm gruplar 24 saatlik deney süresi tamamlandıktan sonra sakrifiye edilmiş ve akciğerlerinden patolojik inceleme için doku örneği alınmıştır. Bizim çalışmamızda histopatolojik değerlendirmemiz sonucunda orta ve ağır şiddette travma grubunda makroskopik görünüm olarak hemotoraks ve parankimde kontüzyon alanları izlenmiştir. Orta ve ağır şiddette travma grubunda hematoma varlığı, ödem bulguları diğer gruplara nazaran belirgin olarak artış göstermiştir. İncelenen bütün preparatlarda hafif şiddette travma grubundan ağır şiddette travma grubuna gittikçe patolojik bulguların arttığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda TUNEL ile boyanan preparatlarda travma uygulanan grup, travma uygulanmayan kontrol grubuna göre apoptotik hücre sayısının arttığı gözlemlendiği gibi TUNEL ile boyanan preparatlarda hafif şiddette travma grubundan ağır şiddette travma grubuna gittikçe apoptotik hücre sayısının arttığı bulunmuştur. İncelenen ilgili bölgedeki doku kesitlerinde nötrofil birikimi belirlenmedi.

Kaya ve ark. 2011 yılında yayınlanan çalışmasında tavşanlarda deneysel iki taraflı yeni künt göğüs travması modeli ve akciğere etkilerini çalışmışlardır. Pulmoner bakımdan PO₂, SO₂ düşerken CO₂ düzeyinde artış görüldü. Histolojik değerlendirmede pulmoner kontüzyon izlendi(192). Çalışmamızda kullanılan bilateral künt toraks travması modeli benzer çalışma mekanizmasına sahip olup bu model üzerinden geliştirilmiştir.

Kara ve ark. yaptıkları ALI oluşum mekanizmaları açısından farklı bir yol izleyerek çalışmada tavşanlarda deneysel duman inhalasyonuna bağlı Akut Akciğer Hasarında (ALI) ve Dimetiltioüre (DMTU) tedavisinin akciğer dokusu üzerindeki etkilerini araştıran bir deney yaptılar(193). zdi ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada deneysel bilateral künt toraks travması modeliyle oluşturulan akut akciğer hasarında N-nitro L-arjinin metil ester (L-Name) tedavisinin, arteriyel kan gazları, kan biyokimyası ve akciğer dokusu üzerine olan etkilerinin belirleyen bir çalışma yaptılar(194).

Çalışmamızda daha önce 2008 yılında zdi ve ark. tarafından deneysel çalışmalarında kullandığı bilateral künt toraks travması modeli değiştirilebilir ağırlık özelliği kazandırıldı ve geliştirildi. Kontrol grubu referans alınarak, travma uygulanan denekler için kontüzyon dereceleri incelendi ve uygulanan travma enerjisi ile krele şekilde kontüzyon derecesi artmış bulundu. Akut Akciğer Hasarı oluşum derecesi belirlemede katkısı incelenen modifiye bilateral künt toraks travması modeli ile rahatlıkla belirlenmiştir.

9. KISITLILIKLAR

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Akut şekilde yaralanmış akciğerin hava boşluklarına RAGE'nin salındığı mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. RAGE aktivasyonunun, özellikle ligandı yüksek mobilite grubu kutu proteini-1 ile ilişkili olarak, inflamatuvar akciğer hasarı ile ilişkisi, daha fazla çalışmayı hak ediyor. Bu çalışma, normal gönüllülerden ve hidrostatik ve akciğer hasarı ödemi olan hastalardan alınan insan örneklerini içerse de, özellikle akciğer hasarının nedeninin (örn. aspirasyon, pnömoni, veya sepsis) RAGE düzeylerini etkiler ve RAGE düzeylerinin akciğer hasarının fizyolojik şiddeti ve klinik sonuçlarla ilişkili olup olmadığını belirler, şiddetli hidrostatik ve akciğer hasarı ödemi olan hastalarda plazma RAGE seviyeleri bir miktar örtüşme gösterdiğinden, RAGE'nin plazma seviyelerinin bu amaç için yararlı olduğu açık değildir.

Çalışmanın sadece travma vakalarını içermemesi inflamatuvar süreci etkileyecek başka patolojileri de bulundurması çalışmayı kısıtlandırmaktadır. Bizim çalışmamızda sürecin kısa olması ve denek sayısının az olması çalışmamızın kısıtlamalarındandır.

Çalışmamızda denekleri solunumsal parametrelerin tam değerlendirilmemesi, laktik asidoz ve metabolik değerlerin değerlendirilebilmesi açısından kan gazı alınmaması bir başka kısıtlılık olmuştur.

Özetle, bu çalışmanın sonuçları, RAGE'nin deneysel olarak indüklenen alveolar epitelyal tip I hücre hasarının biyolojik bir belirteci olarak faydalı olabileceğini göstermektedir. Hastalarda, plazma, BAL ve pulmoner ödem sıvısı örneklerinde RAGE tek bir çözünür izoform olarak saptandı. İnsan numunelerinde, RAGE'nin miktar tayini bir ELISA ile gerçekleştirilebilir. İnsanlar, sıçanlar ve fareler dahil olmak üzere birçok türde bir RAGE homologu tanımlandığından, RAGE hayvanlar ve insanlar arasındaki transkripsiyon çalışmalarını kolaylaştırabilir. RAGE ölçümü, alveolar tip I epitel hücrelerine verilen hasar ile ALI ve diğer akut ve kronik akciğer hastalıklarının patofizyolojisi arasındaki ilişki hakkında daha fazla araştırma yapılmasını teşvik edebilir.

10. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu veriler sonucunda RAGE, travmatik toraks yaralanması ile oluşan akut akciğer hasarında bir biyokimyasal belirteç olabilir. Küçük bir denek grubu ile gerçekleştirilen bu çalışmaya göre kesin bir sonuç vermek zordur. Bu konu ile ilgili büyük hasta grupları ve denekler ile yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar yararlı olacaktır. Akut akciğer hasarında RAGE hızlı, basit, noninvaziv bir biyokimyasal parametre olup tanısal bir belirteç olması için çalışma sayısının artması gerekmektedir.



11. KAYNAKLAR

1. Wang, Y.L. ve D. Jones, Pulmonary Trauma, in Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide, Editörler J.E. Tintinalli, O.J. Ma, D.M. Yealy, G.D. Meckler, J.S. Stapczynski, D.M. Cline ve ark. 2019, Mc Graw Hill. ss. 1729-1742.
2. Demetriades, D., et al., Trauma deaths in a mature urban trauma system: is "trimodal" distribution a valid concept. J Am Coll Surg, 2005. 201(3): p. 343-8.
3. Demetriades, D., et al., Trauma fatalities: time and location of hospital deaths. J Am Coll Surg, 2004. 198(1): p. 20-6.
4. Schellenberg, M. and K. Inaba, Critical Decisions in the Management of Thoracic Trauma. Emerg Med Clin North Am, 2018. 36(1): p. 135-147.
5. 2018 ATLS Committee. Advanced Trauma Life Support® Student Course Manual. 10 th Edition. Chicago: American College of Surgeons, 2018. 4:62-81.
6. Lilliston BA. Psychosocial responses to traumatic physical disability. Soc Work Health Care 1958; 10: 1-13.
7. O'Donnell ML, Alkemade N, Creamer M, McFarlane AC, Silove D, Bryant RA et al. A longitudinal study of adjustment disorder after trauma exposure. Am J Psychiatry 2016; 173: 1231-8.
8. Reed GM, Mendonca Correia J, Esparza P, Saxena S, Maj M. The WPA-WHO global survey of psychiatrists attitudes towards mental disorders classification. World Psychiatry 2011; 10: 118-31.
9. Demirkaya A, Kaynak K. Toraks Travmaları. Hancı M, Uzan M. (edi), Travmatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2014: 403-419.
10. Karakuş A, Güngör A, Damgacı K ve ark. Komplikasyonsuz Toraks İçi Yabancı Cisim (Mermi Çekirdeği): Olgu Sunumu. Akademik Acil Tıp Dergisi, JAEM 2011: 138-40.
11. Eren MN, Balcı AE. Toraks travmaları. Ökten İ, Güngör A. (edi), Göğüs Cerrahisi. Sim Matbaacılık, Ankara; 2003: 661-88.
12. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg. 1998; 186(5): 528-533.
13. Glinz W. Causes of early death in thoracic trauma. In: Webb WR, Besson A, (eds), Thoracic surgery: surgical management of chest injuries. International trends in general thoracic surgery. (3th ed) Mosby Year Book, St. Louis 1991: 26-9.
14. Ertekin C. Travmalı hastaya ilk yaklaşım. Ulus Travma Derg. 1995; 1: 117-25.
15. Tarantino DP, Bernhard WN. Anesthesia considerations in thoracic trauma. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1992; 4(3): 187- 194.
16. Lefering R. Trauma score systems for quality assessment. Eur J Trauma 2002; 28: 52-63.
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 ed) Lippincott -Raven, Philadelphia 1997: 267-421.
18. Hood RM: Trauma to the Chest in Surgery of the Chest. In: Sabiston DC, Spencer FC. (eds),(4th ed). WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto 1990: 383-417.
19. Burch JM, Franciosa RJ, Moore EE. Trauma. In: Schwartz SI (ed), Principles of Surgery. (7th ed) McGraw -Hill Education, Singapore 1999:155-222.
20. Clark DE, Ryan LM. Concurrent prediction of hospital mortality and length of stay from risk factors on admission. Health Serv Res. 2002; 37(3): 631-45.
21. Işıtmangil T. Balkanlı K. Pnömotoraks ve Cerrahi Tedavisi. Yüksel M, Kalaycı G. (edi). Göğüs Cerrahisi; Bilmedya Grup, İstanbul 2001: 411-45.
22. Rixen D, Raum M, Bouillon B, et al. Base deficit development and its prognostic significance in post trauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für unfallchirurgie. Shock 2001; 15(2): 83-9.

