

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT AKCİĞER TRAVMALARINDA
MELATONİN VE DEKSAMETAZON’UN RATLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hakkı ULUTAŞ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Akın KUZUCU**

**MALATYA
2008**

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT AKCİĞER TRAVMALARINDA
MELATONİN VE DEKSAMETAZON’UN RATLAR
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Dr. Hakkı ULUTAŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Akın KUZUCU

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 2007/ 66 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim sırasında sonsuz özverileri ve katkıları olan ve bu zor süreçte hep yanımda hissettiğim, desteklerini gördüğüm eşim Sibel, kızlarım Beyza ve Emine'ye teşekkür ederim.

Aldığım uzmanlık eğitiminde büyük payları olan sevgili hocamız Doç. Dr. Akın Kuzucu'ya ve Doç. Dr. Ömer Soysal'a, her zaman tecrübesiyle bize ışık olan Op. Dr. Mehmet Özgel'e, mesai arkadaşım Dr. Ahmet Erbey'e, eğitim süresi içinde bana desteklerini ve samimiyetlerini esirgemeyen tüm Göğüs Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları ve Kalp Damar Cerrahisi doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın gerçekleşmesine öncülük eden ve bu süreçte büyük yardımları olan Doç. Dr. Akın Kuzucu'ya, Yard. Doç. Dr. Neslihan Yücel'e, biyokimyasal sonuçların değerlendirilmesinde çok kıymetli katkılarından dolayı Doç. Dr. İsmail Temel'e, Dr. Kamuran Yılmaz'a, histopatolojik sonuçların değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Uzm. Dr. İlknur Çetinkaya Türkmen'e, deneyin gerçekleşmesinde desteklerinden dolayı Deney Hayvanları Laboratuvar sorumlusu Prof. Dr. Meltem Serin'e ve laboratuvar çalışanlarına, istatistik değerlendirilmesinde katkıları olan Doç. Dr. Saim Yoloğlu ve Doç. Dr. Haldun Şükrü Erkal'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Teşekkür	i
İçindekiler.....	ii
Tablolar ve Grafikler Dizini.....	v
Resimler Dizini.....	vi
1. Giriş	1
2. Amaç.....	3
3. Genel Bilgiler	4
3.1. Toraks Yaralanması.....	4
3.2. Göğüs Yaralanması Patofizyolojisi.....	6
3.3. Moleküler Hasar.....	7
3.4. Akciğer Kontüzyonu.....	8
3.5. Akut Respiratuar Distress Sendromu	11
3.6. Travma ve Oksidatif Stres.....	12
3.7. Oksidatif Stresin Belirlenmesinde Kullanılan Parametreler.....	13
3.7.1. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Bileşenleri	14
3.7.2. Miyeloperoksidaz	14
3.7.3. Nitrit Oksit	14
3.8. Antioksidanlar.....	17
3.8.1. Melatonin.....	17
3.8.1.1.Melatoninin Antioksidan Etkisi.....	18
3.9. Yaralanma ve Dekametazon.....	18
4. Materyal-Metod.....	20
4.1. Anestezi.....	20
4.2. Travma Modeli.....	20
4.3. Deney Grupları.....	22

4.4. Perfüzyon, Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	23
4.5. Histopatolojik İnceleme.....	26
4.6. Biyokimyasal Analizler.....	27
4.6.1. Serum Nitrik Oksit Analizi.....	27
4.6.1.1. Deneyde Kullanılan Reaktifler.....	27
4.6.1.2. Örnek Hazırlanması.....	28
4.6.1.3. Kalibratörler.....	28
4.6.1.4. Sonuçların Hesaplanması.....	28
4.6.2. Tiyoarbitürik Asit Reaktif Bileşenleri.....	28
4.6.2.1. Kullanılan Reaktifler.....	29
4.6.2.2. Örneklerin Hazırlanması.....	29
4.6.2.3. Kalibratörler.....	30
4.6.2.4. Sonuçların Hesaplanması.....	30
4.6.3. Miyeloperoksidaz Analizi.....	30
4.6.3.1. Deneyde Kullanılan Reaktifler.....	30
4.6.3.2. Örnek Hazırlanması.....	31
4.6.3.3. Sonuçların Hesaplanması.....	31
5. İstatiksel Analiz.....	32
6. Bulgular	33
6.1. Biyokimyasal Analiz.....	33
6.1.1. Nitrik Oksit Düzeyleri.....	33
6.1.2. Tiyoarbitürik Asit Reaktif Bileşenleri Düzeyleri.....	35
6.1.3. Akciğer Dokusunda Tiyoarbitürik Asit Reaktif Bileşenleri Düzeyleri.....	37
6.1.4. Akciğer Dokusunda Miyeloperoksidaz Düzeyleri.....	39
6.2. Histopatolojik Analiz.....	41
6.2.1. Atektazinin İncelenmesi.....	41
6.2.2. Konjesyon ve İntraalveolar Kanamanın İncelenmesi.....	44
6.2.3. Parankimal İnflamasyonun İncelenmesi.....	48

6.2.4. Perivasküler Mononükleer Hücre İnflamasyonunun	
İncelenmesi.....	50
6.2.5. Bronşiyal Hasarın İncelenmesi.....	53
7- Tartışma	57
8- Sonuç.....	65
9- Özet.....	66
10- Summary.....	68
11- Kaynaklar.....	70

Tablolar ve Grafikler Dizini

Tablo 1. Künt toraks yaralanmasının patofizyoloji.....	7
Tablo 2. Deney grupları.....	23
Grafik 1. 24. saat serum nitrit oksit analizi.....	33
Grafik 2. 48. saat serum nitrit oksit analizi.....	34
Grafik 3. 24. saat serum tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri analizi.....	35
Grafik 4. 48. saat serum tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri analizi.....	36
Grafik 5. 24. saat doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri analizi.....	37
Grafik 6. 48. saat doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri analizi.....	38
Grafik 7. 24. saat doku miyeloperoksidaz analizi.....	39
Grafik 8. 48. saat doku miyeloperoksidaz analizi.....	40
Grafik 9. 24. saat atelektazinin incelenmesi.....	42
Grafik 10. 48. saat atelektazinin incelenmesi.....	44
Grafik 11. 24. saat konjesyon, intraalveolar kanamanın incelenmesi.....	45
Grafik 12. 48. saat konjesyon, intraalveolar kanamanın incelenmesi.....	47
Grafik 13. 24. saat parankimal inflamasyonun incelenmesi.....	48
Grafik 14. 48. saat parankimal inflamasyonun incelenmesi.....	49
Grafik 15. 24. saat perivasküler MNH inflamasyonunun incelenmesi.....	51
Grafik 16. 48. saat perivasküler MNH inflamasyonunun incelenmesi.....	52
Grafik 17. 24. saat bronşiyal hasarın incelenmesi.....	54
Grafik 18. 48. saat bronşiyal hasarın incelenmesi.....	55

Resimler Dizini

Resim 1. Travma modeli.....	21
Resim 2. Travmaya hazırlanmış rat'ın görünümü.....	22
Resim 3. Serum fizyolojik ile intrakardiyak perfüzyon yapılması.....	24
Resim 4. Perfüzyon sonrası çıkarılan sağ akciğer parankimi.....	24
Resim 5. Biyokimyasal inceleme için kuru buz içinde taşınan doku örnekleri...	25
Resim 6. Biyokimyasal inceleme için alınan kan örnekleri.....	25
Resim 7. Kontrol grubundaki histopatolojik görünüm.....	43
Resim 8. Travma grubundaki histopatolojik görünüm.....	46
Resim 9. Melatonin-deksametazon grubundaki histopatolojik görünüm.....	48
Resim 10. Melatonin grubundaki histopatolojik görünüm.....	50
Resim 11. Deksametazon grubundaki histopatolojik görünüm.....	56

1. GİRİŞ

Yaralanmalar günümüzde en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Hayatın ilk dört dekatında yaralanmalar önde gelen ölüm nedenlerinden birini oluşturur. Yaralanma nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların 1/3'ünü ağır göğüs yaralanmalarının oluşturduğu ve ölümlerin de %20-25' inin toraks yaralanmasına bağlı olduğu bilinmektedir (1).

Majör torasik yaralanmalar genellikle trafik kazaları, delici-kesici alet ve ateşli silah yaralanmaları nedeniyle oluşmaktadır. Ülkemizde başta trafik kazaları olmak üzere her geçen gün artan sayıda toraks yaralanması ile karşılaşmakta olup bölgemizde hem trafik kazaları, hemde diğer yaralanmalar sık görülmektedir. Trafik kazalarında künt toraks yaralanması oranı %70-80'dir. Bu nedenle toraks yaralanması olan hastanın tanı ve tedavisi daha da önem kazanmıştır. Toraks yaralanması yaşamsal organlara olan etkileri nedeniyle süratle tedavi edilmeli ve bozulan kardiyorespiratuar sistem hemodinamisi hızla düzeltilmelidir.

Majör toraks yaralanmalarının %30 ile %75'inde akciğer kontüzyonu görülmektedir. Akciğer kontüzyonunun en sık nedeni künt göğüs yaralanmasıdır. Yaralanmaya, göğüs duvarı direnç gösterir ve absorbe ettiği kinetik enerjiyi akciğere iletir. Bu tür yaralanmalar izole toraks yaralanması olmayıp, sıklıkla kafa travması, kemik kırıkları, karın yaralanmaları ile birlikte görülür ve gözden kaçabilir. Patolojik bulgular yaralanmanın ağırlığına ve alveolokapiller hasarın derecesine bağlıdır.

Hafif yaralanmalarda, intraalveolar kanama ve interstisyel ödem sınırlandırılmış alanlarda görülür. Ağır yaralanmalarda ise alveolar yırtıklar oluşur, ödem ve kanama daha yaygındır. Artmış mukus, azalmış surfaktan, artmış kapiller geçiş, bronş içinin kan ve ödem sıvısı ile dolmasına neden olur (2). Bunun sonucunda ise komşu akciğer bölgelerinde konsolidasyon ve atelektazi gelişebilir. Doku ağırlığı artar ve komplians azalır. Günler içinde pulmoner kontüzyonda artma olabileceği gibi değişmeden de kalabilir veya gerileyebilir (3). Bunlar yaralanmanın birincil hasarını oluşturur (4). Bu

hasar fiziksel yaralanma sonucunda oluşur. Birincil hasarı takiben yaralanmanın erken döneminde ikincil hasar ortaya çıkar. İkincil hasara oksidatif stres ve inflamatuvar cevap neden olur (5,6). Serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı ise yerel hücre membranlarının lipit peroksidasyonudur (7). Lipit peroksitler hücre membranındaki doymamış yağ asitleri ile etkileşmekte ve zincir reaksiyonu oluşturmaktadır. Bu etki ise hücre membranının yapısını bozarak hızlı hücre ölümüne yol açmaktadır (8).

Pulmoner kontüzyon sonucunda hastalarda akut solunum yetmezliği veya akut solunum yetmezliği sendromu ciddi bir problemdir. Kontüzyonun derecesine göre akut solunum yetmezliği sendromu gelişme riski %17-78 oranlarında görülebilir. Akut solunum yetmezliği sendromu mortalitesi %50'in üzerindedir. Bu nedenle akut akciğer hasarının daha ciddi sorunlar gelişmeden kontrol altına alınması ve tedavi edilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir yer tutmaktadır.

Torasik yaralanmalar sonucu gelişen pulmoner kontüzyon ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Pulmoner kontüzyonda hafif solunum sıkıntısından, pnömoni, uzamış mekanik ventilasyon ve akut solunum yetmezliği sendromuna kadar giden değişik klinik tablolar görülebilir. Bundan dolayı yaygın pulmoner kontüzyon gelişen hastaların yoğun bakım şartlarında takip ve tedavi edilmeleri gerekmektedir. Günümüzde pulmoner kontüzyon sonucunda ortaya çıkan pnömoni, akut solunum yetmezliği sendromu ve uzamış mekanik ventilasyon gibi klinik tabloların semptomatik tedavileri dışında belirlenmiş ve kullanılan bir tedavi yöntemi yoktur. Bu durum hastaların hastanede kalış sürelerini artırmakta ve hastane maliyetinin yüksek olmasına neden olmaktadır. Morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması, belirgin bir tedavi yönteminin olmaması nedeni ile pulmoner kontüzyon hakkında deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır.

2. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı; ratlar üzerindeki ağırlık düşürme tekniği ile oluşturulan künt toraks travması sonrasında akciğerde gelişen birincil ve ikincil hasarın yarattığı biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklerin belirlenmesi ve bu değişiklikler üzerine melatonin ve deksametazonun olası etkilerini araştırmaktır.

3. GENEL BİLGİLER

Göğüs yaralanmaları mortalitesi Birinci Dünya Savaşı'nda %62 iken günümüz sivil yaşamında %4-7 'ye düşmüştür. Motorlu taşıt kazalarında kemer takmayan sürücülerin %45-50'inde toraks yaralanması olmaktadır (3). Yaralanma, Amerika Birleşik Devletlerinde ölümlerin üçüncü nedeni olup, 40 yaş altı ölümlerde ilk sıradadır. Penetran yaralanmaya maruz kalan insanların %40'ında toraks yaralanması vardır. Ülkemizin 1996 yılı verileri göz önüne alındığında trafik kazaları, yaralanmaların %17'sini, ölümlerinde %60'ının etiyolojisinde yer almakta ve ölüm nedenleri arasında birinci sırayı korumaktadır (9).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından trafik yaralanması, "kara yolunda seyreden bir aracın çarpması ile oluşan her türlü yaralanma" şeklinde tanımlanmaktadır. Trafik kazalarına bağlı ölümler, 2002 yılında 5-29 yaş grubunda ikinci, 30-34 yaş grubunda ise üçüncü sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü' nün tahminlerine göre; trafik kazaları, 2020 yılında, dünyada hastalık yükü en yüksek üçüncü hastalık olacaktır. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde harcanan çabaların sonucunda trafik kazalarının sayısı azalmakla beraber gelişmekte olan ülkelerde halen en önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır (10).

Toraks travmalarına bağlı ölümlerin %30 'unun hastane dışı ilk müdahale ile birlikte transportun hızlı ve uygun şartlarda sağlanması sonucunda önlenebileceği tahmin edilmektedir. Ağır yaralı hastaların hızla uygun bir merkeze transportu, primer tedavinin başlanmasına kadar olan zaman kaybının en aza indirilmesini sağlar (11).

3.1. TORAKS YARALANMASI

Hastane öncesi, toraks yaralanmasına maruz kalan hastada yapılabilecekler sınırlıdır. Hastada üst hava yolu tıkanıklığı var ise baş-boyun doğru pozisyona getirilmeli, oral veya nazal airway konmalı, gerekirse endotrakeal entübasyon

yapılmalıdır. Alt hava yolu tıkanıklığında ise entübasyon gerektiği durumlarda zaman kaybetmeden hastaneye taşınmalı, tansiyon pnömotoraks durumunda iğne veya göğüs tüpü ile acil girişim yapılmalıdır. Kalp yaralanması veya şok tablosunda damar içi sıvı desteği ile birlikte hızlı bir transport gereklidir. Açık pnömotoraksta defekt steril şekilde kapatılmalı, yelken göğüste ise el veya sargı ile stabilizasyon ve maske ile solutma hastane öncesi yapılabilecek girişimlerdir.

Toraks yaralanması geçirmiş çocuklarda, göğüs duvarının esnek ve elastik olması nedeniyle kaburga kırığı sık görülmez ancak yaralanmanın enerjisi toraks içi organlara iletilir ve toraks içinde organ yaralanması erişkine göre daha sıktır. Yaşlılarda ise göğüs duvarı daha kırılgandır ve küçük travmalar bile önemli sonuçlar doğurabilir.

Toraks yaralanması solunum ve dolaşım gibi hayati organ veya sistemlerin yaralanması olması nedeniyle resüsitasyon gerektirecek bir durum olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıntılı muayene, değerlendirme genellikle zordur ve zaman yoktur. İlk iş solunum yeterliliğinin tesbit edilmesi olmalıdır. Solunum sayısı, nefes darlığı olması, hava yolu açıklığı, sekresyon retansiyonu ve siyanoz hemen değerlendirilmelidir. Solunum kontrolü ile eş zamanlı olarak hemodinami değerlendirilmelidir. Hemodinaminin değerlendirilmesinde arteriyel tansiyon, nabız sayısı ve cilt rengi muayenesi faydalı olacaktır. Bu ilk değerlendirme birkaç dakikada çok hızlı yapılmalıdır. Toraks travmalı hasta geldiğinde şokta veya solunum yetmezliğinde olabilir.

Hayati tehdit eden bu durumlar ezberde olmalı ve her göğüs yaralanmalı hastada aranmalıdır. Daha sonra sıvı volümü sağlanmalıdır. Damar içi volümün takibinde idrar çıkışı, tansiyon arteriyel, nabız ve santral venöz basınç ölçümleri yapılmalıdır. Laboratuar ve radyolojik incelemeleri takiben tekrar fizik muayene yapılmalıdır. Mevcut olan biyokimyasal ve radyografik tetkikler tekrarlanmamalı, her sistem incelemesini tamamlamak telaşı yerine, sistemleri öncelik sırasına koymalı ve çok gerekli olmayan incelemelerle vakit kaybedilmemelidir.

Göğüs yaralanmalarında fizik muayene: Tansiyon pnömotoraksta boyunda venöz dolgunluk, hipovolemik şokta ise boyun venlerinde kollaps mevcuttur. Mediastinal amfizem; akciğer laserasyonu, bronş rüptürü veya özefagus rüptürü sonucudur. Cilt altı amfizeminin başlangıç noktasının suprasternal bölge olması mediastinal amfizemi de düşündürmelidir. Palpasyonla ağırlı noktaların tesbiti, kaburgaların ve diğer kemik yapıların palpasyonu ile krepitasyon alınması fraktüre

işaret eder. Yelken göğüs ise ancak üst tarafın tamamen soyulması ve dikkatle yapılan inspeksiyon ile tanınabilir.

Künt göğüs yaralanmasının çoklu organ yaralanmaları ile birlikteliği sıktır. Künt göğüs travmaları %16 oranında izole toraks yaralanması şeklinde görülebilir. Göğüs yaralanmasına eşlik eden çoklu organ yaralanmaları %75 oranında görülür. Bunlardan kafa travması veya herhangi bir diğer eşlik eden organ hasarının tedavisi, göğüs yaralanmasından daha öncelik arzedebilir. Fakat genellikle solunum ve kardiyak fonksiyonların stabilize edilmesi tüm travmalardan önce gelmektedir. Hasta başka bölüm tarafından ameliyat edilecekse bile daha önce örneğin pnömotoraksın olmadığı ayrıca aktif ya da yoğun toraks içi kanamanın olmadığı gösterilmelidir. Hayatı tehdit eden durum kontrol edildikten sonra göğüs travmalı hastada ağrı kontrolü, bronşiyal sekresyonların kontrolü ve sıvı desteğinin sağlanması gözden kaçabilen fakat önemli olan noktalardır. Göğüs yaralanmasında %85 olguda tüp torakostomi veya endotrakeal entübasyon veya her ikisinin birlikte uygulanması yeterli olmaktadır. Torakotomi oranı künt toraks yaralanmasında %10, penetran toraks yaralanmasında ise %20 – 30 ‘ dur.

Her yaralanan hastada olduğu gibi, Travmada İleri Yaşam Desteği’nin (Advanced Trauma Life Support) ‘ABCDE’ ilkeleri izlenmelidir. Birincil muayene (primary survey) hastanın yaşamını akut olarak tehdit eden durumların tanımlanması ve tedavi edilmesinden oluşur. İkincil muayenede (sekondary survey) ise hastada var olan ve kendini daha geç gösterebilecek diğer patolojiler ortaya konur (12).

Birincil muayenede; hava yolu tıkanması, tansiyon pnömotoraks, açık pnömotoraks, yelken göğüs, masif hemotoraks ve perikardiyal tamponad varlığına bakılır.

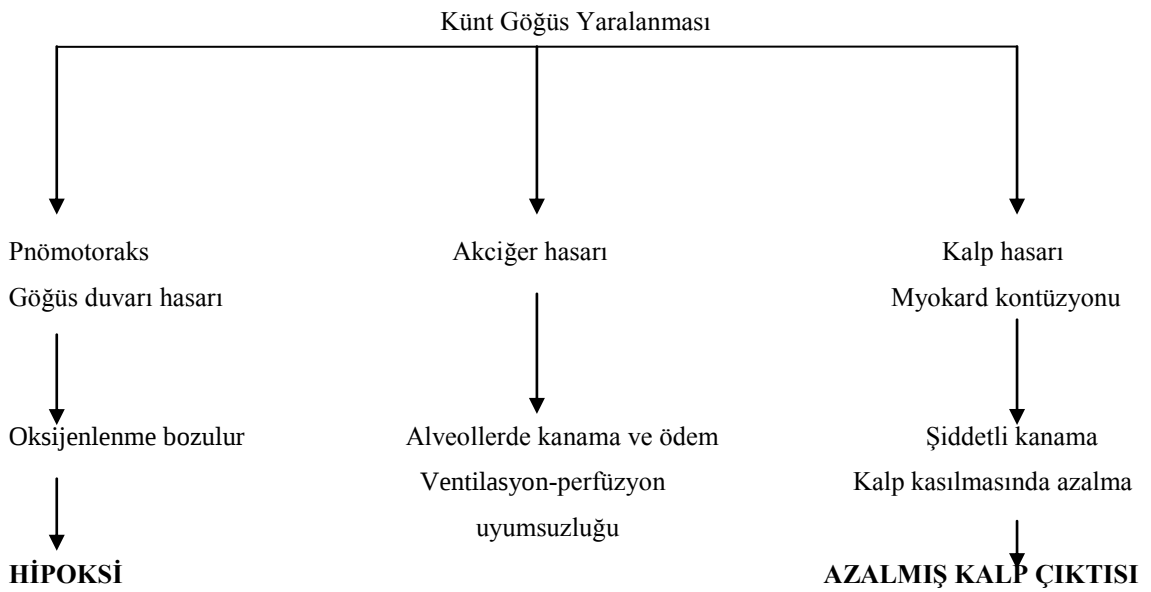
İkincil muayenede ise basit pnömotoraks, hemotoraks, akciğer kontüzyonu, trakeobronşiyal hasar, myokardiyal kontüzyon, aort yaralanması, diyafragma rüptürü, özefagiyal yaralanma araştırılır.

3.2. GÖĞÜS YARALANMASININ PATOFİZYOLOJİSİ

Toraks yaralanmasının en sık etkilediği fizyolojik sistemler solunum ve dolaşım sistemleridir. Ölümler çoğunlukla oksijen alımı ve/veya taşınımındaki yetersizlik sonucu olur. Bu nedenle mortaliteyi önlemenin iki temel yolu solunumun desteklenmesi ve kanamanın durdurulmasıdır. Araç içi kazalarda araç hızının aniden azalması (acceleration/deceleration) sonucu oluşan yırtıcı kuvvetler ana damarlar, trakea ve

bronşlarda yırtılmaya yol açabilirler. Ezici kuvvetler kalbi, sternum ve omurga arasında sıkıştırarak miyokard ve ana damarlarda kontüzyon ya da yırtıklar oluşturabilir (12).

Ateşli silah yaralanmasına bağlı doku hasarı doğrudan merminin kinetik enerjisiyle orantılıdır. Kinetik enerji $KE=1/2 mv^2$ bağıntısıyla hesaplanır. Bu formülde KE: kinetik enerjiyi, m: merminin kütlesini, v: merminin hızını gösterir. Sivil hayatta görülen ateşli silah yaralanmaları genellikle düşük hızlı ve düşük kinetik enerjili mermilerle olur. Askeri silahlarla olan yaralanmalarda, dokuya aktarılan enerji miktarı fazla olduğu için (mermi kütlesi ve namludan çıkış hızının yüksek oluşuna bağlı olarak), doku hasarı daha fazladır.



Tablo 1: Künt toraks yaralanmasının patofizyoloji (12)

3.3. MOLEKÜLER HASAR

Yaralanmaya karşı verilen moleküler ve hücresel düzeydeki yanıt çoklu organ yetmezliğine neden olur. Akciğer çok hassas bir organ olduğu için, bu yanıtı büyütebilir ve akut respiratuar distres sendromu gelişebilir. Sistemik yaralanmaya yanıt olarak, alveolar açıklığı sağlayan ve permeabiliteyi azaltan tip II alveolar hücrelerin salgıladığı sürfaktan da dramatik olarak azalır ve yokluğu akut respiratuar distres sendromu gelişiminde rol oynayabilir. Yaralanmaya karşı gelişen pulmoner yanıt; grafler ve arter kan gazları ile arteryo-venöz şant ve akciğer kompliyansı ölçümü; Swan Ganz kateteri ile pulmoner arter ve ven basınçları ile de kardiyak output gösterilebilir. Yaralanma ile ortaya çıkan göreceli iskemiye reperfüzyon izler.

Yaralanma sonrası doku ile damarlardaki, nötrofiller ve endotel hücreleri arasındaki ilişkileri, sitokinler, adezyon molekülleri ve serbest radikaller yönetir. Yaralanma sırasında dokularda oluşan hipovolemi, arteriyel tromboz veya direkt arter hasarı yüzünden nekroz gelişebilir.

Ancak reperfüzyon sırasında oksijen serbest radikallerinin oluşması nedeniyle yaralanma daha da ağırlaşır. Reperfüzyonun başlamasının hemen ardından kas hücrelerinde hasar görülmeye başlar. Süreç miyokard infarktüsü, inme ve hipovolemiye verilen sistemik yanıttakine benzerdir. Serbest radikaller ve hidrojen peroksidin neden olduğu hasarları önlemenin iki yolu vardır. Bu yollar ya allopurinol gibi ilaçlar ile maddelerin oluşumunu önlemek ya da dokunun bu radikalleri yıkma kapasitesini artırmak (Glutatyon ve superoksit dismutaz bu konuda araştırılmaktadır). Serbest radikallerden başka nötrofiller de aktive hale gelir ve endotele yapışmak suretiyle hasarın artmasına katkıda bulunur (13).

Yaralanmayı takiben sistemik ve pulmoner kapiller geçirgenlik artar. Bunun sonucunda da ödem gelişir. Künt göğüs yaralanması, kafa yaralanmasıyla birlikte olsun veya olmasın, nörojenik bir yanıt ya da sistemik nöral boşalmaya sebep olur. Bu durum pulmoner ve periferik vasküler direnci artırır. Kardiyak output artar. Bunlar endotel hücreleri üzerinde stres oluşturarak hasarlanmaya neden olur. Sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artar. Yaralanma sonrasında göğüs yaralanması olmayan hastalarda bile surfaktan düzeyinde azalma tesbit edilmiştir. Hipovolemik şok durumunda ise mikrovasküler düzeyde trombositler ve lokositler pulmoner arter okluzyonu yaparlar.

Majör toraks yaralanması geçiren bütün hastalarda alveolar kapiller gaz değişimi ve arter hipoksisi olur. Düşük kardiyak output pulmoner ödem ve miks venöz desatürasyon yoluyla hipoksiye katkı yapar. Preload, kontraktilite, afterload, kalp hızı ve ritm kardiyak outputu kontrol eden faktörlerdir. Preload uygun kolloid solusyonları, eritrosit süspansiyonları ile arttırılabilir. Kardiyak kontraktilite çeşitli inotropik ajanlarla (dopamin,epinefrin), afterload vazodilatörlerle (nitropurussid, nitrogliserin) uygun duruma getirilebilir.

3.4. AKCİĞER KONTÜZYONU

En sık nedeni künt yaralanmalardır, belki de her künt toraks yaralanmasında gelişmektedir. Yaralanmaya göğüs duvarı direnç gösterir ve absorbe ettiği kinetik

enerjiyi akciğere iletir. Akciğer kontüzyonunun tedavisinde ana ilke yeterli ventilasyonun sağlanması ve pnömoninin önlenmesidir. Kontüzyonun miktarına bağlı olarak hipoksi ve ventilasyon yetersizliği genellikle ilk 24-48 saatte ortaya çıkar. Başlangıçta çekilen akciğer grafileri normal olsa da, ilerleyen saatlerde çekilen grafilerde konsolidasyon ve infiltrasyon alanları gelişebilir.

Pulmoner kontüzyonun mekanizması hakkında üç görüş vardır;

1- Çarpan enerji dalgasının pozitif basıncı nedeniyle alveollerin gerilmesi ve yırtılması,

2- Enerji dalgasının yoğunluğu farklı olan alveol ve bronşları farklı hızlarda hareket ettirmesi sonucu alveol ve bronşların ayrılması,

3- Enerji dalgasının alveol duvarındaki sıvı-gaz temas yüzeyine çarparak ortak yüzeyi yırtması.

Pulmoner kontüzyonun patogeneğinde akciğer yırtılması üzerinde durulmaktadır. Dört tip pulmoner yırtılma tanımlanmıştır.

Tip 1: Elastik göğüs duvarının kompresyonu nedeniyle alttaki havayla dolu akciğerde yırtılma.

Tip 2: Göğüs duvarının alt kısmının kompresyonu sonucu alt lobun vertebraya doğru ani yer değiştirmesiyle yırtılması.

Tip 3: Kosta kırıklarının yakınında bulunan küçük periferik yırtıklar. Bunlara kırık uçlarının batması neden olur.

Tip 4: Ani göğüs duvar kompresyonu nedeniyle akciğerin yer değiştirmesi sırasında plöro-pulmoner bir yapışıklığın neden olduğu yırtılma.

Tip 1 en sık görülen yırtılma şeklidir. Gençlerde görülür. Tip 3 daha çok yaşlı hastalarda görülür. Tip 2 en az görülür. Tip 4 yalnızca operasyon sırasında ya da postmortem çalışmalarda tanınabilir.

Patolojik bulgular, yaralanmanın ağırlığına ve alveolokapiller hasarın derecesine bağlıdır. Hafif yaralanmalarda intraalveoler kanama ve interstisyel ödem, lokalize alanlarda görülür. Ağır yaralanmalarda alveoler yırtıklar oluşur, ödem ve kanama daha yaygındır. Artmış mukus, azalmış surfaktan, artmış kapiller permeabilite ve bronş içinin kan ve ödem sıvısı ile dolması sonucu komşu akciğer bölgelerinde de konsolidasyon ve atelektazi gelişebilir. Doku ağırlığı artmıştır, komplians azalmıştır. Günler içinde pulmoner kontüzyonda artma olabileceği gibi stabil kalabilir veya geriler (3).

Kontüzyonlu akciğer kısmında dokunun ve hava yollarının ağırlığı, arter direnci artmıştır. Buna karşılık komplians, surfaktan miktarı ve kan akımı azalmıştır. Akciğer

kompliyansında azalmayla beraber pulmoner vasküler direncin artması ve alveolar-arteryel oksijen farkı pulmoner hasarın kapsamı konusunda değerli göstergelerdir.

Kontüzyonlu hastalarda solunum sıkıntısı, solunum sayısında artış, aspirasyon, hemoptizi, siyanoz ve hipotansiyon sık görülür. Fizik muayene açıklayıcı olmayabilir. Buna karşın şiddetli kontüzyon durumlarında raller ve solunum seslerinde azalma görülebilir. Solunum seslerinin olmaması pnömotoraks ya da hemotoraksı gösterebilir.

Grafilerde tek ya da multipl tarzda, yamalı bir görünümü olan alveolar infiltrasyonlar görülebilir. Bunlar birleşerek homojen infiltrasyonları oluşturabilir. Bu homojen infiltrasyonlar bir lobu ya da bütün bir akciğeri tutabilirler. Ayrıca interlober septaya ve peribronşiyal boşluklara kanama nedeniyle perihiler infiltrasyonlar da görülebilir. Yaralanmadan sonraki 6 saatte genellikle intrapulmoner kanama en üst düzeye ulaşır. Bilgisayarlı toraks tomografisi, pulmoner kontüzyonu göstermede rutin filmlerden daha açıklayıcıdır. Eğer yaralanmadan sonraki 48 saat içinde pulmoner kontüzyon radyografik olarak ilerliyorsa aspirasyon, bakteri pnömonisi, akut respiratuar distres sendromu olabileceği akla gelmelidir.

Komplikasyonu olmayan pulmoner kontüzyon genellikle 4-6 gün içinde normale döner. Sıvı ya da kanla dolu olan infiltrasyonların düzelmesi daha geç olur. Eğer kontüzyon yoğun bir şekildeyse veya aspirasyon, enfeksiyon, akut respiratuar distres sendromu gibi olaylar gelişmiş ise karbondioksit retansiyonu ve respiratuar asidoz gelişebilir.

Pulmoner kontüzyonlu hastalar hızlı bir şekilde kritik hale gelebilirler. Bu hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Arteriyel oksijen basıncını 60 mmHg'nın üzerinde tutmak için oksijen desteği verilmelidir. Ağrıyla etkin şekilde mücadele edilmesini önlemek için aktif şekilde göğüs fizyoterapisi yapılmalıdır. Hemotoraks ve pnömotoraks için uygun tüp drenajı yapılmalıdır. Eğer ventilasyon iyi değilse, entübasyon ve mekanik ventilatör desteği gerekir.

Resüsitasyon sırasında hızlı volüm desteği gerektiği zaman, kimi otörler kristalloidlerden ziyade kolloidlerin kullanımını önerir. Eğer resüsitasyon maksadıyla büyük miktarda sıvı vermek gerekliyse pulmoner arter basınçları ve pulmoner kapiller wedge basınçları ölçülmelidir. Hemoglobün 10 gr'ın üzerinde tutulmalıdır. İdrar çıkışı sağlanmalıdır. Antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Kısa süreyle yüksek doz kortikosteroid vermek önerilmiştir.

Pulmoner kontüzyonda sorun ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı gelişen hipoksidir. Kontüzyon ayrıca pulmoner emboli için bir predispozisyon

oluşturmaktadır. Fizik muayene krepitan raller dışında genellikle normal sınırlardadır. Radyolojide minimal veya yaygın konsolidasyon izlenebilir. Konsolidasyonun yaralanmadan hemen sonra görülmesi akut respiratuar distres sendromu, pnömoni ve atelektaziden ayırımı için önemlidir. Tedavide En önemli basamak solunum fizyoterapisi ve sekresyonların temizlenmesidir. Arter kan gazlarında bozulma olursa mekanik ventilasyon gerekir. Sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı ve kolloid sıvılar tercih edilmelidir. Enfeksiyon veya diğer sorunlar ilave olmaz ise radyolojik olarak 3-5 gün içinde düzelme görülür (3).

3.5. AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU

Akut respiratuar distres sendromu, yaralanmanın geç komplikasyonu olup, sepsis, aspirasyon, yağ embolisi, masif kan transfüzyonu ve oksijen toksisitesi başlıca nedenleridir. Bazen operasyon sırasında gelişebilir. Tedavideki ileri teknolojik olanaklara karşın mortalitesi yüksektir. Azalan akciğer kompliyansını düzeltmek için yüksek basınçlı ventilasyon ve ekspirasyon sonu pozitif basınç uygulaması yapılmalıdır (14,15).

Akut respiratuar yetmezliğin görüldüğü akut respiratuar distres sendromunda nonkardiyojenik pulmoner ödem görülmektedir (16,17). Akut respiratuar distres sendromunda görülen interstisyel pulmoner ödem de pulmoner kapiller membran permeabilitesi artmaktadır. Bu sendromda, şiddetli pulmoner disfonksiyona neden olan, hayatta uyuşmayan durumlar, birinci günde gelişen, yedi gün ya da daha fazla devam eden hasarlar karşımıza çıkmaktadır.

Akut respiratuar distres sendromunun erken döneminde; pulmoner mikrosirkulasyonda, nötrofil, platelet ve fibrin kümelenmesi bulunmuştur (16,18). Vazoaktif ya da toksik humoral maddeler ile ilişkili bu birikimler, kapiller endotelial membran hasarı sonucu görülen pulmoner ödeme neden olmaktadır. Histamin, prostaglandin, fibrin yıkım ürünleri, adenosin difosfat, adenosin trifosfat, D fragmanları, kompleman fragmanları, kinin, superoksit, proteolitik ve lisosomal enzimler ile ilişkisi saptanmıştır (16). Bu sürede serbest oksijen radikallerinin çok önemli olduğu kabul edilmektedir (17).

Travmadan saatler sonra nötrofil, fibrin ve platelet agregasyonu ile ilişkili olan interstisyel hemoraji ve ödemin görüldüğü mikrovasküler konjesyon gelişmektedir. Bu süre içinde trakeobronşiyal sekresyonlar minimaldir ve hasta akciğeri klinik olarak

temizdir. X ray de, parankimal yapılar, kalp görünümü ve vasküler yapılar normaldir. Sonrasında akciğer grafisinde, diffüz, simetrik, ince retiküler patern görünümü başlar. Fonksiyonel residuel kapasite azalmaya başlar, sağ ve sol şant gelişir, fizyolojik ölü alanlar artar. Akciğer kompliansı azalır, solunum sayısında artma ve ilerleyici hipoksi gelişir. 48 inci ve 72 inci saatten sonra akciğerde artan radyografik konsolidasyon ve sonradan hiyalin membran gelişimi ortaya çıkar. Özellikle alveolar duktus ve terminal hava yollarında, pulmoner segment ve loblarda konsolidasyona neden olmaktadır. Geç dönem akut respiratuar distres sendromunda; akciğerde ilerleyici ve yaygın fibrozis gelişebilir (16,18).

Akut respiratuar distres sendromunda başarılı tedavi altta yatan sebebe yöneliktir. Septik ve travmatik şoka neden olan yaygın sebeplerin ortadan kaldırılmasında, başarılı akut respiratuar distres sendrom tedavisi ana belirleyicidir. Diğer tedavi ise destektir. İdrar çıkışı için sıvı tedavisi uygulanmalı ve interstisyel ödem için pulmoner kapiller wedge basıncı korunmalıdır.

Akut respiratuar distres sendromunda pulmoner kapiller geçirgenliği güçlü bir şekilde korumak yada aksi yönde değiştirmek steroidler, heparinler, vazodilatatörler ve nonsteroidal antiinflamatuvar gibi ilaçlar kullanılmıştır. Ancak bu ilaçların kullanımı yaygın bir kabul görmemiştir (16,19).

3.6. TRAVMA VE OKSİDATİF STRES

Sağlıklı bir organizmada serbest radikallerin oluşum ve ortamda birikim hızı ile bunların antioksidanlar tarafından ortamdan kaldırılma ya da etkisizleştirme hızı bir denge içerisinde. Bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif Stres’ olarak adlandırılan bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliğin sonucunda organizmanın yapı elemanları olan protein, lipit, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlerin bozulup doku hasarının oluşmasıdır (20,21).

3.7. OKSİDATİF STRESİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

Oksidatif stresin hastalıkların patogeneğinde rolü anlaşıldıkça bu alandaki çalışmalar da yoğunlaşmıştır. Oksidatif stres çalışmalarında serbest radikallerin artışı veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği araştırılmaktadır. Bunun için plazma, serum, eritrosit, doku örnekleri gibi çeşitli materyallerde analiz yapmaya uygun yöntemler geliştirilmiştir. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdürler. Bu yüzden direkt olarak ölçülmeleri zordur. Serbest radikalleri direkt olarak ölçen tek analitik teknik spin rezonans spektrometrisidir. Spin rezonans spektrometrisi ileri teknik donanım gerektirir, ayrıca çok duyarlı olmaması ve mikromolar düzeyde sabit konsantrasyonlarda serbest radikaller gerektirmesi nedeniyle kullanımı yaygın değildir. Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır. Bu yöntemler arasında lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin ölçümü en çok kullanılan yöntemdir (22).

Lipitler serbest radikal hasarına karşı daha hassastırlar. Lipitlerin serbest radikallerle etkileşimi sonucunda, poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif bozulması olarak tanımlanan lipid peroksidasyonu meydana gelir. Lipit peroksidasyonu kendi kendine devam eden otooksidasyon zincir reaksiyonu şeklinde ilerler, hücreye geri dönüşümsüz hasar verir.

Lipit peroksidasyonunda, serbest radikalın etkisiyle membranda bulunan poliansatüre yağ asidi hidro karbon zincirinden bir H atomu koparılmasıyla lipid radikali oluşur. Dayanıklı olmayan lipid radikalinde molekül içi düzenlenme ile çift bağların pozisyonları değişerek dien konjugatları meydana gelir. İlerleyen reaksiyonlarla lipid radikalinin moleküler oksijenle etkileşmesi, lipid peroksil radikali ($ROO^{\cdot}$) oluşumu ile sonuçlanır. Oluşan lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerine etki ederek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlere dönüşürler. Böylece olay otokatalizasyon ile devam eder (22).

3.7.1. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Bileşenleri

Malondialdehit ölçümü lipid peroksidasyonunun derecesinin belirlenmesi için en sık başvurulanan testtir. Malondialdehit ölçümü en yaygın olarak tiyobarbitürik asit yöntemiyle yapılır. Bazı deneysel sistemlerde tiyobarbitürik asit yönteminin esas olarak malondialdehitin kendisini ölçtüğü gösterilmiştir. Ancak çoğu sistemde bu test malondialdehit için spesifik olmadığından tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddelerin ölçümü şeklinde ifade edilir. Saf lipidlerle yapılan çalışmalar ve hayvanlar üzerinde yapılan denemeler, tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ölçümü ile lipid peroksidasyonunu ölçen diğer metotlar arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ölçümü çok basit ve hızlı olmakla birlikte biyolojik materyallere uygulanmasında çeşitli problemler vardır. Numunede mevcut ya da reaksiyon sırasında açığa çıkan pigmentler kolorimetrik ölçümü interfere edebilirler. Ayrıca malondialdehit dışındaki aldehitler de tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ile renkli kompleks oluşturmak üzere reaksiyona girebilirler.

Metal iyonlarının katalizi eşliğinde lipid peroksidlerin yıkımıyla oluşan aldehitler hücrede metabolize olurlar ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundan, tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren ve ölçülebilen maddeler meydana gelir. Bu bileşiklerin tümüne birden reaksiyona girdikleri aside atfen ‘ tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri ‘ denilir ve kısaca ‘TBARS’ şeklinde ifade edilir. Malondialdehit bunlardan sadece biri olup en fazla oluşan aldehittir (23). Bu nedenle lipid peroksidasyon derecesiyle iyi korelasyon gösteren malondialdehit, lipid peroksidasyonun belirteci olarak kullanılabilir.