23. Mattox KL, Wall M. Thoracic Trauma. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL (eds), Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery (6th ed) Simon and Schuster Co. 1996: 91-115.
24. Taviloğlu K. Travmaya genel yaklaşım. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C, Mercan S, Özmen V, Sökücü N. (edi), Genel Cerrahi. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002: 297-3.
25. Soybir GR. Travma Epidemiyolojisi. In: Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R, Kurtoğlu M (eds). Travma, 2005. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. 26-31.
26. Eren MN, Balcı AE. Toraks travmaları. In: Eren MN (eds). Göğüs Cerrahisi. 1. baskı. Ankara: Sim matbaacılık Ltd ti 2003:661-687.
27. LoCicero J 3rd, Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. Surg Clin North Am. 1989; 69(1): 15-19.
28. Başoğlu A, Akdağ AO, Çelik B, ve ark. Thoracic trauma: an analysis of 521 patients. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2004; 10(1): 42-6.
29. Regel G, Lobenhoffer P, Grotz M, et al. Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3406 cases treated between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. J Trauma 1995; 38(1): 70-78.
30. Mattox KL, Wall MJ. Newer diagnostic measures and emergency management. Chest Surg Clin N Am. 1997; 7(2): 213-26.
31. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, et al. The Major Trauma Outcome Study: establishing national norms for trauma care. J trauma 1990; 30(11): 1356-65.
32. Altunkaya A, Aktunç E, Kutluk AC, ve ark. Göğüs travmalı 282 olgunun analizi. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 15(2); 127-132.
33. Chen JD, Shanmuganathan K, Mirvis SE, et al. Using CT to diagnose tracheal rupture. AJR Am J Roentgenol. 2001; 176(5): 1273-80.
34. Krantz BE, Subcommittee on trauma. Advanced trauma life support program for doctors (6th ed), American College of Surgeons, Chicago 1997.
35. Deslauriers J, Mehran R. Chest Trauma. In: Deslauriers J, Mehran R. (eds), Handbook of perioperative care in general thoracic surgery. (1st ed) Mosby, Philadelphia: Pennsylvania; 2005: 553-98.
36. Türk F, Özcan V, Yuncu G ve ark. Künt göğüs travması sonrası masif hemotoraksa neden olan izole sağ aurikula yırtığı. Türk Göğüs Kalp Damar 2014;22(2); 410-13.
37. Philips DL. Adult Respiratory Distress Syndrome acute respiratory failure. In: Sabiston David C, Spencer Frank C (eds), Gibbon's Surgery of the chest. (4th ed) WB Saunders Co. 1990; 2: 53-66.
38. Tırnaksız B, Kaynak K, Çakan A. Travma ve Resüsitasyon kursu, Toraks Travmaları. 2006; 95-97.
39. Huller T, Bazini Y. Blast Injuries Of The Chest And Abdomen. Arch Surg. 1970 Jan;100(1):24-30.
40. Eichelberger MR, Randolph JG. Thoracic trauma in children. Surg Clin North Am. 2001;61:1181.
41. Nakayama DK, Ramenofsky ML, Rowe MI. Chest trauma in childhood. Ann Surg. 1989;210:770-5.
42. McCord JM. Oxygen-derived radicals. A link between reperfusion injury and inflammation. Federation Proc. 1987;46:2402-6.
43. Hunt P, Owens A, Greaves I. Emergency thoracotomy in thoracic trauma a review. Pages 1-19.
44. Stephen M. Cohn, Joseph J., Dubose. Pulmonary Contusion: An Update On Recent Advances In Clinical Management. World J Surg (2010) 34:1959-1970.
45. Daniel H. Seitz, Mario Perl, Stefanie Mangold, Anne Neddermann, Sonja T. Braumüller, Shaoxia Zhou, Max G. Bachem, Markus S. Huber-Lang, And Markus W. Knoferl.

Pulmonary Contusion Induces Alveolar Type 2 Epithelial Cell Apoptosis: Role Of Alveolar Macrophages And Neutrophils. *Shock*, 2008 Vol. 30, No. 5, Pp. 537-544.

46. J. Jason Hoth, Md, R. S. Martin, Md, Barbara K. Yoza, Phd, Jonathan D. Wells, Bs, J. W. Meredith, Md, And Charles E. Mccall, Md. Pulmonary Contusion Primes Systemic Innate Immunity Responses. *J Trauma*. 2009;67: 14–22.

47. 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.

48. Schild HH, Strunk H, Weber W, Stoerkel S, Doll G, Hein K, et al. Pulmonary contusion: CT vs plain radiograms. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13:417-20.

49. Judith E. Tintinalli. *Emergency Medicine*. Six edition. The Mc Graw-Hill Companies, Inc. USA 2004, pp. 1595-1613.

50. 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.

51. Goodman LR. Chest trauma. In: Putman CE, Ravin CE, eds. *Textbook of Diagnostic Imaging*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:591-9.

52. İpekçi F. Travma hastasına genel yaklaşım. Ertekin C, Taviloğlu K, Güloğlu R. (edi) *Travma*. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul 2005: 121-81.

53. Stewart, R.M. ve M.F. Rotondo, *ATLS Advanced Trauma Life Support Student Course Manual*. Tenth ed. Vol. thoracic trauma. 2018. ss. 62-82.

54. Kohn MA, Hammel JM, Bretz SW, et al. Trauma team activation criteria as predictors of patient disposition from the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2004; 11(1): 1-9.

55. Hansbrough JF, Wikström T, Braide M et al. Neutrophil activation and tissue neutrophil sequestration in a rat model of thermal injury. *J Surg Res* 1996;61:17.

56. Morales D, Madigan J, Cullinane S, Chen J, Heath M, Oz M, Oliver JA, Landry DW: Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation*. 1999. 20;100(3):226-9, .

57. Hoth JJ, Stitzel JD, Gayzik FS, Brownlee NA, Miller PR, Yoza BK, McCall CE, Meredith JW, Payne RM. The pathogenesis of pulmonary contusion: an open chest model in the rat. *J Trauma*. 2006. 61(1):32-44.

58. Altınok T. Akciğer Yaralanmaları. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010;1(1): 55-59.

59. Mostay GJ, Alho AV, Schultz LS, Dietzman RH, Lillehei RC. Pulmonar capillary permeability in the posttraumatic pulmonary insufficiency syndrome. Comparison of isogravimetric capillary pressures. *Ann Surg*. 1971; 173:244-50.

60. Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L. Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Applied Phys*. 1979; 47:718-28.

61. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ: Clinical predictors of the ARDS. *Am J Surg*.1982; 144:24.

62. Strohmaier W, Trupka A, Pfeiler C. Bilateral lavage with diluted surfactan improves lung function after unilateral lung contusion in pigs. *Crit Care Med*;2005. 33:2286–93.

63. Uzun O, Unal S. Güncel bilgiler ışığında Enfeksiyon hastalıkları. *Bilimsel Tıp*; Ankara 2002; 821-834.

64. Bliss D, Silen M. Pediatric thoracic trauma. *Crit Care Med* 2002; 30: 409-15.

65. Allen GS, Cox CS Jr, Moore FA, et al. Pulmonary contusion: are children different? *J Am Coll Surg* 1997; 185: 229-33.

66. Hafen GM, Massie J. Lung contusion from focal low-moderate chest trauma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 1005-7.

67. 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.

68. Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC et al. Blunt diaphragm trauma. A five year experience. *Am Surg.* 1990;56:112-4.
69. Argus DC, Linde Z. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153:592.
70. Herve D, Herve M, Cheval C. *Crit Care Med.* 2000;28:304-8.
71. Reynolds HN, Me Cunn M, Borg U. *Critical Care.* 1998;2:29-34.
72. Hariprashad A, Rizzolo D. Acute respiratory distress syndrome: an overview for physician assistants. *JAAPA* 2013;26:23-8.
73. 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;151:293-301.
74. Hodgson C, Guillaume C, Tuxen DV, et al. Hypoxaemic rescue therapies in acute respiratory distress syndrome: Why, when, what and which one? *Injury* 2013;44:1700-9.
75. Shekar K, Davies AR, Mullany DV, Tiruvoipati R, Fraser JF. To ventilate, oscillate, or cannulate? *J Crit Care* 2013;28:655-62.
76. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
77. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60: 233-239.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *NEJM.* 2000; 342:1334-49.
82. Matthay MA. Conference summary: acute lung injury. *Chest* 1999; 116(Suppl.1): 119-126.
83. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax.* 2002; 57:540-46.
84. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-1128.
85. 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.
86. Song JK, Beaty DC: Diagnosis of pulmonary contusions and a bronchial laceration after a fall. *AJR.* 1996; 167:1510.
87. Ayşe Tana Aslan, Deniz Doğru, Uğur Özçelik. Akut respiratuar distres sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:3,209-221.
88. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61.
89. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD; ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 2003;31:1607-11.
90. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141:460-70.
91. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685-93.
92. Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA. Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:1448-54.

93. Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg* 1993;80:10-7.
94. Mannes GP, Boersma WG, Baur CH, Postmus PE. Adult respiratory distress syndrome (ARDS) due to bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 1991;4:503-4.
95. Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, Weiss NS, Caldwell E, Rubenfeld G. Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2004;32:327-31.
96. 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.
97. Schuster DP The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz.* 1993;1:478-88.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Gürsel G. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu. Ekim N, Türktas H (eds).Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2000; 197-210.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999; 116 (Suppl.1): 74S-82S.
107. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 218-233.
108. 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.
109. Martin C, Papazian L, Payan MJ, et al. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest* 1995;107:196–200.
110. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1008–15.
111. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, et al. Plasma receptor for advanced glycation end-products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax* 2008;63:1083–9.
112. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007;369:1553–64.

113. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. EvidenceBased Medicine Working Group. JAMA 1999;282:771–8.
114. Dahlin KA, Mager EM, Allen L, et al. Identification of genes differentially expressed in rat alveolar type I cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2004;31:309–16.
115. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. Am J Pathol 1993;143:1699–712.
116. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, et al. Ventilator-associated lung injury. Lancet 2003;361:332–40.
117. Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2006;112:405–15.
118. J.F. Maher, D. Nathans, Multivalent DNA-binding properties of the HMG-1 proteins[J], Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93 (13) (1996) 6716–6720.
119. N. Kostova, S. Zlateva, I. Ugrinova, et al., The expression of HMGB1 protein and its receptor RAGE in human malignant tumors[J], Mol. Cell. Biochem. 337 (1–2) (2010) 251–258.
120. S. Gardella, C. Andrei, D. Ferrera, et al., The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway[J], EMBO Rep. 3 (10) (2002) 995–1001.
121. G. Chen, J. Li, M. Ochani, et al., Bacterial endotoxin stimulates macrophages to release HMGB1 partly through CD14- and TNF-dependent mechanisms[J], J. Leukoc. Biol. 76 (5) (2004) 994–1001.
122. D.S. Pisetsky, The expression of HMGB1 on microparticles released during cell activation and cell death in vitro and in vivo[J], Mol. Med. 20 (2014) 158–163.
123. P. Scaffidi, T. Misteli, M.E. Bianchi, Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J], Nature 418 (6894) (2002) 191–195.
124. H. Wang, O. Bloom, M. Zhang, et al., HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J], Science 285 (5425) (1999) 248–251.
125. X. Lin, H. Yang, T. Sakuragi, et al., Alpha-chemokine receptor blockade reduces high mobility group box 1 protein-induced lung inflammation and injury and improves survival in sepsis[J], Am. J. Phys. Lung Cell. Mol. Phys. 289 (4) (2005) L583–L590.
126. H. Ueno, T. Matsuda, S. Hashimoto, et al., Contributions of high mobility group box protein in experimental and clinical acute lung injury[J], Am. J. Respir. Crit. Care Med. 170 (12) (2004) 1310–1316.
127. B. Nativel, M. Marimoutou, V.G. Thon-Hon, M.K. Gunasekaran, et al., Soluble HMGB1 is a novel adipokine stimulating IL-6 secretion through RAGE receptor in SW872 preadipocyte cell line: contribution to chronic inflammation in fat tissue[J], PLoS One 8 (2013), e76039 274 J. Fu et al. / International Immunopharmacology 38 (2016) 267–274.
128. Buckley ST, Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. J Biomed Biotechnol 2010;2010:917108
129. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. J Biol Chem 1992;267:14998e5004.
130. Zhang H, Tasaka S, Shiraishi Y, et al. Role of soluble receptor for advanced glycation end-products on endotoxin-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:356–62.
131. Griffiths MJD, McAuley DFRAGE: akut akciğer hasarı için bir biyobelirteçToraks 2008; 63: 1034-1036.
132. Yonekura, H., Yamamoto, Y., Sakurai, S., Watanabe, T., Yamamoto, H.(2005) Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in dia-betes-induced vascular injury.J. Pharmacol. Sci.97,305–311.