Lipid peroksidasyonu ölçümünde kullanılan en güvenilir yöntemler; yüksek performanslı sıvı kromatografisi, gaz kromatografisi, kütle spektrofotometresi veya antikor temeline dayanan yöntemlerdir. Kolorimetrik tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri yöntemi uygulaması kolay ve ucuz olması nedeniyle tercih edilir.

3.7.2. Miyeloperoksidaz

Miyeloperoksidaz; nötrofil sitoplazmik granüllerin ana bileşenidir. Dokuda myeloperoksidazın total aktivitesi dokudaki nötrofil infiltrasyonun varlığının direkt ölçümü ve akciğer hasarının indirekt göstergesidir. Pulmoner nötrofil birikiminin derecesi myeloperoksidaz aktivitesinin ölçümü ile bulunur. Miyeloperoksidaz genel

olarak mikrobisit aktiviteye sahip bir hemoprotein olarak bilinmesine karşın, aynı zamanda güçlü pro-aterojenik özellikler de gösterir. Örneğin, LDL kolesterolü okside edebilir ve böylelikle, makrofajlar tarafından kolesterol alımı provoke edilir; bu da köpük hücre oluşumunu artırır (24). Ayrıca, miyeloperoksidazın metalloproteinazları aktive ettiği, plak stabilizasyonunu bozduğu ve aterosklerotik plağın yırtılmasına neden olduğu gösterilmiştir (25). Anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan kişilerde ve yırtılmaya eğilimli hassas plakların içinde miyeloperoksidaz aktivitesinin arttığı bilinmektedir (26,27).

Nitrik oksidin inflamatuvar hücrelerde, endotelial yapışmayı azaltıcı etkisi, antitrombosit ve damar düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkiler gibi biyolojik etkileri de vardır (28,29). Miyeloperoksidaz, katalizör olarak endotelden üretilen nitrik oksidi kullanmaktadır (30,31). Bu nedenle, miyeloperoksidaz aktivitesinin artması nitrik oksid inaktivasyonunun artmasına; bu da nitrik oksidin vazodilatör ve anti-inflamatuvar etkilerinin azalmasına neden olmaktadır. Akciğer dokusunda polimorfonukleer nötrofillerin infiltrasyonu, miyeloperoksidaz aktivitesinin ölçümü ile tanımlanmıştır (32).

3.7.3. Nitrik Oksit

Nitrik oksit 'azot monoksit' de denilen renksiz bir gazdır. Organik çözücülerde daha iyi olmakla beraber suda da çözünür, hücre içinde ve hücreler arasında kolayca difüzyona uğrayabilir. Nitrik oksit radikalinin stabil son ürünleri nitrit (NO_2^-) ve nitrattır (NO_3^-). Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğu nitrata dönüşmüştür.

Nitrik oksit birçok biyolojik reaksiyona girer, nitrik oksit O_2 ile reaksiyona girerek inaktif metabolitlerine dönüşmektedir, bunlar nitrit ve nitrattır. Nitrit/nitrat, nitrik oksit-L-arginin yolunun stabil metabolitleridir. Bu metabolitlerin biyolojik sıvılarda ölçümünün klinik belirleyici olabileceği düşünülmüş ve özellikle son on yılda bu konu üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftlenmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir. Bu molekülün yarı ömrü çok kısa olup 10-20 saniye kadardır. Nitrik oksit, otokrin ve parakrin bir mesajcı olarak görev yapmaktadır. Lipofilik yapıda olan ve normalde serbest radikal gazı olarak bilinen nitrik oksit, vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir.

Nitrik oksit diffüzyonla düz kaslara kolayca geçerek çözünebilen guanilat siklaz enziminin heme demirine bağlanır ve siklik guanozin monofosfat (c-GMP) sentezini uyarır. c-GMP artışı myozin hafif-zincir kinazı fosforilleyerek inaktif hale getiren protein kinaz G'nin uyarılması sonucu damarın vazodilatasyonuna sebep olur. Nitrik oksit, ayrıca antiviral ve antibakteriyel özelliklerinin bir sonucu olarak nonspesifik konak savunmasında majör rol oynamaktadır (38,39,40,41,42). Sentezlenen nitrik oksit aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptörlerin fonksiyonlarını da değiştirir.

Nitrik oksit, homeostazın sürdürülmesinde önemli bir moleküldür. Hipertansiyondan septik şoka kadar birçok patolojik durumda etkilidir. Nitrik oksit sentaz enzimi ile L-argininden sentez edilir. Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Normal fizyolojik süreçler için nitrik oksit sentaz ile üretilen miktarlara gereksinim vardır. Doku hasarı ve zedelenmesi gibi durumlarda ise indüklenebilir nitrik oksit sentaz ile aşırı miktarlarda nitrik oksit üretilir. Akut enflamatuvar olaylarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz ile üretilen miktarlar hem koruyucu hem de zarar verici olabilir.

Yaralanma ve Nitrik Oksit: Nitrik oksit sentaz ile üretilen nitrik oksit normal fizyolojik olayların sürdürebilmesi için gereklidir. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz ile üretilen yüksek konsantrasyonlar ise hasarı artırır (43). Bu paradoks ve puliripotent aktivite birçok araştırmacı için yorumsal karmaşıklıklara neden olmakta; bu durum da yeni araştırmaların yapılmasına yol açmaktadır. Aynı durumlar için, aynı ya da farklı modeller kullanılarak yapılan pek çok çalışmanın sonuç ve yorumlarındaki farklılıklar da buradan kaynaklanıyor olabilir.

Bugüne dek yapılan çalışmalardaki farklı sonuçlar hem metodolojideki farklılıklardan hem de bu paradoksal etkiden kaynaklanmaktadır. Bu konudaki yeni çalışmalar hem sistemik hem de lokal etkilere yönelik inhibe edici ajanların kullanımı ile tekrarlanabilir modeller üzerinden yapılmalıdır. Hayvan deneylerindeki buluşların insan modellerine aynen uygulanması olası olmadığından daha fazla sayıda iyi planlanmış ve tekrarlanabilen metodolojisi olan klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, indüklenebilir nitrik oksit sentaz selektif olarak inhibe edilerek bazal düzeyde nitrik oksit salınımı sağlanabilirse aşırı üretimin zararlı etkilerine karşı korunma sağlanabilir. Yani bütün amaç, bazal düzeydeki

salınımına olumsuz etkilemeden, sadece aşırı salınımın kontrol altına alınması ve artan miktarın etkisiz hale getirilmesi olmalıdır.

3.8. ANTİOKSİDANLAR

Oksidatif stresin oluşumunu ve meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar "antioksidan savunma sistemleri" olarak bilinirler.

Organizmayı oksidatif strese karşı koruyan antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasar, hücre içi ve hücre dışı savunma mekanizmaları ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunmadan albumin, bilirubin, transferin, ürik asit, serulaplazmin gibi çeşitli moleküller sorumlu iken hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler temel antioksidan savunmayı yapmaktadırlar.

Superoksit dismutaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon reduktaz, katalaz ve sitokrom oksidaz bu enzimlere örnek olarak verilebilir. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu antioksidan enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (33).

3.8.1. Melatonin

İlk kez 1958 yılında Lerner ve ark. (34) pineal gland'dan ve kurbağalardaki 'melanofor hücreleri'ni etkilediği için 'melatonin' adı verilen bir hormonun varlığını dikkati çekmiştir. Diğer pineal indollerine kıyasla hakkında çok daha fazla bilgi sahibi olduğumuz melatonin'in temel fizyolojik fonksiyonları; uyku, davranış ve sirkadyen ritimlerin düzenlenmesi ile immun sistem ve reproduksiyon ile ilişkili etkileridir (35,36). Yine, nörotropik bir özelliğe sahip olduğu ve bu nedenle de bellek fonksiyonu ile de ilişkili olduğu iddia edilmektedir (37).

Melatonin en zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini ($\text{OH}^\cdot$) ortadan kaldıran bir antioksidandır ve günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Melatonin hidroksil serbest radikali ($\text{OH}^\cdot$) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini ($\text{O}_2^\cdot$) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir.

Melatoninin antioksidan olarak diğerk bir özelliğı lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir.

3.8.1.1. Melatoninin Antioksidan Etkisi

Melatoninin antioksidan özelliğı üç ana başlık altında toplanabilir:

1-Direkt Antioksidan Etki: Melatonin OH^- , H_2O_2 , O_2^- , HOCl , NO^- , ONOO^- gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiğı gösterilmiştir. Melatoninin antioksidan özelliğı yapısındaki pirol halkasından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalar, melatoninin en güçlü antioksidanlardan biri olduğunu kanıtlamıştır. Melatonin yayılmakta olan lipit peroksidasyonunu peroksil radikaline bağlanarak sonlandırır. Oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ettiğı ve böylece onların biyomoleküller üzerindeki zararlı etkilerini önleyebildiğı öne sürölmektedir.

2- Antioksidan Enzim Aracılı Etki: Superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon redüktaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunu ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla da oksidatif stresi baskılayabildiğı düşünölmektedir.

3- Prooksidan Enzim Aracılı Etki: Melatonin bazı prooksidan enzimleri inhibe ederek, serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla da antioksidan sistemi desteklediğı düşünölmektedir. Melatonin hem suda hem de lipid fazda çözünebildiğinden, antioksidan etkisi organizmanın her bölgesine ulaşabilir.

3.9. YARALANMA VE DEKSAMETAZON

Deksametazon bir kortikosteroid türevidir. Şiddetli inflamatuvar patolojilerde kullanılan antienflamatuvar ve potent immünsüpresif bir ajandır. Uzun dönem tedavilerde; farklı inflamatuvar durumların semptomlarını sık sık kontrol etmek gereklidir. Fibroblast ve makrofajların diferansiyasyonu ve proliferasyonu glukokortikoidler tarafından inhibe edilmektedir. Ayrıca birçok proinflamatuvar

endotelyal hücrelerin cevabını inhibe etmektedir. Steroidlerin uzun dönem tedavilerde teropatik yararlarına rağmen bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırmaktadır.

Kortizon'a göre daha kuvvetli olan deksametazon, damar geçirgenliğini azaltması sayesinde ödemlerin tedavisinde (genellikle beyin tümörlerinde) kullanılır. Bunun dışında birçok kortikosteroid gibi antienflamatuar ve immünosüpresan özellikleri vardır.

Kortikosteroidlerin çok sayıda yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu etkiler şunlardır (5,6,44,45,).

- Hücre membranının stabilizasyonu,
- Süperoksit radikallerinin nötralizasyonu,
- Lipit peroksidasyonunun sınırlanması,
- Hücre içi kalsiyum akışının azaltılması,
- Uyarıcı aminoasit salımının azaltılması,
- Doku ödeminin azaltılması,
- İnflamatuar yanıtın azaltılması,
- Omurilik kan akımının artırılması.

Standart olarak damar içi ya da kas içi kullanılır. Bilinen yan etkileri, bir glukokortikosteroid olduğu için (bu steroidler normalde vücutta glikoz sentezini tetikler) kilo aldırması, intraoküler basıncı arttırması sonucu glokoma sebep olabilmesi, mideyi hassaslaştırması sonucu ülserleşme ihtimalini arttırması ve bağışıklık sistemini bastırmasıdır. Daha birçok yan etkisi olsa da gerek yaralanma tedavisinde gerek de onkolojik vakalarda ödemlerin tedavisinde kullanılması açısından önemli bir ajandır.

4. MATERYAL- METOD

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi ve Tıbbi Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup Ocak 2008-Mayıs 2008 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmada 200 ile 250 gram arasında değişen 80 adet dişi Spraque-Downey rat kullanıldı. Ratlar İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi ve takibi yapıldı. Çalışma İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları laboratuvarında normal cerrahi aletler ve yüksekten ağırlık düşürme yöntemi için gerekli cihaz kullanılarak gerçekleştirildi. Dokuda tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ve myeloperoksidaz aktivitesi, serumda tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ve nitrik oksit (nitrit ve nitrat olarak) tayini İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında, histopatolojik inceleme ise İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Ratlar çalışma öncesi ve çalışma sırasında her kafeste en fazla dört hayvan bulunacak şekilde sabit oda sıcaklığında, her gün kafes temizliği ve beslenme gereksinimi sağlanmak şartı ile barındırıldı.

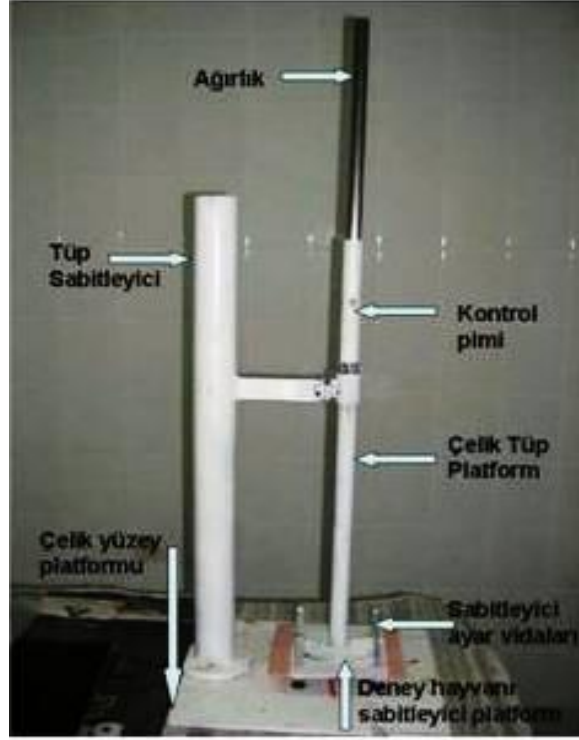
4.1. ANESTEZİ

Cerrahi işlemler öncesi tüm ratlara 10mg/kg dozunda ksilasine (Bayer Birleşik Alman İlaç Fabrikaları; İstanbul) ve 75mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Parke Davis, İstanbul) intraperitoneal yol ile uygulandı. Gereksinim duyulması durumunda başlangıçta uygulanan dozların % 20'sini aşmayan dozlar aralıklı olarak tekrarlandı.

4.2. TRAVMA MODELİ

Travma modeli için sabit bir platform ve çelik tüpten oluşan bir travma düzeneği hazırlandı (Resim1). Yapılan çalışmalarda ratlarda yaşam ile bağdaşır bir akciğer kontüzyonu oluşturmak için yaklaşık 2.45 joullük bir travma gerekmektedir (46).

Silindirin yükseklięi ve dūřūrūlecek aęırlık $E = mgh$ formūlū ile saptanmıř olup uygun yūksekklik 50 cm, uygun aęırlık 0.5 kg dı. Būylece uygulanacak travma standardize edilmiř oldu.



Resim 1: Travma Modeli

Bu dūzenek kullanılarak, anestezi uygulaması sonrasında ratların saę hemitoraksları çizilerek (Resim 2) supine pozisyonda çelik yüzey platforma yatırıldı. Būylece ratlar çelik yüzey platform ile sabitleyici platform arasına yerleřtirilmiř oldu. Bu pozisyondaki kontrol grubu hariç 64 rata 50 cm yukarıdan olacak řekilde vertikal çelik silindirik bir tūp içerisinden 0.5 kg lık bir metal aęırlık serbest dūřme ile sabit bir hızda saę hemitoraks ūzerine bırakıldı. Travma sonrası solunumu dūzensizleřen ya da mukozalara soluklařan deneklere hipotansiyon geliřmiř olması nedeni ile 1 ml serum fizyolojik intraperitoneal yol ile uygulandı. Ayrıca hemotoraks ya da pnōmotoraks olabileceęi dūřūnūlerek oksijen verildi.



Resim 2 : Travma uygulanacak ratların lokalizasyonun belirlenmesi

Deney işleminden hemen sonra iki rat solunum arresti oldu. Bu iki rata solunum desteği sağlandı ve solunumu dönen bu iki rat deneye dahil edildi. Ancak ratlardan biri 36 saat sonra ex oldu ve deneyden çıkarıldı. Travma sonrasında bütün deneklerin solunum, beslenme ve sıvı ihtiyaçları takip edildi.

4.3. DENEY GRUPLARI

Ratlar, her grupta toplam 16 hayvan olacak şekilde, beş gruba (Tablo 2) randomize olarak ayrıldı:

1nci grup (Kontrol grubu): Kontrol grubunda yer alan ratlara anestezi verilerek sadece travma düzeneğine yatırıldı ve 1 ml serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı.

2nci grup (Travma grubu): Travma grubunda yer alan ratlara toraks travması oluşturulduktan sonra intraperitoneal olarak 1 ml serum fizyolojik uygulandı.

3ncü grup (Melatonin tedavi grubu): Melatonin tedavi grubunda yer alan ratlara toraks travması oluşturulduktan sonra 50 mg/kg dozunda melatonin intraperitoneal olarak uygulandı.

4ncü grup (Deksametazon tedavi grubu): Deksametazon tedavi grubunda yer alan ratlara toraks travması oluşturulduktan sonra 0.01 mg/kg dozunda dexametazon intraperitoneal olarak uygulandı.

5nci grup (Melatonin ve Deksametazon kombine tedavi grubu): Melatonin ve deksametazon kombine tedavi grubunda yer alan ratlara toraks travması oluşturulduktan sonra 50 mg/kg dozunda melatonin ve 0.01 mg/kg dozunda deksametazon intraperitoneal olarak uygulandı.

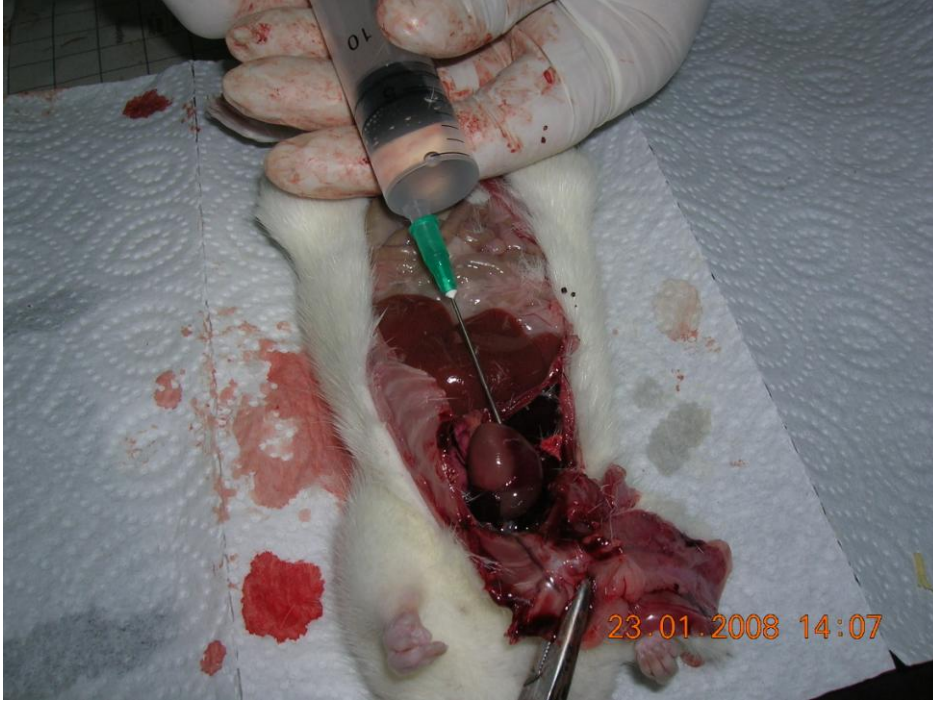
Her grupta yer alan toplam 16 denekten 8 tanesi 24 saat sonra ve diğer 8 denek 48 saat sonra biyokimyasal analiz ve histopatolojik değerlendirme için sakrifiye edildi.

Gruplar	24 saat sonra Sakrifiye	48 saat sonra Sakrifiye	Toplam
1. grup (Kontrol)	8	8	16
2. grup (Travma)	8	8	16
3. grup (Melatonin)	8	8	16
4.grup (Deksametazon)	8	8	16
5. grup (Melatonin-Deksametazon)	8	8	16
Toplam	40	40	80

Tablo 2: Gruplara göre ratların dağılımı.

4.4. PERFÜZYON, KAN VE DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Tüm gruplarda yer alan hayvanlarda, önceden belirlenen süreç sonrasında, ksilazine ve ketamin hidroklorür kullanılarak derin anestezi oluşturulduktan sonra torakotomi uygulanarak kalpten 5cc kan alındı. Kan alındıktan sonra serum fizyolojik ile 5 dakika süreyle intrakardiyak perfüzyon yapıldı. (Resim 3). Perfüzyonu takiben akciğer dokusu hızlı bir şekilde çıkarıldı (Resim 4). Biyokimya için alınan doku örnekleri kuru buz içerisinde çalışılacağı alana hızla taşındı (Resim 5). Kan örnekleri ise düz tüpe alınarak çalışılacağı alana taşındı (Resim 6). Histopatolojik inceleme için alınan örnekler % 10 formaldehid içine konuldu.



Resim 3: Serum fizyolojik ile intrakardiyak perfüzyon yapılması



Resim 4 : Perfüzyon sonrası çıkarılan sağ akciğer parankimi.



Resim 5: Biyokimyasal inceleme için alınan ve kuru buz içinde taşınan doku örnekleri



Resim 6 : Biyokimyasal inceleme için alınan kan örnekleri.

4.5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

%10 formaldehit içinde fikse edilen akciğer dokularından elde edilen kesitler Hematoksilen-eozin ile boyanarak incelendi. Histolojik değerlendirme, kör olarak yapıldı. Histopatolojik değerlendirme dört farklı parametre ile yapıldı.

1- Atelektazi, konjesyon ve intraalveoler kanama, fokal, yamalı (5 büyük büyütme alanından küçük multifokal odaklar) ve difüz (5 büyük büyütme alanı boyunca devam eden) olarak değerlendirildi.

2- Parankimal inflamasyon hafif (tek tek duran inflamatuvar hücreler), orta (2-4'lü gruplar halinde) ve ağır (5 hücreden fazla topluluklar halinde) şeklinde derecelendirildi ve inflamasyonun cinsi, nötrofil ağırlıklı, mikst (nötrofiller ve mononükleer hücreler birlikte) ve mononükleer ağırlıklı olmasına göre değerlendirildi.

3- Perivasküler mononükleer inflamasyon hafif (hücreler tek tek), orta (gruplar halinde), ağır (damar etrafında manşon oluşturan şekilde) olarak derecelendirildi.

4- Bronşiyol hasarının derecelendirilmesi ise, fokal epitel hasarı-fokal duvar harabiyeti ve abseleşmelerle giden yoğun bronşiol destrüksiyonu varlığına göre yapıldı.

Bu dört parametre aşağıdaki gibi derecelendirildi.

Atelektazi—konjesyon ve intraalveoler kanama derecelendirilmesi;

Grade 0- yok

Grade 1- fokal

Grade 2- yamalı (5 büyütme alanından küçük odaklar, ancak multifokal)

Grade 3- yaygın (5 büyük büyütme alanı boyunca)

Parankimal inflamasyon derecelendirilmesi hücre yoğunluğuna ve hücre tipine göre değerlendirildi;

Hücre yoğunluğuna göre:

Grade 1- hafif inflamasyon / hücreler tek tek duruyor

Grade 2- orta derecede inflamasyon / 2-4 lü gruplar oluşturan topluluklar

Grade 3- ağır inflamasyon / >5 hücreden fazla topluluklar

Hücre tipine göre:

1- Nötrofil ağırlıklı

2- Nötrofil ve mononükleer hücre hakimiyeti

3- Mononükleer hücreler ağırlıkta

Perivasküler mononükleer inflamasyon derecelendirilmesi;

Grade 0- yok

Grade 1- hafif (tek tek hücreler)

Grade 2- orta (grup halinde hücreler)

Grade 3- ağır (damar etrafında manşon oluşturan birikim)

Bronşiol hasarı derecelendirilmesi;

Grade 0- yok

Grade 1- fokal epitel hasarı

Grade 2- fokal duvar harabiyeti

Grade 3- abseleşmelerle bronşiolde yoğun hasar

4.6. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Biyokimyasal analizler kör olarak çalışıldı.

4.6.1 Serum Nitrik Oksit Analizi

Cortas ve arkadaşlarının (47) yöntemi kullanılarak nitrik oksit düzeyi çalışıldı. Organizmada endojen olarak üretilen nitrik oksit saniyeler içinde nitrit (NO_2) ve nitrate (NO_3) okside olduğundan ölçümü direkt olarak yapılamamaktadır. Nitrat nitrite indirgendikten sonra Gries reaksiyonu ile kolorimetrik olarak ölçülür. Her ne kadar nitrit ve nitrat konsantrasyonları ayrı, ayrı ölçülebilir ise de genellikle total nitrik oksit (nitrit + nitrat) olarak ölçülmektedir. Nitrik oksit deneyinde numune olarak kullanılan doku homojenatı, serum ve plazma gibi örnekler proteince zengin sıvılar olduğundan nonspesifik reaksiyonların önüne geçebilmek için deproteinize edildikten sonra analizde kullanılır.

4.6.1.1 Deneyde Kullanılan Reaktifler

Kadmiyum (Cd) granülleri, Glisin-NaOH tamponu (0.2mol/L,pH=9.7), N-naftiletilendiamin (0.77 mmol/L), sülfanilamid (58 mmol/L), CuSO_4 (5 mmol/L), H_2SO_4 (0,1 mol/L), NaNO_2 (0.1 mol/L) stok standart (10 mmol/L $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ içinde), NaOH (55 mmol/L), ZnSO_4 (75 mmol/L).

4.6.1.2. Örnek Hazırlanması

Biyokimyasal analiz için getirilen kan örneği 3000 g 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serumuna ayrıldı. Ayrılan 500 µl serum üzerine 2 ml ZnSO₄ (75 mmol/L) ilave edilerek vortekslendi. Sonra 1.250 ml NaOH (55 mmol/L) ilave edilerek tekrar vortekslendi. Elde edilen karışım 3000 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek deproteinize süpernatant elde edildi. Süpernatant numune olarak kullanıldı.

Kadmiyum granüllerine 5 mmol/l bakır sülfattan 1 ml eklendi, 2 dakika süre ile vortekslendi ve kadmiyumlar aktive edildi. Kadmiyumlar üzerine 1 ml süpernatant ve 1 ml Glisin-NaOH tamponu eklendi ve 2 saat boyunca çalkalandı. Böylece dokudaki nitratin kadmiyumla nitrite indirgenmesi sağlandı. İki saat sonra 1 ml indirgenmiş sıvı alındı, üzerine 1 ml Gries reaktivi (sulfanilamid ile N- naftiletilendiamin) eklendi ve 30 dakika süre ile inkübe edildi. Sürenin sonunda spektrofotometre 545 nm'de distile su ile sıfırlandı ve örneklerin absorbansları okundu. Örneklerin nitrit konsantrasyonları, hazırlanan sodyum nitrit grafiğinden yararlanılarak hesaplandı (47).

4.6.1.3. Kalibratörler

Stok Kalibratör: 0.1 mol/L NaNO₂ (10 mmol/L Na₂B₄O₇ içinde)

Çalışma Kalibratörü: Stok kalibratörün 10-100 arası dilüsyonları distile su ile hazırlanarak elde edildi.

4.6.1.4. Sonuçların Hesaplanması

Nitrik oksit sonuçlarını hesaplamak için önce çalışma kalibratörlerinin konsantrasyonlarının optik dansiteleri bulundu. Çalışma kalibratörlerinin konsantrasyonunun optik dansiteye bölünerek elde edilen sonuçların ortalaması faktör olarak hesaplandı. Sonra deney numunelerinin optik dansiteleri ölçüldü. Çıkan sonuç faktörle çarpıldı ve nitrik oksit değeri bu şekilde hesaplandı.

4.6.2. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Bileşenleri

Tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri Buege ve arkadaşlarının yöntemi ile analiz edildi. Yöntemin özünde ortamda bulunan malondialdehit ve diğer tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren bileşiklerin renkli bir kromojen oluşturması yatmaktadır. Oluşan kromojenin 535 nm'de absorbansı okunarak tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin konsantrasyonu tespit edilmektedir (48).

4.6.2.1. Kullanılan reaktifler

0,25 M HCl solüsyonu, %0,37 tiyobarbitürik asit çözeltisi (3,7gr tiyobarbitürik asit, 1 litre 0,25 mol HCl içerisinde çözülür), %15 triclorasidik asit çözeltisi (15 gr triclorasidik asit, 100mL 0,25M HCl içerisinde çözülür).

4.6.2.2. Örneklerin Hazırlanması

Tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri serum ve dokuda çalışıldı.

Doku örneklerinin hazırlanması: -70 derecede saklanan akciğer doku örnekleri çalışmadan bir gün önce deep-freezden çıkarılarak bir gece süreyle buzdolabı (+4°C) ortamına konularak yavaş yavaş çözünmesi sağlandı. Ertesi sabah, çözünen dokular serum fizyolojik ile yıkanıp steril ped içerisinde kurulandıktan sonra tartıldı ve tam ağırlıkları kaydedildi. Yaklaşık 200 mg ağırlığındaki doku örnekleri 16 x 100 mm ebadında steril cam tüplere yerleştirildikten sonra üzerlerine 2 ml soğuk 50 mM potasyum-fosfat tampon (pH:6,0) ilave edildi. İçinde doku örnekleri bulunan tüpler buz dolu kaplara yerleştirildikten sonra Ultra Turrax T25 Basic (Almanya) homojenizatörde 16000 devir/dakika hızda 2 dakika süreyle homojenize edildi. Yaklaşık 1/10 (w/v) dilüsyona sahip homojenatların 1 ml'si alınarak ayrı bir tüpe yerleştirildi ve ertesi gün myeloperoksidaz analizinde kullanılmak üzere buzdolabı (+4 °C) ortamında muhafaza edildi. Geride kalan 1 ml'lik ilk homojenat 5000 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant aynı gün tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ve doku protein analizinde kullanılmak üzere yaklaşık 0,5 ml'lik alikuatlar halinde iki ayrı tüpe transfer edildi.

Örneklerin çalışılması: Serum ve akciğerden elde edilen 250 µL örnekler vida kapaklı tüplere kör olarak 250 µL distile su ve 250 µL çalışma standartları ile birlikte konuldu. Sonra 0,5 ml tiyobarbitürik asit ve 1,5 ml triclorasidik asit bu karışım üzerine ilave edildi. İyice karıştırıldıktan sonra tüplerin kapakları kapatıldı. Kaynar su banyosunda 30 dakika kaynatıldıktan sonra, su banyosundan çıkartılıp musluk suyu altında soğutuldu. Soğutma işleminden sonra her tüpe 3 ml n-bütanol ilave edildi ve iyice vortekslendi. 2000 g' de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında üstte kalan pembe-kırmızı renkli berrak süpernatantlar alınıp ve 535 nm dalga boyunda n-bütanole karşı absorbanları okundu.

4.6.2.3. Kalibratörler

Stoke Kalibratör (1mM): 1,1,3,3 tetraetoksipropan (Sigma, T-9889) standart hazırlamada kullanılır. 29,7 µl 1,1,3,3 tetraetoksipropan alınır ve etanolle 100 mL'ye tamamlanır. Bu çözelti 1 mM konsantrasyona sahiptir. Buzdolabında 1 ay saklanabilir.

Çalışma Kalibratörleri: Stok kalibratör etil alkol ile seyreltilerek, deney günü taze olarak hazırlanır.

Standart 1 (8 µM): 80 µl stok standart, etil alkolle 10 ml ye seyreltilir.

Standart 2 (4 µM): 40 µl stok standart, etil alkolle 10 ml ye seyreltilir.

Standart 3 (2 µM): 20 µl stok standart, etil alkolle 10 ml ye seyreltilir.

Standart 4 (1 µM): 10 µl stok standart, etil alkolle 10 ml ye seyreltilir.

4.6.2.4. Sonuçların Hesaplanması

Tiyobarbitürik reaktif asit bileşenleri sonuçları hesaplanırken; önce çalışma kalibratörlerinin konsantrasyonlarının optik dansiteleri bulundu. Çalışma kalibratörlerinin konsantrasyonunun optik dansiteye bölünerek elde edilen sonuçların ortalaması faktör olarak hesaplandı. Sonra deney numunelerinin optik dansiteleri ölçüldü. Çıkan sonuç faktörle çarpıldı ve tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerinin değeri bu şekilde hesaplandı.

4.6.3. Miyeloperoksidaz Analizi

Doku miyeloperoksidaz aktivitesi Bradley ve arkadaşlarının yöntemi ile ölçüldü (49). Bu yöntemde substrat içerisinde mevcut H₂O₂ miyeloperoksidaz aktivitesi ile parçalandıktan sonra açığa çıkan moleküler oksijen, ortamda mevcut kromojen (4-aminoantipyrine/pheno) ile kompleks oluşturarak pembe-kırmızı renk meydana getirir. Oluşan renk yoğunluğu örnekte bulunan enzim aktivitesi ile lineer artış gösterir. Renk yoğunluğu 510 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü ile enzim aktivitesi tayin edilir

4.6.3.1. Deneyde Kullanılan Reaktifler

% 0.5'lik hexadecyltrimethyl ammonium bromid (HDTMAB), % 2 phenol içinde hazırlanan 25 mM 4-aminoantipyrine (4-AAP) çözeltisi, 1.7 mM H₂O₂.

4.6.3.2. Örnek Hazırlanması

Miyeloperoksidaz analizi için ayrılan 1 mL hacmindeki ilk homojenat üzerine 1 mL % 0.5'lik hexadecyltrimethyl ammonium bromid, ilave edilerek 16000 devir/dakika hızda ikinci kez homojenize edildi. Elde edilen ikinci homojenat üç kez dondurulup çözölmek suretiyle lizozomların parçalanıp enzim proteininin serbest kalması sağlandı. Daha sonra +4°C'de 3500 g'de 30 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen süpernatanttan 0.2 ml alındı. Alınan süpernatant üzerine 1.4 ml 4-aminoantipyrine çözöltisi ve 1.4 ml H₂O₂ (1.7 mM) ilave edilir. Elde edilen karışım 510 nm'de 5 dakika boyunca absorbans artışı (delta absorbans) kaydedildi. Substratta bulunan 4-aminoantipyrine çözöltisinin molar extinction katsayısı (E=7100) kullanılarak, kinetik ölçüm yöntemi ile total enzim aktivitesi hesaplandı.

4.6.3.3. Sonuçların Hesaplanması

$\dot{U}/L = [\text{Optik Dansite} / t (\text{dakika})] \times E$ formülü kullanılarak total aktivite hesabı yapılır. Sonucu U/gr.yaş doku cinsinden vermek için total aktivite, her bir testte kullanılan yaş doku ağırlığına bölünür.

Miyeloperoksidaz Enzim Ünitesi; 25 °C'de 1 dakikada 1 mikromol H₂O₂'i parçalayan enzim aktivitesi olarak kabul edildi. Formüldeki E, analizde kullanılan 4-aminoantipyrine çözöltisinin molar extinction sabitidir (49).

5. İSTATİKSEL ANALİZ

Deney gruplarının tümünün biyokimyasal olarak değerlendirilen parametreler açısından karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analiz (Analysis of Variance) testi, grupların ikili olarak birbiri ile karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmenin istatistiksel analizi ise Pearson Chi-Square testi kullanıldı. İstatistiksel çözümlerler “SPSS for Windows” paket programının “10.0 versiyonu” kullanılarak gerçekleştirildi. $p < 0.05$ olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

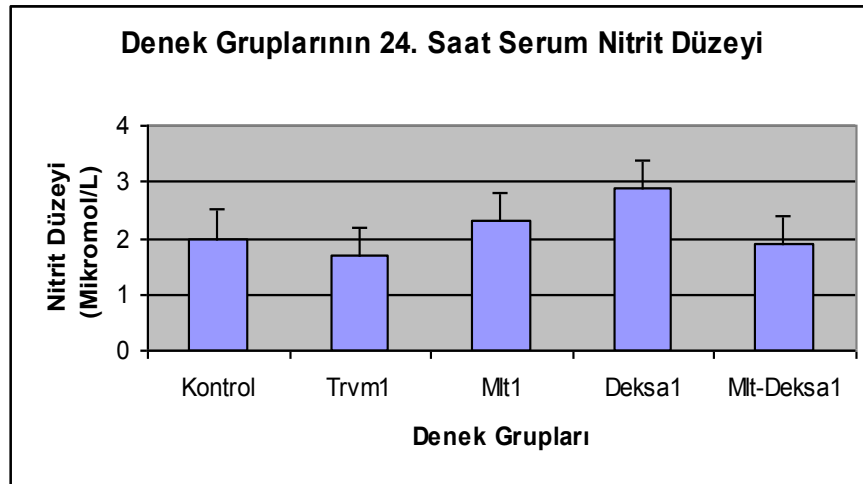
6. BULGULAR

6.1. BİYOKİMYASAL ANALİZ

6.1.1. Nitrik Oksit Düzeyleri

Nitrit ve nitrat düzeyi olarak ölçüldü. Nitrit değerleri değerlendirmeye alındı.

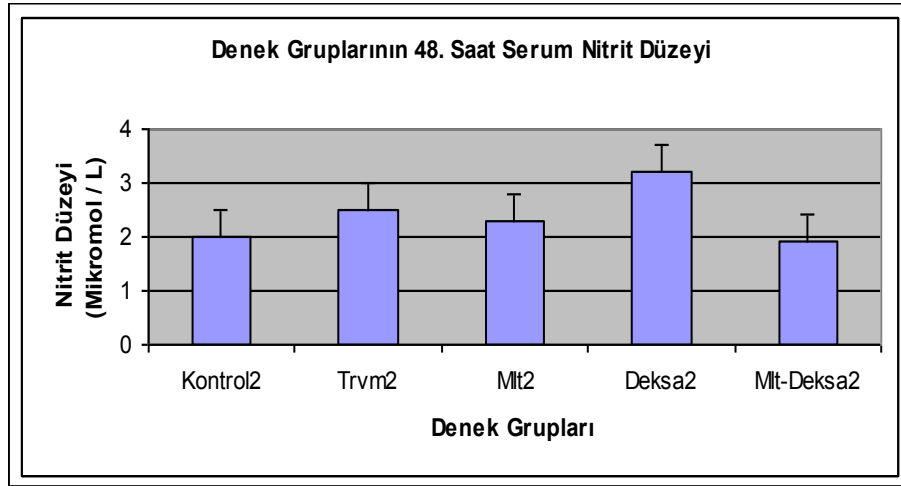
Nitrit düzeyleri 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol gruplarında 2 ± 0.4 , 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 1.7 ± 0.5 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 2.3 ± 0.6 , 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda 2.9 ± 1.1 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 1.9 ± 0.8 olarak bulundu (Grafik 1).



Grafik 1: 24 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının nitrit düzeyleri

24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının nitrit düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark yoktu. Mann-Whitney U testi uygulanmadı (Grafik 1).

Nitrit düzeyleri 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol gruplarında 2 ± 0.4 , 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 2.4 ± 0.4 , 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 2.3 ± 0.7 , 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda 3.2 ± 1.2 , 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 1.9 ± 0.5 olarak ölçüldü (Grafik 2).



Grafik 2: 48 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının nitrit düzeyleri

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının serum nitrit düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark mevcuttu. Mann-Whitney U testi uygulandı (Grafik 2).

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubundaki serum nitrit düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ve melatonin+deksametazon kombine tedavi gruplarındaki serum nitrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 2).

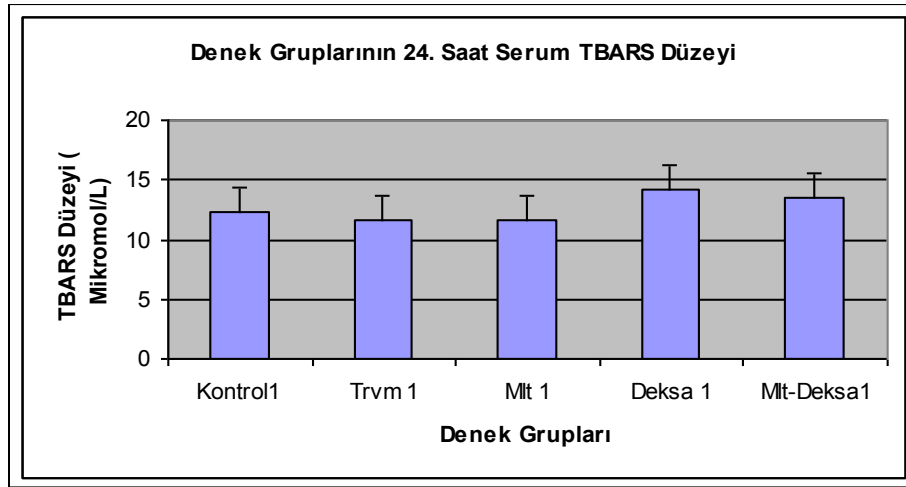
48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi gruplarındaki serum nitrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubundaki serum nitrit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 2).

48 saat sonra sakrifiye edilen tedavi gruplarının serum nitrit düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında deksametazon tedavi grubu ile melatonin-deksametazon kombine

tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubundaki nitrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik2)

6.1.2. Serumda Tiyobarbitürük Asit Reaktif Bileşenleri Düzeyleri

Tiyobarbitürük asit reaktif bileşenlerinin düzeyleri 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol gruplarında 12.3 ± 2.3 , 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 11.7 ± 0.6 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 11.7 ± 1.5 , 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda 14.2 ± 1.6 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 13.5 ± 2.7 olarak bulundu (Grafik 3).

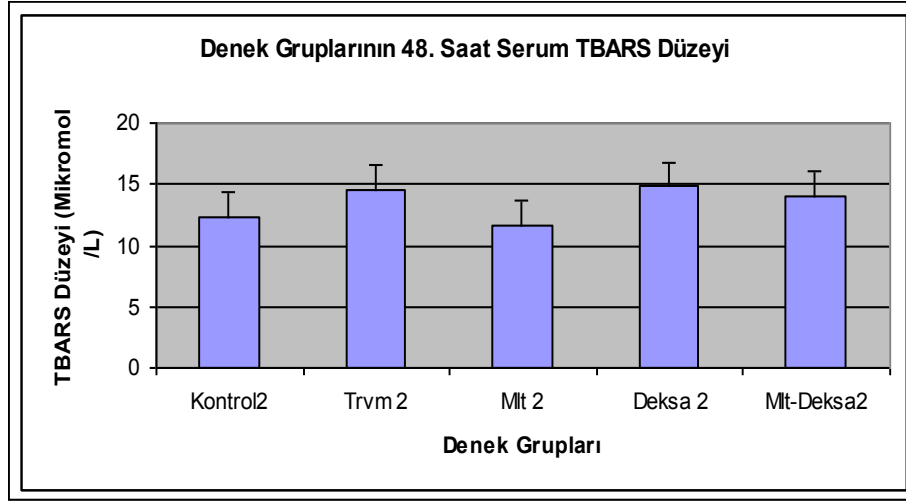


Grafik 3: 24 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının serum tiyobarbitürük asit reaktif bileşenleri düzeyleri

24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının serum tiyobarbitürük asit reaktif bileşenleri düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark yoktu. Mann-Whitney U testi uygulanmadı (Grafik 3).