133. Hudson, B. I., Carter, A. M., Harja, E., Kalea, A. Z., Arriero, M., Yang, H., Grant, P. J., Schmidt, A. M. (2008) Identification, classification, and ex-pression of RAGE gene splice variants.FASEB J.22,1572–1580.
134. Kalea, A.Z., Reiniger, N., Yang, H., Arriero, M., Schmidt, A.M., Hudson,B.I. (2009) Alternative splicing of the murine receptor for advanced gly-cation end-products (RAGE) gene.FASEB J., Epub ahead of print.
135. Raucci, A., Cugusi, S., Antonelli, A., Barabino, S. M., Monti, L., Bierhaus,A., Reiss, K., Saftig, P., Bianchi, M. E. (2008) A soluble form of the recep-tor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteo-lytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrinand metalloprotease 10 (ADAM10).FASEB J.22,3716–3727.
136. Kalousova, M., Hodkova, M., Kazderova, M., Fialova, J., Tesar, V., Dusi-lova-Sulkova, S., Zima, T. (2006) Soluble receptor for advanced glycationendproducts in patients with decreased renal function.Am. J. Kidney Dis.47,406–411.
137. Nakamura, K., Yamagishi, S., Nakamura, Y., Takenaka, K., Matsui, T., Jin-nouchi, Y., Imaizumi, T. (2005) Telmisartan inhibits expression of a re-ceptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in angiotensin II-exposed endothelial cells and decreases serum levels of soluble RAGE inpatients with essential hypertension.Microvasc. Res.70,137–141.
138. Forbes, J. M., Thorpe, S. R., Thallas-Bonke, V., Pete, J., Thomas, M. C.,Deemer, E. R., Bassal, S., El-Osta, A., Long, D. M., Panagiotopoulos, S.,Jerums, G., Osicka, T. M., Cooper, M. E. (2005) Modulation of solublereceptor for advanced glycation endproducts by angiotensin-convertingenzyme 1 inhibition in diabetic nephropathy.J. Am. Soc. Nephrol.16,2363–2372.
139. Santilli, F., Bucciarelli, L., Noto, D., Cefalu, A. B., Davi, V., Ferrante, E.,Pettinella, C., Averna, M. R., Ciabattini, G., Davi, G. (2007) Decreasedplasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects ofstatins.Free Radic. Biol. Med.43,1255–1262.
140. Tan, K. C., Chow, W. S., Tso, A. W., Xu, A., Tse, H. F., Hoo, R. L., Bet-teridge, D. J., Lam, K. S. (2007) Thizolidinedione increases serum solu-ble receptor for advanced glycation endproducts in type 2 diabetes.Diabe-tologia50,1819–1825.
141. Lee EJ, Park JH (2013) Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE), its ligands, and soluble RAGE: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets for human renal diseases. Genomics & informatics 11(4):224–229.
142. Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Tumova S, Rauvala H (2013) RAGE-mediated cell signaling. Methods Mol Biol 963:239–263.
143. Caballero JJ, Giron MD, Vargas AM, Sevillano N, Suarez MD, Salto R (2004) AU-rich elements in the mRNA 3'-untranslated region of the rat receptor for advanced glycation end products and their relevance to mRNA stability. Biochem Biophys Res Commun 319(1):247–255.
144. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A (2014) Role of advanced glycation end products in cellular signaling. Redox Biol 2:411–429.
145. Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M (2009) Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 48(10):1190–1196.
146. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E (2006) Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target. Curr Med Chem 13(17):1971–1978.
147. Sharma A, Kaur S, Sarkar M, Sarin BC, Changotra H. The AGE-RAGE Axis and RAGE Genetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Apr;60(2):244-258.
148. Kyrylkova K, Kyryachenko S, Leid M, Kioussi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. Methods Mol Biol. 2012;887:41-7.
149. Loo DT. In situ detection of apoptosis by the TUNEL assay: an overview of techniques. Methods Mol Biol. 2011;682:3-13.