Tiyobarbitürük asit reaktif bileşenlerinin düzeyleri 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol gruplarında 12.3 ± 2.3 , 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 14.5 ± 1.9 , 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 11.7 ± 3 , 48 saat sonra sakrifiye

edilen deksametazon tedavi grubunda 14.8 ± 1.5 , 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 14.1 ± 0.9 olarak bulundu (Grafik 4).



Grafik 4: 48 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının tiyobarbitürik asit rekatif bileşenleri düzeyleri

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının serum tiyobarbitürik asit rekatif bileşenleri düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark mevcuttu. Mann-Whitney U testi uygulandı (Grafik 4).

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubundaki serum tiyobarbitürik asit rekatif bileşenlerin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu, 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi gruplarındaki serum tiyobarbitürik asit rekatif bileşenlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 4).

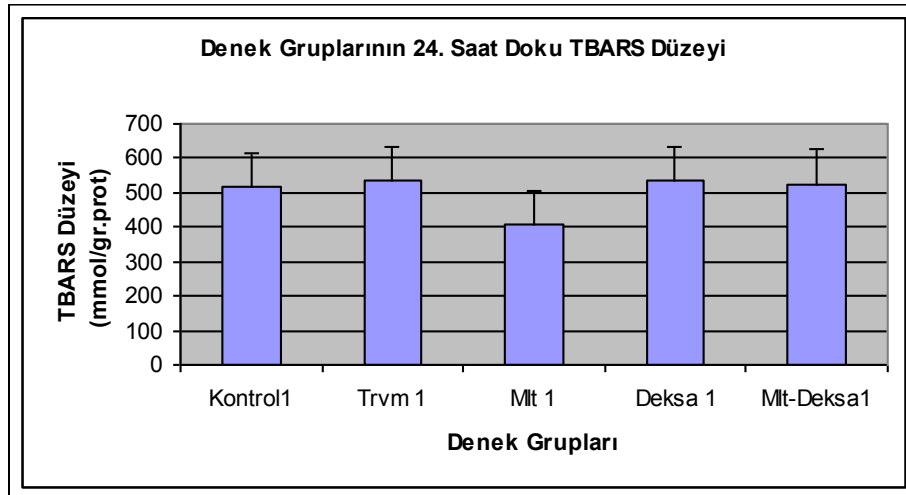
48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu serum tiyobarbitürik asit rekatif bileşenlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu serum tiyobarbitürik asit rekatif bileşenlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 4).

48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine

tedavi grubu serum tiyobarbitürük asit reaktif bileşenlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu serum tiyobarbitürük asit reaktif bileşenlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Grafik 4).

6.1.3. Akciğer Dokusunda Tiyobarbitürük Asit Reaktif Bileşenleri Düzeyleri

Akciğer dokusunda tiyobarbitürük asit reaktif bileşenlerinin düzeyleri 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda 517 ± 74 , 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 533 ± 142 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 406 ± 97 , 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda 534 ± 121 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 525 ± 84 olarak bulundu (Grafik 5).

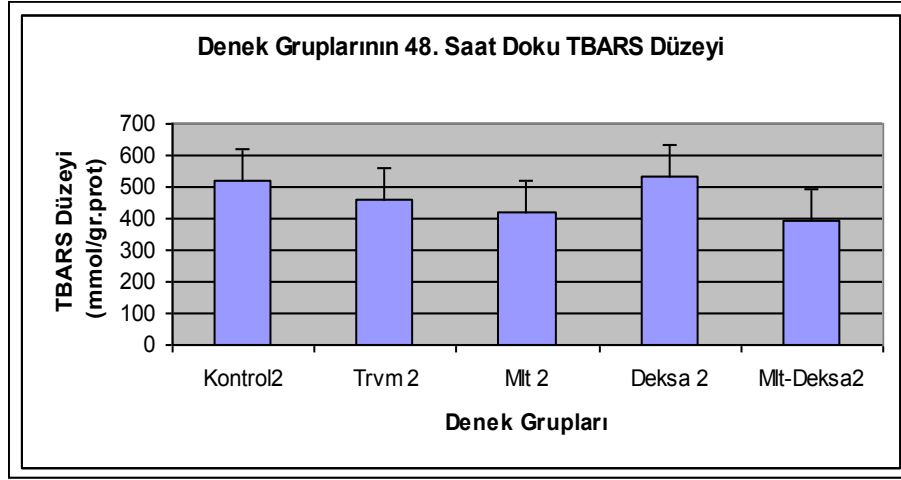


Grafik 5: 24 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının doku tiyobarbitürük asit reaktif bileşenleri düzeyleri

24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının doku tiyobarbitürük asit reaktif bileşenlerin düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark yoktu. Mann-Whitney U testi uygulanmadı (Grafik 5).

Akciğer dokusunda tiyobarbitürük asit reaktif bileşenlerinin düzeyleri 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda 517 ± 74 , 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 462 ± 114 , 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 419 ± 100 , 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda 536 ± 121 , 48 saat sonra

sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 394 ± 77 olarak bulundu (Grafik 6).



Grafik 6: 48 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri düzeyleri

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark mevcuttu. Mann-Whitney U testi uygulandı (Grafik 6).

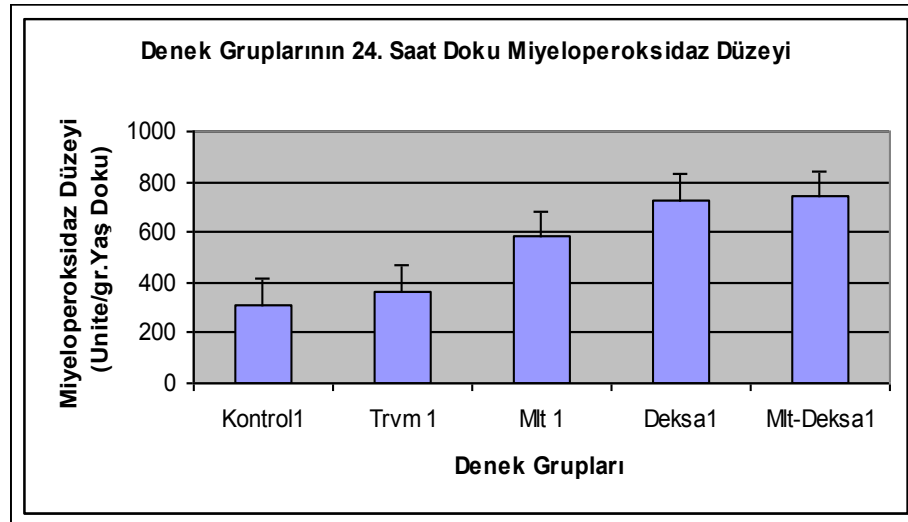
48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon kombine tedavi grubu doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 6).

48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 6).

48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve melatonin deksametazon kombine tedavi grubu doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 6).

6.1.4. Akciğer Dokusunda Miyeloperoksidaz Düzeyleri

Akciğer dokusunda miyeloperoksidaz düzeyleri 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda 313 ± 79 , 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 365 ± 50 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 580 ± 252 , 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda 728 ± 106 , 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 740 ± 123 olarak bulundu (Grafik 7).



Grafik 7: 24 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının doku miyeloperoksidaz düzeyleri

24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının miyeloperoksidaz düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark yemeycuttu. Mann-Whitney U testi uygulandı.

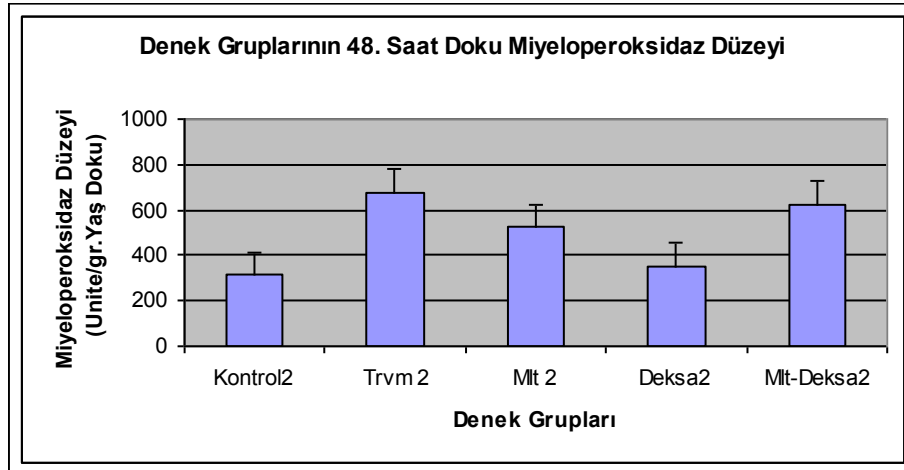
24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu, 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu

miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 7).

24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 7).

24 saat sonra sakrifiye edilen tedavi grupları miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.(Grafik 7).

Akciğer dokusunda miyeloperoksidaz düzeyleri 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda 313 ± 79 , 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda 679 ± 184 , 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda 526 ± 211 , 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda 353 ± 112 , 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve deksametazon kombine tedavisi grubunda 627 ± 235 olarak bulundu (Grafik 8).



Grafik 8: 48 saat sonra sakrifiye edilen denek gruplarının doku miyeloperoksidaz düzeyleri

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu, travma grubu ve tedavi gruplarının miyeloperoksidaz düzeyleri arasında Kruskal-Wallis varyans analizine göre anlamlı fark mevcuttu. Mann-Whitney U testi uygulandı.

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ve 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 8).

48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu karşılaştırıldığında miyeloperoksidaz düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 8).

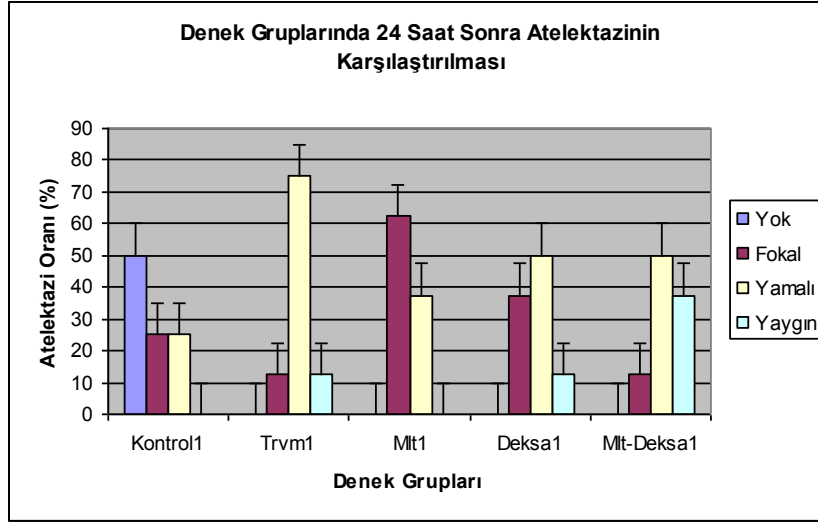
48 saat sonra sakrifiye deksametazon tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon tedavi grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye melatonin tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ve 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin deksametazon kombine tedavi grubu miyeloperoksidaz düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 8).

6.2. HİSTOPATOLOJİK ANALİZ

6.2.1 Atelektazinin İncelenmesi

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda %50 oranında atelektazi görülmedi, %25 oranında fokal ve %25 oranında yamalı atelektazi görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda %12.5 oranında fokal, %75 oranında yamalı, %12.5 oranında yaygın atelektazi görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda; %62,5 oranında fokal, %37.5 oranında yamalı atelektazi görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda; %37.5 oranında fokal, %50 oranında yamalı ve %12.5 oranında yaygın atelektazi görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine

tedavi grubunda; %12,5 oranında fokal, %50 oranında yamalı ve %37.5 oranında yaygın atelettazi görüldü (Grafik 9).



Grafik 9: Denek gruplarında 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen atelettazi oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması.

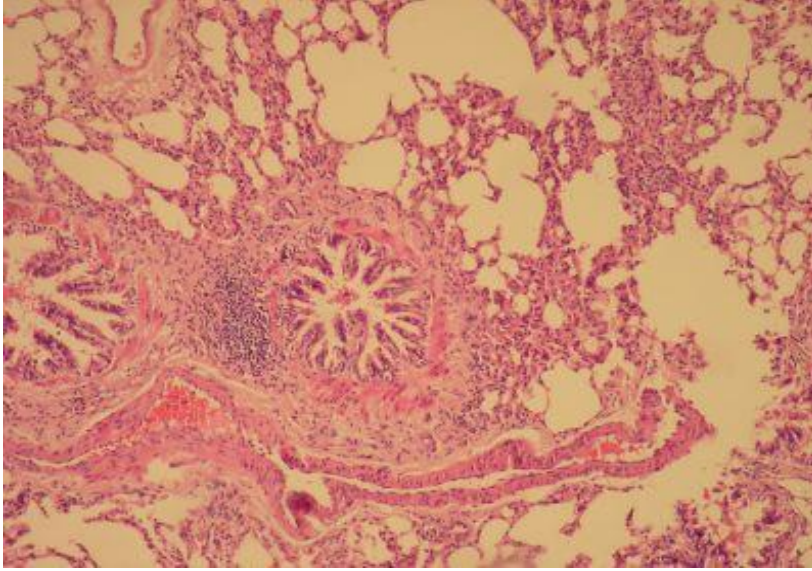
Tüm grupların Pearson Chi-Square testine göre atelettazi açısından karşılaştırmasında anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$).

24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubundaki atelettatik değişiklikler ile (Resim7) 24 saat sonra sakrifiye edilen travma, deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarındaki atelettatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubundaki atelettatik değişiklikler ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubundaki atelettatik değişiklikler karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. 24 saat sonra sakrifiye edilen travma, deksametazon tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında atelettatik değişikliklerde artış mevcuttu.

24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubundaki atelettatik değişiklikler ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubundaki atelettatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda atelettatik değişikliklerde bir azalma mevcuttu. 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubundaki atelettatik değişiklikler 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarındaki atelettatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir

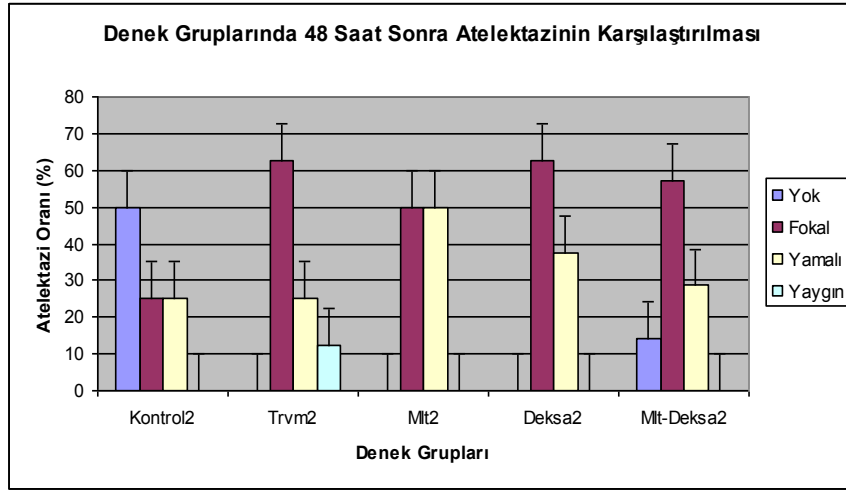
fark bulunmadı. Deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavinin ateletatik değişiklikler üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı tespit edildi.

24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon tedavi grupları arasında ateletatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Sonuçlar melatonin tedavi grubunda daha iyi bulundu. 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubundaki ateletatik değişiklikler ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve melatonin-deksametazon tedavi gruplarındaki ateletatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 9).



Resim 7: Kontrol grubundaki histopatolojik görünüm

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda %50 oranında ateletazi saptanmadı, %25 oranında fokal, %25 oranında yamalı ateletazi görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda %62.5 oranında fokal, %25 oranında yamalı ve %12.5 oranında yaygın ateletazi görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda; %50 oranında fokal, %50 oranında yamalı ateletazi görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda; %62.5 oranında fokal, %37.5 oranında yamalı ateletazi görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda; %14,3 oranında ateletaziye rastlanılmadı, %57.1 oranında fokal ve %28.6 oranında yamalı ateletazi görüldü (Grafik 10).



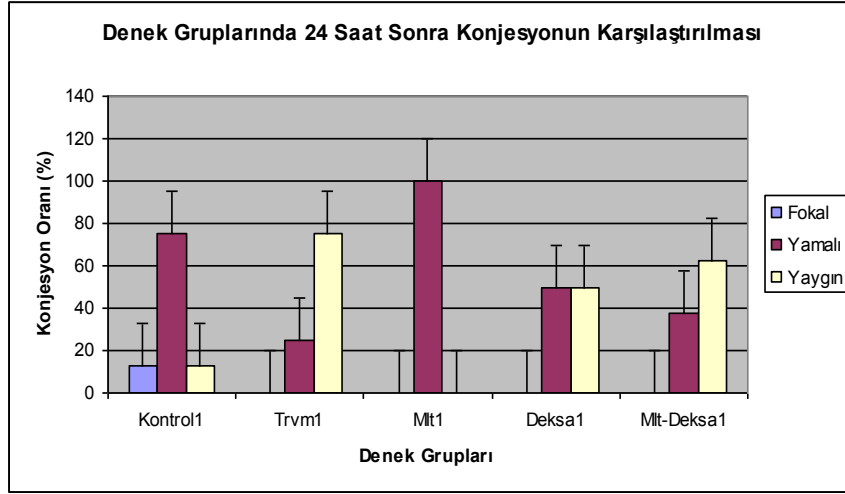
Grafik 10: Denek gruplarında 48 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen atelektazi oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması.

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma, melatonin tedavi, deksametazon tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grupları arasında atelektatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi. 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi, deksametazon tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grupları arasında atelektatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi, deksametazon tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grupları birbirleri ile atelektatik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi (Grafik 10).

6.2.2. Konjesyon ve İntraalveolar Kanamanın İncelenmesi

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda; %12.5 oranında fokal, %75 oranında yamalı ve %12.5 oranında yaygın konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda; %75 oranında yaygın, %25 oranında yamalı konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunun tümünde yamalı konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda; %50 oranında yamalı, %50 oranında yaygın konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-

deksametazon kombine tedavi grubunda; %37.5 oranında yamalı, %62.5 oranında yaygın konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü (Grafik 11).



Grafik 11: Denek gruplarında 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

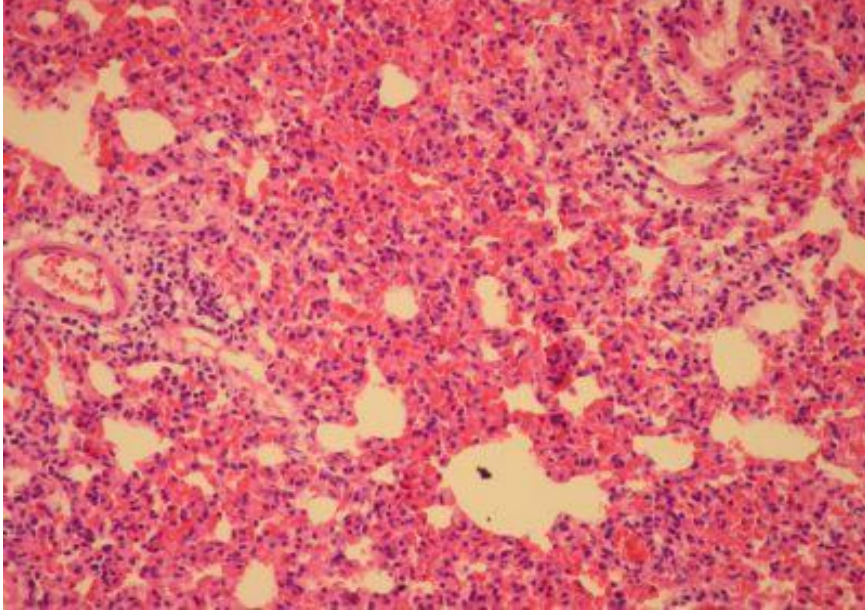
Tüm grupların Pearson Chi-Square testine göre konjesyon ve intraalveolar kanama açısından karşılaştırmasında anlamlılık mevcuttu ($p < 0.05$).

24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubundaki konjesyon ve intraalveolar kanama düzeyindeki değişiklikler ile 24 saat sonra sakrifiye edilen travma ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarındaki konjesyon ve intraalveolar kanama düzeylerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.05$) (Resim 8). Travma ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda konjesyon ve intraalveolar kanama yaygın iken, deksametazon ve melatonin tedavi gruplarında yamalı formdaydı.

24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubundaki konjesyon ve intraalveolar kanama ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.05$). 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubundaki konjesyon ve intraalveolar kanama ile 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen konjesyon ve intraalveolar kanama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

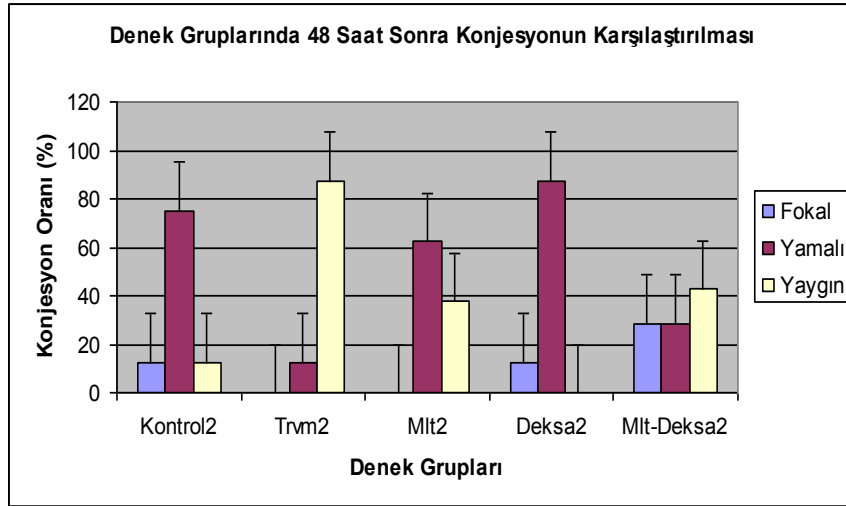
24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama ile 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen konjesyon ve intraalveolar kanama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($P < 0.05$). 24 saat sonra

sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda görülen konjesyon ve intraalveoler kanama ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda görülen konjesyon ve intraalveoler kanama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Grafik 11)



Resim 8: Travma grubundaki histopatolojik görünüm (İntraalveolar kanama ve atelektazi)

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda; %12.5 oranında fokal, %75 oranında yamalı ve %12.5 oranında yaygın konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda; %87.5 oranında yaygın, %12.5 oranında yamalı konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda; %62.5 oranında yamalı, %37.5 oranında yaygın konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda; %12.5 oranında fokal, %87.5 oranında yamalı konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda; %28.6 oranında fokal, %28.6 oranında yamalı, %42.9 oranında yaygın konjesyon ve intraalveolar kanama görüldü (Grafik 12).

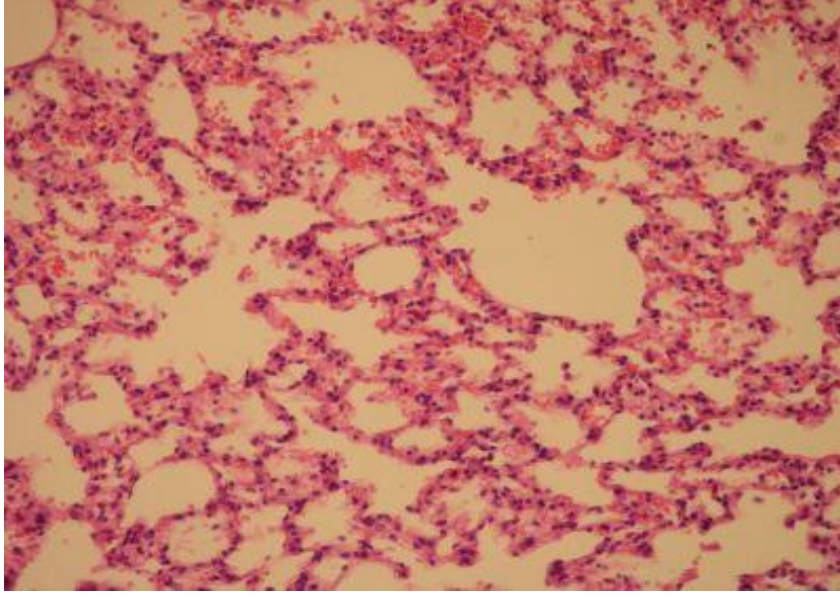


Grafik 12: Denek gruplarında 48 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile karşılaştırıldığında travma grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanamada belirgin artış mevcuttu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi, deksametazon tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Grafik 12)

48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin, deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında konjesyon ve intraalveolar kanamanın azaldığı görüldü ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

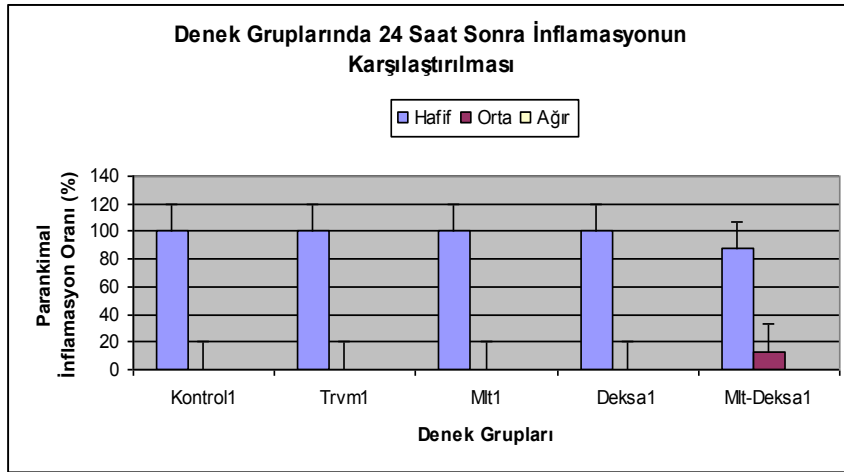
48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Resim 9). 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda görülen konjesyon ve intraalveolar kanama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 12).



Resim 9: Melatonin-deksametazon tedavi grubundaki histopatolojik görünüm

6.2.3. Parankimal İnflamasyonun İncelenmesi

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası, 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunun tümünde hafif parankimal inflamasyon görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunun tümünde hafif parankimal inflamasyon görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunun tümünde hafif parankimal inflamasyon görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunun tümünde hafif parankimal inflamasyon görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda; %87.5 oranında hafif, %12.5 oranında orta derecede parankimal inflamasyon görüldü (Grafik 13).

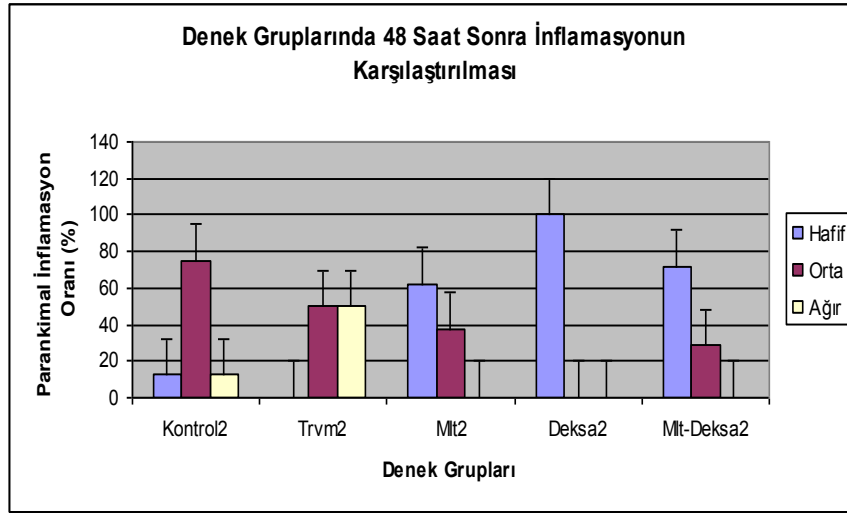


Grafik 13: Denek gruplarında 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen parankimal inflamasyon oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

Tüm grupların Pearson Chi-Square testine göre parankimal inflamasyon açısından karşılaştırılmasında anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$).

24 saat sonra sakrifiye edilen bütün gruplarda hafif derecede inflamasyon görüldü. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grafik 13).

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda; %12.5 oranında hafif, %75 oranında orta ve %12.5 oranında ağır parankimal inflamasyon görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda; %50 oranında orta ve %50 oranında ağır parankimal inflamasyon görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda %62.5 oranında hafif ve %37.5 oranında parankimal inflamasyon görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda %100 oranında hafif parankimal inflamasyon görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda; %71.4 oranında hafif, %28.6 oranında orta derecede parankimal inflamasyon görüldü (Grafik 14).

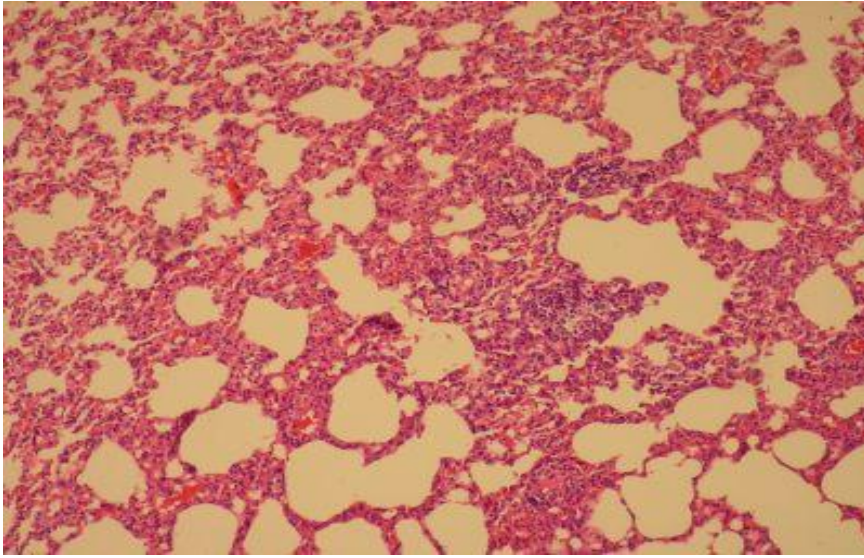


Grafik 14: Denek gruplarında 48 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen parankimal inflamasyon oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda görülen parankimal inflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Resim 10). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin, deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen parankimal inflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin, deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grupları karşılaştırıldığında parankimal inflamasyonda belirgin azalma mevcuttu ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda görülen ağır parankimal inflamasyon tedavi grubunda görülmedi. Özellikle 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda hafif parankimal inflamasyon görüldü, orta ve ağır parankimal inflamasyon görülmedi.

48 saat sonra sakrifiye edilen tedavi gruplarında görülen parankimal inflamasyon karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 14).

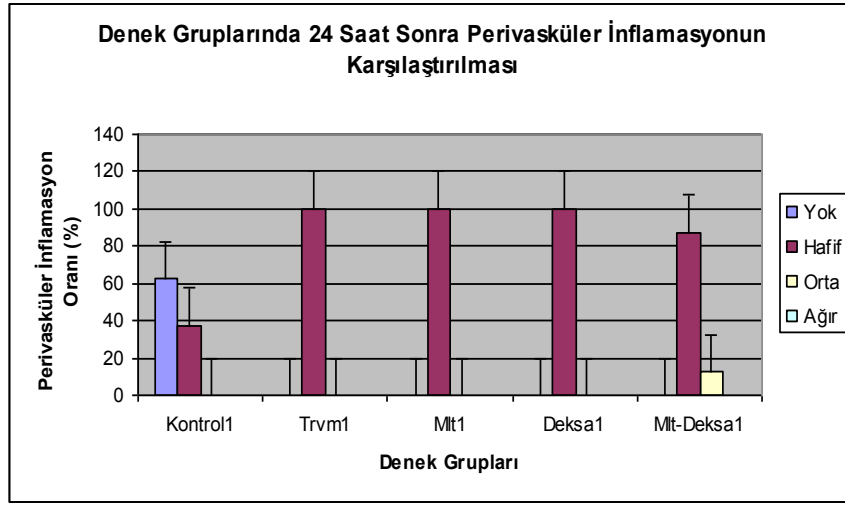


Resim 10. Melatonin tedavi grubundaki histopatolojik görünüm.

6.2.4. Perivasküler Mononükleer Hücre İnflamasyonunun İncelenmesi

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda; %62.5 oranında perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görülmedi, %37.5 oranında hafif perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda %100 oranında hafif perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda %100 oranında hafif perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda %100 oranında hafif perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda %87.5

oranında hafif perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu ve %12.5 oranında orta derecede perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü (Grafik 15).



Grafik 15: Denek gruplarında 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonunun oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

Tüm grupların Pearson Chi-Square testine göre perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu açısından karşılaştırılmasında anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$).

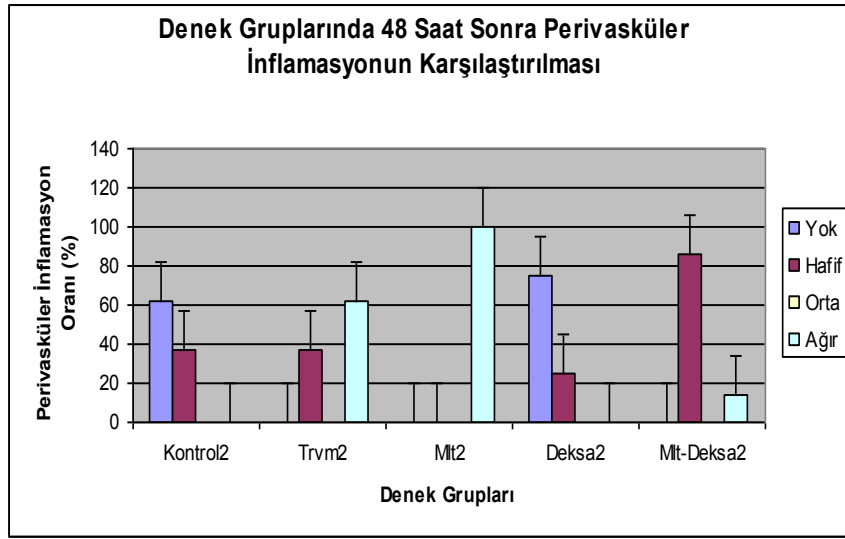
24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen travma, melatonin tedavi, deksametazon tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grupları arasında görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$).

24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin, deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grupları arasında görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

24 saat sonra sakrifiye edilen tedavi gruplarında görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 15).

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda; %62.5 oranında perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görülmedi, %37.5 oranında hafif derecede perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda; %37.5 oranında

hafif perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu, %62.5 oranında ağır derecede perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunun tümünde ağır derecede perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda; %75 oranında perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görülmedi, %25 oranında hafif derecede perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda; %85.7 oranında hafif, %14,3 oranında ağır derecede perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu görüldü (Grafik 16).



Grafik 16: Denek gruplarında 48 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonunun oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma, melatonin tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

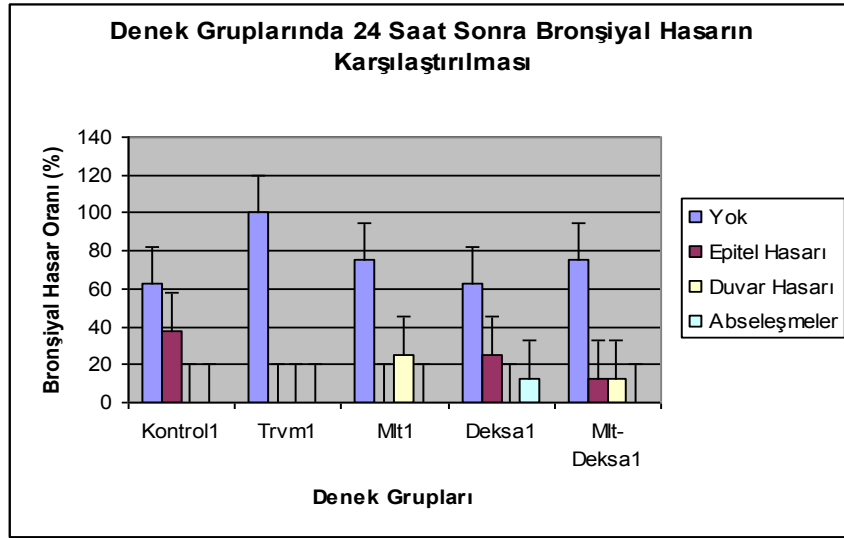
48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin, ve

melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon tedavi grubunda görülen perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Grafik 16).

6.2.5. Bronşiyal Hasarın İncelenmesi

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda; %62.5 oranında bronşiyal hasar görülmedi, %37.5 oranında bronş epitel hasarı görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunun tümünde bronşiyal hasar tesbit edilmedi. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda; %75 oranında bronşiyal hasar görülmedi, %25 oranında bronşiyal duvar hasarı görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda; %62.5 oranında bronşiyal hasar görülmedi, %25 oranında bronş epitel hasarı ve %12.5 oranında bronşiyolde yoğun hasar ile birlikte abseleşmeler görüldü. 24 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubunda; %75 oranında bronşiyal hasar görülmedi, %12.5 oranında bronş epitel hasarı ve %12.5 oranında bronş duvar hasarı görüldü (Grafik 17).



Grafik 17: Denek gruplarında 24 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen bronşiyal hasar oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

Tüm grupların Pearson Chi-Square testine göre bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ($p < 0.05$).

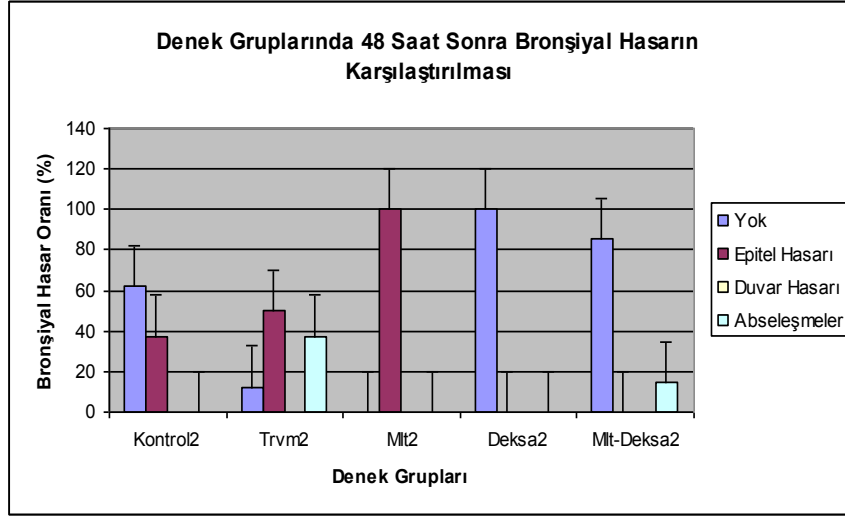
24 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen travma, melatonin tedavi, deksametazon tedavi ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

24 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 24 saat sonra sakrifiye edilen tedavi gruplarında görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

24 saat sonra sakrifiye edilen tedavi gruplarında görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 17).

Akciğer dokusunun histopatolojik incelenmesi sonrası 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubunda; %62.5 oranında bronşiyal hasar görülmedi, %37.5 oranında bronş epitel hasarı görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda; %50 oranında bronş epitel hasarı, %37.5 oranında bronşiyolde yoğun hasar ile birlikte abseleşmeler görülürken %12.5 oranında bronşiyal hasar görülmedi. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunun tümünde bronş epitel hasarı görüldü. 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunun tümünde bronşiyal hasar görülmedi. 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi

grubunda; %85.7 oranında bronşiyal hasar görülmedi, %14.3 oranında bronşiyolde yoğun hasar ile birlikte abseleşmeler görüldü (Grafik 18).

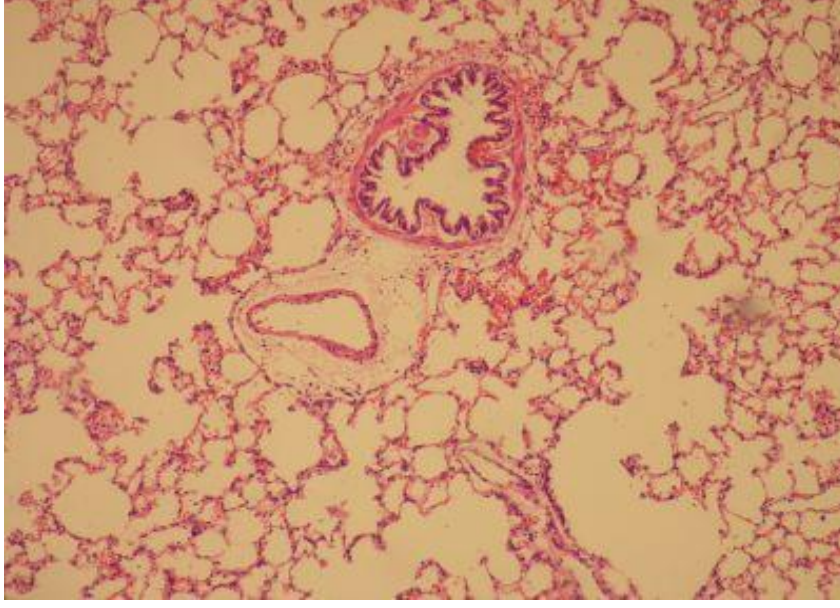


Grafik 18: Denek gruplarında 48 saat sonra sakrifiye edilen ratlarda görülen bronşiyal hasar oranının (%) grafiksel olarak karşılaştırılması

48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubunda görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen kontrol grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin, deksametazon ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubunda görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen travma grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin ve melatonin-deksametazon kombine tedavi gruplarında görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Resim 11).