150. Peter ME, Krammer PH: Mechanisms of CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis. *Curr Opin Immunol* 10:545–551, 1998.
151. Strater J, Walczak H, Krammer PH, Moller P: Simultaneous in situ detection of mRNA and apoptotic cells by combined hybridization and TUNEL. *J Histochem Cytochem* 44:1497–1499, 1996.
152. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239–257, 1972.
153. Newman SL, Henson JE, Henson PM: Phagocytosis of senescent neutrophils by human monocyte-derived macrophages and rabbit inflammatory macrophages. *J Exp Med* 156:430–442, 1982.
154. Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, Koike M, Tamura J, Tong J, Nomura M, Itoh G: Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 42:530–537, 1998.
155. Hiramatsu M, Hotchkiss RS, Karl IE, Buchman TG: Cecal ligation and puncture (CLP) induces apoptosis in thymus, spleen, lung, and gut by an endotoxin and TNF-independent pathway. *Shock* 7:247–253, 1997.
156. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, Lu Q, Deitch EA: Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 228:518–527, 1998.
157. Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, Tinsley KW, Hui JJ, Klender P, Xanthoudakis S, Roy S, Black C, Grimm E, Aspiotis R, Han Y, Nicholson DW, Karl IE: Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. *Nat Immunol* 1:496–501, 2000.
158. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Travmaya bağlı akciğer hasarı, diğer klinik bozukluklara bağlı olarak akut akciğer hasarından klinik ve biyolojik olarak farklıdır. *Kritik Bakım Med.* 2007 Ekim; 35 (10):2243–2250.
159. Yazkan R. Geç Dönem Travmatik Hemotoraks: Olgu Sunumu. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 6(1): 43-46. 2009.
160. Gavelli G CR, Bertaccini P, et al. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur Rad* 2002; 12: 1273-94. Gavelli G, Canini R, Bertaccini P, et al. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *Eur Rad* 2002; 12: 1273-94.
161. Demirhan R, Onan B, Oz K, Halezeroglu S. Comprehensive analysis of 4205 patients with chest trauma: a 10-year experience☆. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2009;9(3):450-3.
162. Wanek S, Mayberry JC. Blunt thoracic trauma: flail chest, pulmonary contusion, and blast injury. *Critical care clinics.* 2004;20(1):71-81.
163. Brijesh V. Patel, Michael R. Wilson, Masao Takata *European Respiratory Journal* 2012 39: 1162-1170.
164. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 725–738.
165. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: L379–L399.
166. Bastarache JA, Blackwell TS. Development of animal models for the acute respiratory distress syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2: 218–223.
167. Koichi Fukunaga , Payal Kohli , Caroline Bonnans , Laura E. Fredenburgh , Bruce D. Levy *The Journal of Immunology* 15 Nisan 2005, 174 (8) 5033-5039.
168. Maria Amigoni, Giacomo Bellani, Margherita Scanziani, Serge Masson, Elisa Bertoli, Enrico Radaelli, Nicolò Patroniti, Alessandro Di Lelio, Antonio Pesenti, Roberto Latini; Lung Injury and Recovery in a Murine Model of Unilateral Acid Aspiration: Functional, Biochemical, and Morphologic Characterization. *Anesthesiology* 2008; 108:1037–1046.

169. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, et al. İleri glikasyon son ürünleri için reseptör, akut akciğer hasarında tip I hücre hasarının bir belirtecidir. *J Respir Crit Care Med*. 2006 1 Mayıs; 173 (9):1008–1015.
170. Ware LB, Matthay MA. Medical progress: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1334–1349.
171. Matthay MA, Zimmerman GA. Akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu: patogeneze ve rasyonel yönetim üzerine kırk yıllık araştırma. *J Respir Cell Mol Biol Am*. 2005 Ekim; 33 (4):319–327.
172. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005 Aug; 128(2):525–532.
173. Eisner M, Thompson T, Hudson L, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:231–236.
174. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002; 30:2450–2456.
175. 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; 151:293–301.
176. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20; 353(16):1685–1693.
177. Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, Wu W, Dossett LA, Bossert FR, Mitchell D, Wickersham N, Bernard GR, Matthay MA, May AK, Ware LB. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J Trauma*. 2010 May;68(5):1121-7.
178. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K, ARDS Ağı. Akut akciğer hasarı olan hastalarda plazma sürfaktan protein seviyeleri ve klinik sonuçlar. *Toraks*. 2003; 58 :983-988.
179. Albertine KH, Soulier MF, Wang Z, et al. Fas ve fas ligandı, akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastaların pulmoner ödem sıvısında ve akciğer dokusunda yukarı regüle edilir. *J Pathol'um*. 2002; 161 :1783–1796.
180. Bachofen M, Weibel ER. Septisemi ile ilişkili yetişkin solunum yetmezliğinde gaz değişim aparatındaki değişiklikler. *Ben Rev Respir Dis*. 1977; 116 :589-615.
181. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, et al. Akut Akciğer Hasarında Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri ve Klinik Sonuçlar için Plazma Reseptörü. *Toraks*. 2008; 63 :1083-1089.
182. Frank J, Gutierrez J, Jones K, Allen L, Dobbs L, Matthay M. Düşük tidal hacim, asitle hasar görmüş sıçan akciğerlerinde epitelyal ve endotelyal hasarı azaltır. *J Respir Crit Care Med*. 2002; 165 :242–249.
183. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Bozulmamış epitel bariyer fonksiyonu, insanlarda alveolar ödemin çözülmesi için kritik öneme sahiptir. *Ben Rev Respir Dis*. 1990; 142 :1250–1257.
184. Ware LB, Matthay MA. Akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastaların çoğunda alveolar sıvı klirensi bozulur. *J Respir Crit Care Med*. 2001; 163 :1376-1383.
185. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Akciğer epitel sıvısının taşınması ve pulmoner ödemin çözülmesi. *Physiol Rev*. 2002; 82 :569-600.
186. Laffon M, Lu LN, Modelska K, Matthay MA, Pittet JF. alfa-adrenerjik blokaj, hemorajik şoktan sonra alveolar epitelinin normal sıvı taşıma kapasitesini eski haline getirir. *J Physiol'um*. 1999 Ekim; 277 (4 Puan 1):L760–L768.
187. Modelska K, Matthay MA, Brown LAS, Deutsch E, Lu L, Pittet JF. Sıçanlarda hemorajik şoktan sonra oksidan mekanizmalarla beta-adrenerjik bağımlı alveolar epitel klirensinin inhibisyonu. *J Physiol'um*. 1999; 276 :L844–L857.