48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin tedavi grubunda görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). 48 saat sonra sakrifiye edilen melatonin-deksametazon kombine tedavi grubu ile 48 saat sonra sakrifiye edilen deksametazon ve melatonin tedavi gruplarında görülen bronşiyal hasar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Grafik 18).



Resim 11. Deksametazon tedavi grubundaki histopatolojik görünüm.

7. TARTIŞMA

Künt toraks yaralanması tüm dünyada yaralanmaya bağlı morbitide ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle ülkemizde ve gelişmekte olan diğer ülkelerde, görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Künt travmanın en sık nedeni trafik kazalarıdır. Bunu deprem, darp ve düşme gibi nedenler izlemektedir. ABD’de her yıl yaralanmaya bağlı 150000 ölüm olayı meydana gelmektedir. Ülkemizde ise Devlet İstatistik Enstitüsü 1999 yılı verilerine göre 438338 trafik kazasından 4596 kişi ölmüş ve 109899 kişi yaralanmıştır. Travmaya bağlı ölümlerin % 25’inden toraks yaralanması sorumludur (50,51).

Göğüs kafesinin künt yaralanması ile tek bir torasik organ etkilenebilir veya kotlar, klavikula, skapula, sternum, akciğer, plevra, trakeabronşiyal ağaç, özefagus, kalp ve büyük damarlar gibi birden fazla organ yaralanması görülebilir (52).

Künt toraks yaralanmasının fizyopatolojisinin bilinmesi ve bu fizyopatolojinin süre ile ilişkisinin ortaya konmasının tanı ve tedavi sürecini aydınlatarak morbitide ve mortaliteyi azaltacağı açıktır.

Ciddi klinik akut akciğer hasarı, pnömoni ve akut solunum yetmezliği sendromu gelişmesinde akciğer kontüzyonu bağımsız risk faktörüdür. Akciğer kontüzyonunda klinik ve patolojik korelasyon tam olarak tanımlanamamıştır. Akciğer kontüzyonlu hastalarda, kontüzyonun büyüklüğü ile ciddi hipoksi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (53). Radyolojik olarak geniş kontüzyonu olan hastalarda ciddi hipoksi olmayabilir ya da küçük kontüzyonu olan hastada ciddi hipoksi gelişebilir. Ayrıca klinik hipoksinin öngörülen zamanı göreceli olarak kısa ya da uzun ve ilerleyici olabilir. Patofizyolojik mekanizmaları ve hücresel süreci daha iyi anlayabilmek, izole akciğer kontüzyonu meydana getirerek diagnoz, prognoz ve tedavide önemli gelişmeler sağlayacaktır. Akciğer kontüzyonunda patofizyolojik ve hücresel düzeyde gelişen değişiklikleri araştıran çalışmalar yapabilmek için anlamlı ve tekrarlanabilir hayvan

deneylerine ihtiyaç vardır. Akciğer kontüzyonu için çeşitli modeller geliştirilmiştir (54). Bu modellerde domuz, köpek, rat gibi birçok farklı deney hayvanları kullanılmıştır.

Literatürdeki deneysel modellerin temel amacı; belli gruplara belli miktarda travma şiddetini standart olarak uygulayabilmek temeline dayanmaktadır (55, 56, 57). Kullanılan çeşitli modeller mevcuttur. Wang N ve arkadaşları 38 denekle yaptıkları çalışmada pnömotik temele dayalı bir yaralanma modeli kullanmışlardır. Bu amaçla geliştirdikleri yaralanma modeli ile, supin pozisyonda yatan deneğe, sağ lateralden travma uygulanmıştır. Deneğe farklı travma şiddeti uygulama amacıyla tabanca namlusunda delikler oluşturulmuş ve bu delikler açılıp-kapanarak farklı şiddette künt toraks travma sonrası toraks yaralanması oluşturulmuştur (55).

Irvine ve arkadaşları ise yaptıkları deneysel çalışmada künt toraks travmasının bir benzeri çalışması olan patlama yaralanmasını incelemişler ve bu amaçla bir düzenek oluşturmuşlar. Modelleri temelde iki ana kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım basınçlı hava sağlayan blast way jeneratörü, ikinci kısım ise tanktan tahliye edilen havanın toplandığı küçük bir odacıktan oluşmaktadır. Bu odacığın bir yüzeyi basınç şiddetine göre perfore olan diyafram ile kapatılmıştır. Denek diyaframın önüne tesbit edildikten sonra diyaframın basınç artmasına bağlı perfore olmasıyla patlama yaralanması oluşturulmuştur (58).

Künt toraks travması oluşturmak için havalı tabancayla göğüs duvarına doğrudan travma uygulanan deneysel çalışmalar da vardır. Kelly ve arkadaşları yaptıkları çalışmada havalı tabancayı deneğin doğrudan sağ göğüs duvarına dayayarak yapılan bitişik atışla künt toraks travması oluşturmuşlardır (59).

Davis ve arkadaşlarının (60), Moomey ve arkadaşlarının (61) yapmış oldukları çalışmada travma sırasında mekanik ventilasyon kullanmışlardır. Raghavendran ve arkadaşlarının (46) yaptığı çalışmada ise yaralanma öncesi, sonrası ve sonrasında mekanik ventilasyon kullanılmamıştır.

Bu çalışmada künt toraks travması oluşturmak için hazırladığımız model literatür bilgileri ve akademimiz araştırma olanakları ışığında planlanıp geliştirdiğimiz özgün bir modeldir (Resim1) (46). Bu yaralanma modelinin travma şiddetinin değişkenliğinin ve standardizasyonun kolayca sağlanması, tekrar edilebilirlik özelliği, uygulamada kolaylık, taşınabilirlik ve son olarak maliyetinin çok uygun olması sayılabilir. Bu model standart travma uygulanabilirliği açısından uygun bir yöntemdir.

Bu çalışmada künt toraks travması sonucu oluşan akut akciğer hasarına erken dönemde uygulanan melatonin ve deksametazonun lipid peroksidasyonu ve serbest

oksijen radikalleri üzerine etkisi hem biyokimyasal parametreler eşliğinde hemde elde edilen histopatolojik sonuçlar karşılaştırıldı ve incelendi. Ayrıca inflamasyon patolojik olarak değerlendirildi.

Toraks travmasında yaralanma birincil hasar ve ikincil hasar olmak üzere iki mekanizmayla olur. Birincil hasar travmanın direkt etkisiyle mekanik yırtılma sonucu ortaya çıkar. İkincil hasar ise inflamatuvar cevap ve oksidatif stres reaksiyon kaskadının başlaması sonucu meydana gelir (62). Birincil hasarda pulmoner kontüzyon, alveol kapillerlerinin yırtılması, kanamalı alanlar, protein ve sıvıların damar dışına çıkması ve dolaşımın azalması görülür.

Raghavendran ve arkadaşları, konjesyon ve intraalveoler kanamanın travmanın ilk 24 saatinde belirginleştiğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada da konjesyon ve intraalveoler kanama travmanın ilk 24 saatinde belirginleştiği, 48. saatte ise stabilize olmaya başladığı saptandı. Yaralanmadan hemen sonra oluşan bu intrapulmoner kanama, ödem, segmental akciğer hasarı ventilasyon/perfüzyonun bozulmasına neden olarak hipoksemiye, hiperkarbiye, solunum eforunun artmasına ve pulmoner volümün azalmasına neden olur (63,64,65,66). Beraberinde apne, hipotansiyon ve hipoksik pulmoner hipertansiyon gibi kardiyak düzensizliklerinde olması mortalite oranını artmasına katkıda bulunur (4).

Akciğer dokusunda meydana gelen fiziksel hasar oksidatif stresin başlamasına neden olan ve lipid peroksidasyon ürünlerinin toplanmasını sağlayan hemoraji bağımlı mekanizmaları başlatır. Kırmızı kan hücreleri ve kapillerlerin yırtılması sonucunda hemoglobin açığa çıkar. Açığa çıkan hemoglobin çeşitli vazoaktif ve proinflamatuvar faktörlerin salınımına neden olarak reaksiyonlar kaskadının başlamasından sorumludur (2). Buradaki tetikleyici mekanizma hemoglobinden açığa çıkan hem demirinin oksidatif reaksiyonu katalize etmesidir (5). Karakteristik şema hemoglobinin açığa çıkması, makrofaj ve endotel hücrelerinin aktivasyonu, sitokin salınımının uyarılması, nötrofillerin toplanması ve diğer immun yanıtın başlamasıdır. Gelişen travmatik inflamasyon proteolitik ve oksidatif reaksiyonları yönetir, fonksiyonel düzensizlik ve morfolojik değişikliklere öncülük eder. Bunun sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres ürünleri ise inflamatuvar hasara direkt ya da indirekt olarak katkıda bulunur (6). Bu nedenle konjesyon ve intraalveoler kanamanın kontrol altına alınabilmesi, akciğer hasarının önlenmesinde ya da azaltılmasında önemli bir yere sahiptir.

Toraks travması sonrası oluşan fiziksel yaralanmadan saatler ya da günler sonra ilerleyici bir doku hasarı oluşmaktadır. Akut inflamasyon, inflamatuvar mediyatörlerin

yapımı, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, pıhtı depolanması ile endotel hücre hasarı ve aktivasyonu, vasküler permeabilitede artış ve ödem oluşumu ile birliktelik göstermektedir.

Bu olay inflamatuvar mediyatörlerin ortama gelmesi, yüzey antikoagülasyon mekanizmasının bozulması sonucu oluşan endotel hücre hasarı ve hücre adheziv moleküllerinin artması ile tetiklenir. Akut inflamasyon, nötrofillerin etkisi ile doku yıkıcı proteazların salınımı ve serbest radikallerin ortama verilmesinin sonucunda oluşur. Serbest radikaller ve proteazlar, normalde endotel hücreleri vasküler yapının bütünlüğünü sağlar ve intravasküler pıhtılaşmayı engeller. Polimorfonükleer lökosit, endotel hücre reaksiyonu sonucu vasküler hasara sebep olur. Endotel hücreleri bir kez hasar gördüklerinde inflamasyonda aktif hale gelirler (67). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki akciğer yaralanmasının temeli inflamasyona dayanır (68,69,70) ve doku hasarına neden olan major etkili hücreler nötrofillerdir (71).

Raghavendran ve arkadaşlarının (46) yaptığı çalışmada; akciğer kontüzyonu uygulanan ratların ilk 24 saatte histopatolojik olarak değerlendirilmesinde nötrofil hakimiyeti ve alveolar yüzey değişiklikleri, 48 saatte devam eden lenfosit hakimiyeti ve intraalveolar ödem tesbit edilmiştir. Bu çalışmada travmadan 24 saat sonra parankimal ve perivasküler nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonunun başladığı ancak 48 saat sonra anlamlı olarak arttığı saptandı. İnflamasyonun artması ile 48 saatin sonunda bronşiyal abseleşmeler ve bronşiyal hasar geliştiği gözlemlendi.

Birçok çalışmada melatonin ve deksametazonun histokimyasal olarak akciğer inflamasyonunu ve doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (66,71,72). Bu çalışmada 24. saatte hem melatonin hem de deksametazonun konjesyon ve intraalveolar kanamayı azalttığı gösterildi. Literatürde melatonin ve deksametazonun konjesyon ve intraalveolar kanamayı damar permeabilitesinin bozulmasını ve endotel hasarını önleyerek etki gösterdiği ileri sürülmüştür (73). Her iki ajan da 48. saatte artan inflamasyonu baskılamaktadır. Ancak deksametazon polimorfonükleer hücre infiltrasyonu yanında mononükleer hücre infiltrasyonunu da baskılayarak doku hasarının önlenmesinde daha etkili bir ajan olarak görünmektedir. Kombine tedavi ile de 48. saatte konjesyonda, parankimal inflamasyonda, perivasküler mononükleer hücre inflamasyonunda, bronşiyal hasarda klinik olarak anlamlı azalma saptandı. Her ne kadar kombine tedavinin monoterapiye göre etkisinin daha az olduğu görüldü ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Raghavendran ve arkadaşları akciğer kontüzyonunda surfaktan disfonksiyonu ile atelektatik değişikliklerin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Surfaktan disfonksiyonunun; artmış intraalveoler protein içeriği, fosfotidilkolin düzeyini azalması ve lizofosfotidil kolin düzeyinin artması ile ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Atelektatik değişiklikler ilk 24 saatte ortaya çıkmakta 48. saatte ise düzelme eğilimi göstermektedir. Travma grubu ile melatonin dışındaki tedavi grupları arasında atelektazi gelişimi açısından önemli bir fark bulunamamıştır. Bu, surfaktan disfonksiyonuna neden olan değişiklikler üzerinde melatoninin daha etkili olduğunu, deksametazonun ise çok da etkili olmadığını düşündürmektedir.

Pulmoner parankimde, nötrofil infiltrasyonu ile doku hasarına neden olan hidroliz ve proteazlardan meydana gelen granül içeriği salınır. Miyeloperoksidaz nötrofil sitoplazmik granüllerin ana bileşenidir. Ayrıca miyeloperoksidaz alveolar makrofajlardan da üretilir (74,75). Miyeloperoksidaz, serbest oksijen radikallerinin potansiyel kaynağı olduğu gösterilmiştir (76). Ortaya çıkan oksidatif aktivite oksidatif hasarı beraberinde getirir (77). Bu çalışmada miyeloperoksidaz düzeyi travma sonrası 24. saatte artmaya başlamış ve 48. saatte anlamlı şekilde yükselmiştir.

Sellüler membranlarda yaralanmanın başlattığı hasar lipid peroksidasyon ve hidrolizine neden olur. Serbest oksijen radikalleri aracılığı ile hücre membranının bütünlüğünün bozulması sonrası lipid peroksidasyonu ile hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerini indirgenerek hücre membranında hasar ve yıkım ortaya çıkar. Membran peroksidasyonu membran akışkanlığı ve geçirgenliğinde değişikliğe neden olur. Peroksidasyon protein yıkımında da artmaya neden olarak hücre ölümüyle sonuçlanır. Lipid peroksidasyonunun akciğerde nötrofil göçü ile korele olduğu ve özellikle miyeloperoksidaz aktivitesi ile ilişkisi gösterilmiştir (78). Çoklu organ yaralanması, yanık, sigara, sepsis, organların iskemi ve reperfüzyonu gibi önemli klinik durumlarda lipid peroksidasyonunun önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Lipid peroksidasyon ürünleri yaralanmadan hemen sonra artmaya başlar. Bu çalışmada lipid peroksidasyonun göstergesi olarak bakılan serum tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyi travma sonrası 24. saatte ciddi bir artış göstermemiş olmasına karşın ve 48. saatte yükselmeye başlamıştır. Travma sonrası doku tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyinde ise 24. ve 48 .saatlerde bir değişiklik olmadı.

Lipid peroksidasyonu kontrol edilemezse, bu biyokimyasal olay geometrik olarak artar ve hücre membranlarının tüm yüzeyine yayılır. Bu durum ise fosfolipit bağımlı

enzimlerin bozulmasına, iyon dengesinin aksamasına ve yeterince şiddetli olması durumunda, membran lizisine neden olur (7).

Yaralanma hem lipid peroksidasyonuna, hem de nitrik oksit düzeyinde artışa neden olur. Nitrik oksit düşük miktarlarda oluşması durumunda heme bağlanmakta, ancak ortamdaki nitrik oksit miktarının artması durumunda, fazla olan nitrik oksitler tiollere bağlanarak ya da hücrelerin proteinler ve lipidler ile nitrazyon veya nitrozilasyonunu bozarak oksidatif yaralanmaya yol açmaktadır (79).

Nitrik oksit (NO) L-argininden, nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyon aracılığı ile oluşur. Vasküler endotelde nitrik oksit üretilir. Üç tür nitrik oksit sentetaz izoformu bulunur: endotelyal nitrik oksit sentetaz, nöronal nitrik oksit sentetaz ve “uyarılabilen” nitrik oksit sentetaz. Endotel ve nöronal nitrik oksit sentetaz düşük düzeylerde bulunurken, “uyarılabilen” nitrik oksit sentetaz yüksek düzeylerde saptanmaktadır. “Uyarılabilen” nitrik oksit sentetaz, hücre hasarlanmasından sorumlu tutulan izoformdur. Nitrik oksit bağımlı hücresel sitotoksitenin mekanizması aynı zamanda üretilen reaktif oksijen radikallerin (özellikle superoksit anyonun) üretimine bağlıdır. Nitrik oksit ve süperoksit anyon birlikte peroksinitrit anyonunu oluşturur. Peroksinitrit güçlü bir oksidandır. Bu da hücrelerde sitotoksisteye neden olur (79).

Nitrik oksit birçok biyolojik reaksiyona girer, nitrik oksit O₂ ile reaksiyona girerek inaktif metabolitlerine dönüşmektedir, bunlar nitrit ve nitrattır. Nitrit/nitrat, nitrik oksit-L-arginin yolunun stabil metabolitleridir. Bu metabolitlerin biyolojik sıvılarda ölçümünün klinik belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir (80). Bu çalışmada nitrit düzeyi travma sonrası ilk 24 saatte önemli bir değişiklik göstermezken, 48. saatte anlamlı şekilde artış gözlenmiştir.

Tüm bu bulgular histopatolojik bulgular ile korelasyon göstermektedir. Travma sonrası 48. saatte artan nitrit, tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ve miyeloperoksidaz düzeyleri ile doğru orantılı olarak inflamasyonda, bronşiyal abseleşme ve hasarda da önemli bir artış gözlemlendi.

Geçmiş yıllarda çok sayıda serbest radikal scavengerlar doku hasarını azaltmak ve serbest oksijen radikallerini dokudan uzaklaştırmak için kullanıldı. Gerçekten melatonin direkt serbest radikal scavenger ve indirekt antioksidandır. Memelilerde pineal glanddan sirkadiyan ritim ile salgılanan melatonin organizmanın oksidatif savunma sisteminde görev alır. Melatoninin antioksidan etkisini superoksit dizmutaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimlerini

uyararak, nitrik oksit sentaz enzim aktivitesini baskılayarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Reiter ve arkadaşları melatoninin hücre membranlarını stabilize ettiğini ve oksidasyona daha dirençli hale getirdiğini buldular.

Travma sonrası erken dönemde akciğer dokusunda artan lipit peroksidasyon ürünlerinin melatonin tedavisi ile sonrası önemli miktarda azaldığı bulunmuştur. Okutan ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlara göre; melatonin tedavisi lipit peroksidasyon ürünlerinin artışını ve miyeloperoksidaz seviyesini inhibe etmektedir ama bu azalmaya rağmen hiçbir zaman kontrol grubunun seviyesine ulaşamamaktadır (81). Şener ve arkadaşlarının yaptığı deneyde; melatoninin akciğerdeki lipit peroksidasyon ürünlerini azalttığı ve intercelüler antioksidan enzim seviyesini artırdığı bulunmuştur (71). Bu çalışmada da travma grubunda 48. saatte yükselmiş olan serum tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyi melatonin uygulaması ile anlamlı şekilde azalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da melatoninin miyeloperoksidaz düzeyini 48. saatte azaltmış olduğu saptandı. Nitrit düzeyleri de 48. saate travma grubuna göre daha düşük olarak bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kortikostreoidlerin direkt antiinflamatuvar ve indirekt antioksidan bir ajan olduğu gösterilmiştir (82). Bu etkinin proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu ve ekstravasküler alana lokosit migrasyonuna neden olan hücre adezyon moleküllerini baskılayarak yaptığı düşünülmektedir (83). Makrofaj ve fibroblastların fonksiyon, diferansiyasyon ve proliferasyonunu da inhibe ederler. Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostoglandin ve lokotrienlerin üretimini de baskılar (72). Türüt ve arkadaşları akciğer kontüzyonu oluşturdukları ratlarda yaptıkları çalışmada dokuda nitrik oksit ve malonildialdehid düzeylerinde steroid kullanımı ile azalma saptadılar (82). Çalışmamızda deksametazon uygulanan grupta 48.saatte serum tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ve nitrit düzeyinde bir değişiklik saptanmazken, miyeloperoksidaz düzeyinde anlamlı bir azalma görüldü.

Yapılan bazı çalışmalarda melatonin-deksametazonun kombine tedavisinin travma sonrası ikincil hasarı azalttığı ileri sürülmüştür (84). Concetta Crisafulli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; melatonin-deksametazonun kombine tedavisinin doku miyeloperoksidaz seviyesini azalttığı tesbit edilmiştir (72). Aynı çalışmada akut akciğer hasarı üzerine antienflamatuvar etkiyi arttırdığı ve akut akciğer inflamasyonunun ilerlemesini durdurduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar kronik inflamasyon içinde geçerlidir (85). Ancak bu çalışmada kombine tedavinin monoterapiye göre 48. saatte nitrit düzeyinde sağladığı anlamlı derecede azalma dışında daha etkin bulunamadı. Ancak

aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için kombine tedavide uygulanabilir bulundu. Belki kombine tedavinin etkinliği iki ajanın farklı zaman dilimlerinde uygulanması ile artırılabilir. Bunun için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

8. SONUÇ

Travmanın ilk 24 saatinde konjesyon ve atelektatik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Buna polimorfonükleer ve mononükleer hücre infiltrasyonu eşlik etmektedir. Ancak hücre infiltrasyonu 48. saatte anlamlı şekilde artmakta ve bunun sonucu olarakta aynı dönemde serum miyeloperosidaz, tiyobarbitürik asit ve nitrit düzeyleri de anlamlı şekilde yükselmektedir. Bunun klinik yansıması bronşiyal abseleşme ve bronş hasarı olarak ortaya çıkmaktadır.

Travmanın yarattığı birincil ve ikincil hasarın azaltılmasında melatonin ve deksametazonun değişik oranlarda olumlu etki göstermişlerdir. Her iki ajanın da antiinflamatuvar, antioksidan etkisi mevcuttur. Etki ilk 24 saatte birbirine yakın iken 48. saatte deksametazon melatoninden daha etkin görünmektedir. Melatonin konjesyon ve atelektatik değişikliklerin önlenmesinde daha etkili olmuş, polimorfonükleer hücre infiltrasyonuna bağlı inflamasyonu da anlamlı oranda azaltmıştır. Deksametazon ise, hem polimorfonükleer hücreler hem de mononükleer hücreler üzerinde etkin bir antiinflamatuvar etki göstermiş ve doku hasarının azaltılmasında melatonine göre daha etkili bir ajan olarak görünmüştür.

Kombine tedavi hernekadar monoterapiye göre daha üstün bulunmasa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Antiinflamatuvar etkinin zayıflaması melatoninin deksametazonun etkisini kısmen antagonize etmesine bağlı olabilir. Bu olumsuz etki, belki, iki ajanın ayrı zamanlarda verilmesi ile ortadan kaldırılabilir.

Travmanın yarattığı doku hasarının önlenmesi için her iki ajan da etkili bulunmuştur. Ancak etkinin arttırılabilmesi için melatonin ve deksametazonun ne zaman ve ne kadar süre ile verilmesi gerektiği, etkin dozun saptanması gibi araştırmalara ihtiyaç vardır.

9. ÖZET

Torasik yaralanmalar sonucu gelişen pulmoner kontüzyon ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Pulmoner kontüzyon sonucunda hastalarda gözlenen akut solunum yetmezliği veya akut solunum yetmezliği sendromu ciddi bir problemdir. Günümüzde pulmoner kontüzyon sonucunda ortaya çıkan pnömoni, akut solunum yetmezliği sendromu ve uzamış mekanik ventilasyon gibi klinik tabloların semptomatik tedavileri dışında belirlenmiş ve kullanılan bir tedavi yöntemi yoktur. Bu durum hastaların hastanede kalış sürelerini artırmakta ve hastane maliyetinin yüksek olmasına neden olmaktadır. Morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması, belirgin bir tedavi yönteminin olmaması nedeni ile pulmoner kontüzyon hakkında deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır.

Toraks travmasında yaralanma birincil hasar ve ikincil hasar olmak üzere iki mekanizmayla olur. Birincil hasar travmanın direkt etkisiyle mekanik yırtılma sonucu ortaya çıkar. İkincil hasar ise inflamatuvar cevap ve oksidatif stres reaksiyon kaskadının başlaması sonucu meydana gelir.

Çalışmamızda ratlara travma modeli ile pulmoner kontüzyon oluşturuldu. Oluşturulan pulmoner kontüzyonlu ratlarda melatonin ve deksametazonun lipid peroksidasyonu, serbest oksijen radikalleri üzerine biyokimyasal ve histopatolojik etkileri araştırıldı.

Bu çalışmada 80 adet erişkin dişi (200-250 gr) Spraque Downey rat kullanıldı. Genel anestezi altında yüksekten düşürme modeli ile künt toraks travması oluşturuldu. Ratlar, kontrol grubu, travma grubu, melatonin tedavi grubu, deksametazon tedavi grubu ve melatonin-deksametazon kombine tedavi grubu olarak 5 gruba ayrıldı. Her grupta yer alan ratların yarısı (8 adet) ilk 24. saatte diğer yarısı 48. saatte kurban edilerek lipid peroksidasyon ürünü olan tiyobarbitürük asit reaktif bileşenleri ve miyeloperoksidaz, bir endojen antioksidan olan nitrik oksit düzeyleri değerlendirildi.

Bunun yanında her grupta yer alan ratların yarısı ilk 24. saatte ve diğer yarısı da 48. saatte sakrifiye edilerek histopatolojik etkileri incelendi.

Künt toraks travması sonrası serum nitrit, TBARS, myeloperoksidaz düzeyinde ilk 24. saatte önemli bir değişiklik görülmezken, 48. saatte anlamlı şekilde artış gözlenmiştir. Travma sonrası doku TBARS ında ise 24. ve 48. saatlerde bir değişiklik olmadı.

Deksametazon uygulanan grupta 48.saatte serum tiyobarbitürik asit reaktif bileşenleri ve nitrit düzeyinde bir değişiklik saptanmazken, mieloperoksidaz düzeyinde anlamlı bir azalma görüldü. Travma grubunda 48. saatte yükselmiş olan serum tiyobarbitürik asit reaktif bileşenlerin düzeyi melatonin uygulaması ile anlamlı şekilde azalmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da melatoninin mieloperoksidaz düzeyini 48. saatte azaltmış olduğu saptandı.

Melatonin ve deksametazonun antiinflamatuvar, antioksidan etkisi mevcuttur. Etki ilk 24 saatte birbirine yakın iken 48. saatte deksametazon melatonininden daha etkin görünmektedir. Kombine tedavi ile monoterapi arasında antiinflamatuvar etki açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

10. SUMMARY

Thoracic injuries are present in the vast majority of blunt trauma patients and are associated with significant mortality and morbidity. Lung contusion is an important problem presented with acute respiratory failure or acute respiratory distress syndrome in trauma patients. As there is still no widely accepted and standardised therapeutic approach to pulmonary contusion except the symptomatic treatment for the development of pneumonia, acute respiratory distress syndrome and prolonged mechanical ventilation. Thus the patients had longer hospital stay and higher hospital costs. Because of the high mortality and morbidity rates and no special treatment strategies presented, lots of clinical and experimental studies focused on pulmonary contusion.

The lung injury occurs via two mechanisms: Primary as a result of mechanical shearing resulting from exposure to the rapid compression or decompression cycle (blunt trauma), and secondary, as a consequence of initiating a cascade of reactions including oxidative stress and inflammatory response.

In our study, pulmonary contusion is formed in rats with a trauma model. We investigate the effects of melatonin and dexamethasone on lipid peroxidation and free radicals of oxygen with biochemical assay and histopathological assay.

Eighty adult female Sprague Downey rats (240-250 grams) were used in this study. All animals were anaesthetized and the blunt chest injury was performed by the weight-drop technique. The rats randomized into five groups namely the control group, trauma group, melatonin treatment group, dexamethasone treatment group, melatonin and dexamethasone combined treatment group. All groups were divided into two subgroups (n=8) were sacrificed first 24. hours to represent the acute phase and the other groups (48.hours). The levels of thiobarbituric acid and myeloperoxidase which are the products of lipid peroxidation, nitric oxide which have an endogenous antioxidant activity, evaluated and each subgroups also examined for the histopathological effect.

After blunt chest trauma; serum nitrit, TBARS, myeloperoxidase levels were not significantly changed in first 24. hours, they were significantly increased in 48. hours. There was no significant difference in the measurement of tissue TBARS levels of trauma groups at 24. hour and 48. hour.

Serum thiobarbituric acid reactive species and nitric oxide levels were not changed in the dexamethasone treatment group at 48. hours' measurement. Although myeloperoxidase levels were significantly lower. Trauma groups increased serum thiobarbituric acid reactive species levels at 48 hour measurement were significantly decreased with melatonin treatment. The myeloperoxidase levels measured at 48. hour were decreased with melatonin treatment but it was not statistically significant.

Melatonin and dexamethasone have anti-inflammatory and antioxidant effects. The effects of both agents were similar in first 24 hours, but dexamethasone was more effective than melatonin in 48. hours. We compared the anti-inflammatory effects of combined and monotherapy and there was no statically significant difference.

11. KAYNAKLAR

- 1- Richardson JD: What's new in 7 yedi kanı mevb Coll Surg 184: 210, 1997.
- 2- Gorbunov NV, Elsayed NM, Kisin ER, Kozlov AV, Kagan VE: Air blast-induced pulmonary oxidative stress: interplay among hemoglobin, antioxidants, and lipid peroxidation. Am J Physiol. 1997; 272: 320-334.
- 3- Soysal Ö: Künt Toraks Travmaları. Göğüs Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul. Merajans Ltd. Şti. 2001 ; 447-464.
- 4- Guy RJ, Glover MA, Cripps NPJ, The pathophysiology of primary blast injury and its implications for treatment. J. R. Nav Med Serv. 1998; 84: 79-86.
- 5- Elsayed NM, Gorbunov NV, Kagan VE. A purposed biochemical mechanism for blast overpressure induced hemoragic injury. Toxicology. 1997, 121: 81-90.
- 6- Lang JD, McArdle PJ, O Reilly PJ, et al. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. Chest. 2002; 122: 314-320.
- 7- Hall ED. Inhibition of lipid peroxidation in central nervous system trauma . J Neurotrauma. 1991; 8 (S1): 31-41.
- 8- Hall ED. Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. J Neurosurg 1986; 64: 951-61.
- 9- Özçelik C: Penetrant toraks travmaları. Göğüs Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul. Merajans Ltd. Şti. 2001 ; 465-480.
- 10- WHO. The World Report on Traffic Injury Prevention 2004, Geneva, Switzerland, 2004.
- 11- Van Nata TL, Morris JA JR. Injury scoring and trauma outcomes. İn Mattox KL, Feliciano DV, Moore EE.
- 12- Tırnaksız B, Kaynak K, Çakan A. Travma ve Resüsitasyon kursu, Toraks Travmaları. 2006; 95-97.
- 13- Hansbrough JF, Wikström T, Braide M, Tenenhaus M, Rennekampff OH, Kiessing V, et al. Neutrophil activation and tissue neutrophil sequestration in a rat model of thermal injury. J Surg Res 1996; 61:17-22.

- 14- Bařgöl E, Çeliker V. Travma Hastasına yaklaşım. Romatol Tıp Rehab 2003; 14 (3) : 175-184.
- 15- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for the Trauma Patient. In Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, (Ed): Clinical Anesthesiology. New York, McGraw- Hill. 2002: 793-803.
- 16- Tranbaugh RF, Lewis FR: Respiratory insufficiency. Surg Clin North Am 62: 121, 1982.
- 17- Modig J: Adult respiratory distress syndrome. Acta Chir Scand 152: 241, 1986
- 18- Blaisdell FW, Lewis FR: Respiratory distress syndrome of shock and trauma: Post- traumatic respiratory failure. Philadelphia, WB Saunders Co, 1977.
- 19- Hopewell PC, Murray JF: The adult respiratory distress syndrome. Ann Rev Med. 27:343, 1976.
- 20- Halliwell, B. : Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. Am J Med. 91: 14-21, 1991
- 21- Serafini, M., Del Rio, D.: Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the tool?. Redox Report 9 (3), 145-152.2004.
- 22- Akkuş İ.: Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkeleri. Mimosza Yayınları-Konya-38, sağlık dizisi (5),1995
- 23- Li, RK, Shaikh N, Weise RD, (WilliamsWG) Mickle, DA.: Oxyradical-induced antioxidant and lipid changes in cultured human cardiomyocytes. Am J Physiol 266: H2204- H2211, 1994.
- 24- Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. J Clin Invest 2000;105:1095-108.
- 25- Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. J Biol Chem 2001;276:41279-87.
- 26- Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. JAMA 2001; 286:2136-42.

- 27- Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158:879-91.
- 28- Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992;86 (6SupplIII):12-19.
- 29- Harrison DG. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production: a potential target for risk factor management. *Cardiol Clin* 1996;14:1-15.
- 30- Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002;296:2391-4.
- 31- Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem* 2000; 275:375. 24-32.
- 32- Schoenberg MH, Poch B, Moch D, Marzinzig M, Marzinzig E, Mattfeldt T, Gruber H, Beger HG: Effect of acadesine treatment on postischemic damage to small intestine. *Am J Physiol* 269:H1752–H1759, 1995.
- 33- Halliwell, B.: Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 49 (10), 1341-1348. 1995
- 34- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, et al: Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*, 1958; 80: 2587.
- 35- Arendt J, Skene DJ, Middleton B, et al: Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work and blindness. *J Biol Rhythms* 1997; 12; 604.
- 36- Turgut M, Ozkaya B, Pinel bölge tümörleri ve cerrahi yaklaşık şekilleri. *Arşiv*, 2000; 10: 100.
- 37- Argyriou A, Prost H, Philipp A. Melatonin facilitates short-term memory. *Eur J Pharmacol* 1998; 349; 159.
- 38- Nathan C.: Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? *J Clin Invest* 1997; 100:2417-23.
- 39- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G.: Pharmacological evidence that endothelium derived relaxing factor is nitric oxide: Use of Pyrogallol and SOD to study endothelium-dependent end nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 244: 181-9.
- 40- Ignarro LJ,: Heme-dependent activation of guanylate cyclase by nitric oxide: a novel signal transduction mechanism. *Blood Vessels* 1991; 28:67-73

- 41- Pussard G, Gascard JP, Gorenne I, Labat C, Norel X, Dulmet E, Brink C.: Endothelin-I modulates cyclic GMP production and relaxation in human pulmonary vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 969-75.
- 42- Schudz R, Triggle CR.: Role of NO in vascular smooth muscle and cardiac muscle function. *Tips* 1994; 15:225-59.
- 43- Kubes P, McCafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med* 2000;109:150-8.
- 44- Finger S. Brain damage and neuroplasticity: mechanisim of recovery or development ? *Brain Res.* 1985;10:177-86.
- 45- Farmer SF. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 1997; 48: 1090-3.
- 46- Raghavendran K, Bruce A. Davidson, Jadwiga D. Helinski, Cristi J. Marschke, Patricia Manderscheid, James A. Woytash, Robert H. Noter and Paul R. Knight. A Rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg* 2005; 101: 1482-9.
- 47- Cortas NK and Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36: 1440-1443.
- 48- Buege, J.A. & Aust, S.D.: Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 52:302–310. 1978.
- 49- Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, et al: Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 78:206-209, 1982
- 50- Özdemir N., Toraks Travmaları, Göğüs Cerrahisi, Derleyen: Akay H, Antip A.Ş. Yayınları, Ankara 2003, Bölüm: 5, S:53-71
- 51- LoCicero J 3 rd; Mattox KL. Epidemiology of chest trauma. *Surg Clin North Am* 1989;69: 15-9.
- 52- Battistella D.F, Benfield R.J. Blunt and Penetrating Injuries of the Chest Wall, Plevra and Lungs. *General Thoracic Surgery*, (Ed) Shields T.W. Philadelphia, Fifth edition. V (1). Section 12, pp815-831. 2000
- 53- Miller PR, Croce MA, Bee TK, et al. ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high- risk patients. *J Trauma* 2001;51:223-8.
- 54- Stockmann U, Roscher R. (Pulmonary contusion after blunt chest trauma: an experimental model (author's translation)). *Thoraxchir Vask Chir* 1977;25:211-3.

- 55- Wang ND, Stevens MH, Doty DB, Hammond EH. Blunt chest trauma: an experimental model for heart and lung contusion. *J Trauma*.; 54 (4): 744-8, 2003.
- 56- Knofori MW, Liener UC, Seitz DH, Perl M, Bruckner UB, Kinzl L, Gebbari F. Cardiopulmonary, Histological, and Inflammatory Alterations After Lung Contusion in A Novel Mouse Model of Blunt Chest Trauma, *Shock*.; 19 (6): 519-25, 2003.
- 57- Proctor, Kenneth G. PhD Blood Substitutes and Experimental Models of Trauma, *J Trauma*, Volume 54(5) Supplement pp S106-S109, 2003.
- 58- Irwin, Randy J. MD; Lerner, Megan R.; Bealer, John F. MD; Brackett, Daniel J.; Tuggle, David W. MD Cardiopulmonary Physiology of Primary Blast Injury, *J Trauma*, Volume 43(4) pp 650-655, 1997.
- 59- Kelly ME, Miller PR, Greenhaw JJ, Fabian TC, Proctor KG. Novel Resuscitation Strategy for Pulmonary Contusion After Severe Chest Trauma. *J Trauma*.; 55 (1): 94-105, 2003
- 60- Davis KA, Fabian TC, Ragsdale DN, et al. Endogenous adenosine and secondary injury after chest trauma. *J Trauma* 2000; 49: 892-8.
- 61- Moomey CB Jr, Fabian TC, Croce MA, et al. Cardiopulmonary function after pulmonary contusion and partial liquid ventilation. *J Trauma* 1998; 45: 283-90.
- 62- Stuhmiller JH, Phillips YY, Richmond DR. The physics and mechanisms of primary blast injury. Primary blast injury and basic research. In: Bellamy R, Zaitchuk R, eds. *Textbook of Military Medicine*, Vol.5(1) Washington DC: Office of the Surgeon General, Department of the Army; 1991:221-270.
- 63- Cohn SM: Pulmonary contusion: review of the clinical entity. *J Trauma* 42: 973-979, 1997.
- 64- Oppenheimer L, Craven KD, Forkert L, Wood LD: Pathophysiology of pulmonary contusion in dogs. *J Appl Physiol* 47:718-728,1979.
- 65- Van Eeden SF, Klopper JF, Alheit B, Bardin PG: Ventilation-perfusion imaging in evaluating regional lung function in nonpenetrating injury to the chest. *Chest* 95:632-638,1989.
- 66- Garzon AA, Seltzer B, Karlson KE: Physiopathology of crushed chest injuries. *Ann Surg* 168:128-136, 1968.
- 67- Anderson BO, Brown JM, Harken AH. Current research review: Mechanism of neutrophil-mediated tissue injury. *J Surg Res* 1991; 51: 170-179.
- 68- Lee CC, Maril KA, Carter WA, Crupi RS. A current concept of trauma-induced multiorgan failure. *Ann Emerg Med* 38:170-176; 2001.

- 69- Marshal JC. İnflammation, coagulopathy and pathogenesis of multiple organ disfunction syndrome. Crit Care Med 29: 99-106; 2001.
- 70- Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA. Acute lung İnjury; what have we learned from animal models? Am J Med SCI 306; 111-116; 1993.
- 71- Şener G, Şehirli Ö. A, Şatiroğlu H, Keyer-Uysal M, Yeğen B.Ç: Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. Burns 28: 419-425. 2002
- 72- Concetta Crisafulli, Emanuela Mazzon, Carmelo Muia, Paolo Di Bela, Emanuela Esposito, Rosaria Meli and Salvatore Cuzzocrea. Effects of combination of melatonin and dexamethasone on acute lung injury in a mice model of carrageenan-induced pleurisy. J. Pineal Res. 2006; 41: 228-237.
- 73- Sullivan DJ., Paxton TP. Differential affect of 21 aminosteroids on wound healing. J. Trauma 1995. 38 (6); 920-923.
- 74- Leskova A. Moriarty, L.J, Turek J.J, Schoenlein I.A, Borgens R.B, 2000. The macrophage in acute neural injury: changes in cell numbers over time and levels of cytokine production in mammalian central and peripheral nervous systems. J. Exp. Biol. 203 (Pt 12) 1783-1795.
- 75- Vega V.L, Maldonado M, Mardones L, Schulz B, Manriquez V, Vivaldi E, Roa J, Ward P.H, 1999. A role for beta(2) Kupffer cells and PMN leukocytes in hepatic and systemic oxidative stress in rats subjected to tourniquet shock 11 (6), 403-410.
- 76- Weiss SJ, Ward PA. Immune complex-induced generation of oxygen metabolites by human neutrophils. J Immunol 1982; 129: 309-19.
- 77- Bao F, Chen Y, Dekaban G.A, Weaver L.C.: Early anti-inflammatory treatment reduces lipid peroxidation and protein nitration after spinal cord injury in rats. Journal of Neurochemistry, 88 (6), pp. 1335-1344, 2004b
- 78- Denis Gris 1, Eilis F. Hamilton, Lynne C. Weaver: The systemic inflammatory response after spinal cord injury damages lungs and kidneys. Experimental Neurology 211 (2008) 259–270.
- 79- Faraci FM, Brain JE. Nitric oxide and cerebral circulation. Stroke 1994; 25: 692-703.
- 80- Hammerman S., I, Klings E.S, Hendra K.p, Upchurch G.R.Jr, Rishikof D.C, Loscalzo J; Farber H.W, Endothelial cell nitric oxide production in acute chest syndrome. Am. J. Physiol. 277: H1579-H1592;1999.

81- Okutan H, Savaş Ç, Delibaş Namık, The antioksidant effect of melatonin in lung injury after aortic occlusion-reperfusion. *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery* 3 (2004) : (519-522).

82- Türüt H, Ciralik H, Kılınç M, Özbağ D, İrmek S.S: Effects of early administration of dexamethasone, N-acetylcysteine and aprotinin on inflammatory and oxidant-antioxidant status after lung contusion in rats. *Injury, Int. J. Care Injured* (2008) JINJ 3624, 9

83- Rocksen D, Liliehöök B, Larsson R, et al. Differential antiinflammatory and anti-oxidative effects of dexamethasone and N-acetylcysteine in endotoxine-induced lung inflammation. *Clin Exp Immunol* 2000; 122:249-56.

84- Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, Esposito E, Di Paola R, Muia C, Di Bela P, Bramanti P and Cuzzocrea S: Effect of combination of melatonin and dexamethasone on secondary injury in an experimental mice model of spinal cord trauma. *J. Pineal Res.* 2007; 43: 140-153.

85- Cuzzocrea S, Mazzon E, Paola RD et al. Effect of combination M40403 and dexamethasone therapy on joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 52:1929–1940