188. Modelska K, Matthay MA, Pittet JF. Sıçanlarda uzun süreli hemorajik şok, alveolar epitel sıvı taşıma kapasitesinde oksidan aracılı bir azalmaya neden olur. *J Respir Crit Care Med*. 1998; 157 (3):A350.
189. Messer MP, Kellermann P, Weber SJ, Hohmann C, Denk S, Klohs B, Schultze A, Braumuller S, Huber-Lang MS, Perl M. Silencing of fas, fas-associated via death domain veya kaspaz 3 diferansiyel olarak etkiler akciğer iltihabı, apoptoz ve travmaya bağlı septik akut akciğer hasarı gelişimi. *Şok* 2013; 39 1:19-27.
190. Kwon KY, Jang JH, Kwon SY, Cho CH, Oh HK, Kim SP. Cadmium induced acute lung injury and TUNEL expression of apoptosis in respiratory cells. *J Korean Med Sci*. 2003 Oct;18(5):655-62.
191. Liener, Ulrich C.*; Knöferl, Markus W.*; Sträter, Jörn†; Barth, Thomas F. E.†; Pauser, Eva-Marie*; Nüssler, Andreas K.‡; Kinzl, Lothar*; Brückner, Uwe B.§; Gebhard, Florian* Induction of Apoptosis Following Blunt Chest Trauma, *Shock*: December 2003 - Volume 20 - Issue 6 - p 511-516.
192. KAYA H, KAFALI M, AYDIN K, ŞAHİN M, DURAN A, BAYIR A, TOY H, SÖĞÜT Ö (2011). A novel experimental bilateral blunt chest trauma model on rabbits and its effects in lung. *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 10(3), 103 - 109.
193. Kara H, Kafalı E, Özdiñ Ş, Bayır A, Ak A, Cander B, et al. [Effectiveness of dimethylthiourea treatment in experimentally induced acute lung injury by smoke inhalation in rabbits]. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2010;2:124-8.
194. Özdiñ Ş., Kafalı M.E., Kara H., et al. Efficiency of N-Nitro L-Arginine Methyl Ester Treatment on Experimentally Acute Lung Injury Occurred with Bilateral Blunt Chest Trauma Model on Rabbits. *Türkiye Klinikleri Arch Lung*. 2015;16(1):1-7.

12. ÖZET

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Tavşanlarda Deneyisel Olarak Oluşturulan Künt Toraks Travması Modelinde Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (Rage) Düzeylerinin İncelenmesi

Dr. Fatih AKBUĞA

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Konya, 2022

Amaç: Deneyisel bilateral künt toraks travması modeliyle tavşanlarda oluşturulan düşük, orta ve yüksek enerjili toraks travması ile akciğerlerde oluşan hasarı histopatolojik olarak belirlemek ve derecelendirilen akut akciğer hasarını ön görmeye Serum İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (Rage) biyobelirtecinin tanısal değerinin literatür eşliğinde araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda toplam 27 Yeni Zelanda tipi 1-2 yaş aralığındaki tavşanlar kullanıldı. Tavşanlarda farklı düzeylerde akciğer kontüzyonu meydana getirmek için modifiye bilateral künt toraks travma modeli kullanıldı. Denek tavşanlar kontrol grubu (n=6), düşük enerjili travma grubu (n=7), orta enerjili travma grubu (n=7), yüksek enerjili travma grubu (n=7) olarak 4 gruba ayırdık. Tüm travma uygulanan denek tavşanlara 40 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) ve 10 mg/kg Xylasin HCl (Rompun) ile tavşanın arka bacağından intramüsküler olarak verilerek anestezi sağlandı. Bilateral künt toraks travması modeli ile 0,62 metre yükseklikten sırası ile düşük, orta ve yüksek enerjili travma için 250 gr, 500 gr ve 750 gr ağırlıklar eş zamanlı her iki toraks yan duvarı üzerine düşürüldü. Kontrol grubu ve travma gruplarından 0. saat, 12. saat ve 24. saatlerinde RAGE düzeylerini değerlendirmek için kan örnekleri alındı. 24 saat sonunda yaşayan denekler ise yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildikten sonra akciğerlerindeki gross patolojik değişiklikler incelenip kaydedildi ve akciğer dokuları histopatolojik inceleme için alındı. Disseke edilen dokular, PBS'de taze hazırlanmış %4'lük paraformaldehit ile (+4°C) 24 saat fikse edildi. Kriyomatrikse gömülmeden önce 1 gece boyunca +4 ° C'de % 30 sükröz çözeltisinde bekletildi. Histopatolojik inceleme için TUNEL kiti kullanıldı. İstatistiksel metod olarak non-parametrik testlerden çift yönlü Spearman's korelasyon analizi, Friedman testi, Kruskal Wallis-H testi, Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda Kontrol grubu referans alınarak, travma uygulanan denekler için kontüzyon dereceleri tanısal anlamda anlamlı bulunmuştur (p=0,006 AUC=0,87 Sensitivite=%90,5 Spesifite=%83,3). Çalışmamızda serum RAGE düzeyleri, düşük enerjili travma grubunda 12. Saat RAGE (pg/ml) ortalaması (968,43±238,01) anlamlı olarak en yüksek görülmüştür (p=0,004). Tüm enerji gruplarında 24. Saat RAGE düzeyi (pg/ml) tanısal anlamda anlamlı görülmüştür. Düşük, Orta ve Yüksek enerji düzeyleri ile kontrol grubu ikili olarak incelenmiş ve tüm ikili grupların 0, 12 ve 24. saat RAGE düzeyleri (pg/ml) ortalamaları anlamlı görülmemiş, Enerji düzeyi ile RAGE düzeyi arasında bir korelasyon izlenmemiştir. Travma enerjisi uygulanan tüm gruplar kendi içindeki Δ 0-12, Δ 12-24 ve Δ 0-24 RAGE değişim yüzdeleri (%) ortalamaları değişimde herhangi bir anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Sonuç: Bu veriler sonucunda RAGE, travmatik toraks yaralanması ile oluşan akut akciğer hasarında bir biyokimyasal belirteç olabilir. Küçük bir denek grubu ile gerçekleştirilen bu çalışmaya göre kesin bir sonuç vermek zordur. Bu konu ile ilgili büyük hasta grupları ve denekler ile yapılacak deneyisel ve klinik çalışmalar yararlı olacaktır. Akut akciğer hasarında RAGE hızlı, basit, noninvaziv bir biyokimyasal parametre olup tanısal bir belirteç olması için çalışma sayısının artması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Künt Toraks Travması, Deneyisel Çalışma, RAGE, Akciğer Histopatolojisi

13. ABSTRACT

Investigation of Serum Advanced Glycation End-Products Receptor (Rage) Levels in an Experimentally Established Model of Blunt Thoracic Trauma in Rabbits

OBJECT: The aim of this study is to investigate the diagnostic value of the Serum Advanced Glycation End-Products Receptor (Rage) biomarker in the light of literature, to determine histopathologically the damage in the lungs caused by low, medium and high-energy thoracic trauma in rabbits with an experimental bilateral blunt thoracic trauma model and to predict graded acute lung injury.

MATERIAL AND METHODS: A total of 27 New Zealand type rabbits aged 1-2 years were used in our study. A modified bilateral blunt thoracic trauma model was used to produce different levels of lung contusion in rabbits. We divided the rabbits into 4 groups as control group (n=6), low-energy trauma group (n=7), medium-energy trauma group (n=7), high-energy trauma group (n=7). Anesthesia was provided by intramuscular administration of 40 mg/kg Ketamine HCl (Ketalar) and 10 mg/kg Xylasin HCl (Rompun) from the hind leg to all traumatized rabbits. With the bilateral blunt thoracic trauma model, 250 gr, 500 gr and 750 gr weights were dropped simultaneously on both thoracic lateral walls from a height of 0.62 meters for low, medium and high energy trauma, respectively. Blood samples were taken from the control and trauma groups to evaluate the RAGE levels at 0, 12 and 24 hours. The surviving subjects after 24 hours were sacrificed with high-dose anesthesia, then gross pathological changes in their lungs were examined and recorded, and lung tissues were taken for histopathological examination. The dissected tissues were fixed in PBS with freshly prepared 4% paraformaldehyde (+4°C) for 24 hours. They were incubated in 30% sucrose solution at +4 °C for 1 night before embedding in the cryomatrix. TUNEL kit was used for histopathological examination. Two-way Spearman's correlation analysis, Friedman test, Kruskal Wallis-H test, Mann Whitney-U test, which are non-parametric tests, were used as statistical methods.

RESULTS: In our study, with reference to the Control group, the degree of contusion was found to be diagnostically significant for the traumatized subjects ($p=0.006$ AUC=0.87 Sensitivity=90.5% Specificity=83.3%). In our study, serum RAGE levels were found to be significantly higher in the low-energy trauma group, with a mean of 12th hour RAGE (pg/ml) (968.43 ± 238.01) ($p=0.004$). The 24th hour RAGE level (pg/ml) was found to be diagnostically significant in all energy groups. Low, Medium and High energy levels and the control group were examined in pairs and the mean 0, 12 and 24th hour RAGE levels (pg/ml) of all paired groups were not found to be significant. No correlation was observed between the energy level and the RAGE level. No significant difference was found in the mean of $\Delta(0-12)$, $\Delta(12-24)$ and $\Delta(0-24)$ RAGE change percentages (%) within all groups in which trauma energy was applied.

CONCLUSION: Bu veriler sonucunda RAGE, travmatik toraks yaralanması ile oluşan akut akciğer hasarında bir biyokimyasal belirteç olabilir. Küçük bir denek grubu ile gerçekleştirilen bu çalışmaya göre kesin bir sonuç vermek zordur. Bu konu ile ilgili büyük hasta grupları ve denekler ile yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar yararlı olacaktır. Akut akciğer hasarında RAGE hızlı, basit, noninvasiv bir biyokimyasal parametre olup tanısal bir belirteç olması için çalışma sayısının artması gerekmektedir.

KEYWORDS: Blunt Thoracic Trauma, Experimental Study, RAGE, Lung Histopathology