

Sayı : 72011914-604.01.0339726

Konu : İzleme ve Raporlandırma

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİNE

Yürütücüsü olduğum **2020/3-22 M** nolu projeye ait sonuç raporu belgeleri ekte sunulmaktadır. Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

**e-imzalıdır**

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ACIPAYAM  
Öğretim Üyesi

Ek:

- 1- sonuç raporu (2 Sayfa)
- 2- TESLİM DİLEKÇESİ (1 Sayfa)
- 3- belge-699414057 (1 Sayfa)
- 4- Sonuç Raporu Kitabı - Ahmet Acıpayam (32 Sayfa)





T.C.  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ**  
**SONUÇ RAPORU**

F-6

**Proje Adı**

Ratlarda akciğer kontüzyonu sonrasında oluşan inflamasyon ve oksidan-antioksidan düzey üzerine Deksa metazon ve Amifostidin uygulamasının etkisi.

| Proje No                                                           | Başlama Tarihi                       | Bitiş Tarihi              |             |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------|
| 2020/3-22 M                                                        | 27-04-2020                           | 27-04-2021                |             |
| Rapor Türü                                                         | Raporun Kapsadığı Dönemin Tarihleri  |                           |             |
| Sonuç Raporu                                                       | 27-10-2020                           | 26-04-2021                |             |
| Bilimsel Araştırmalar Birimi<br>Tarafından Sağlanan Destek Miktarı | Gelişme Raporu<br>Döneminde Harcanan | Şimdiye Kadar<br>Harcanan | Kalan       |
| 24.000,00 TL                                                       |                                      | 18.576,00 TL              | 5.424,00 TL |
| Destek Sağlayan Diğer Kuruluşların<br>Katkısı                      | Gelişme Raporu<br>Döneminde Harcanan | Şimdiye Kadar<br>Harcanan | Kalan       |
|                                                                    |                                      |                           |             |

**SAĞLANAN DESTEKTEN ŞİMDİYE KADAR YAPILAN HARCAMALARIN FASILLARA GÖRE DAĞILIMI**

| Fasıl                                    | Harcanan     | Kalan       |
|------------------------------------------|--------------|-------------|
| TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI | 18.576,00 TL | 5.424,00 TL |

**RAPOR DÖNEMİNE AİT İLGİLİ YAYINLAR**

| No              | Yayın |
|-----------------|-------|
| Bulunmamaktadır |       |

**RAPOR DÖNEMİNE AİT İLGİLİ FİKRİ MÜLKİYETLER**

| No              | Fikri Mülkiyet Adı | Fikri Mülkiyet No | Alındığı Ülke | Tescil Tarihi |
|-----------------|--------------------|-------------------|---------------|---------------|
| Bulunmamaktadır |                    |                   |               |               |

**RAPOR DÖNEMİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR VE ELDE EDİLEN SONUÇLAR**

**Sonuç Rapor Özeti :**

Amaç: Sağlık ve teknoloji alanındaki gelişmelere rağmen travmalar, gelişmişlik düzeyine bakılmaksızın tüm ülkelerde en sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden biri olarak günümüzde halen sorun teşkil etmektedir. Göğüs travmaları, travmalar arasında görülme sıklığı açısından üçüncü sırada yer almaktadır. Göğüs travması hastalarının yaklaşık yarısında pulmoner kontüzyon görülmektedir. Künt göğüs travması sonrası gelişen pulmoner kontüzyona yönelik yaygın olarak etkinliği kanıtlanmış tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bizde bu çalışmada kortikosteroid türevi deksametazon ile tiyol bileşiği olan amifostinin ratlarda oluşturulan iki taraflı pulmoner kontüzyon üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık. Yöntemler: Kırk iki adet Sprague Dawley cinsi sıçan her biri yedi hayvandan oluşan altı gruba ayrıldı (Kontrol, pulmoner kontüzyon (PC), PC + amifostin (AMI) 400 mg/kg, PC + AMI 200 mg/kg, PC + AMI 400 mg/kg + deksametazon (DXM) ve PC + DXM ile tedavi edilen gruplar). Toplam oksidan durumunu (TOS), toplam antioksidan statüsünü (TAS) ve oksidatif stres indeksini (OSI) belirlemek için RelAssay ticari kiti kullanıldı. Nitrik oksit (NO), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ve künt travmanın neden olduğu akciğer hasarıyla ilişkili tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) aktivitesi, enzim bağlantılı immüno sorbent testi ile belirlendi (ELISA). Kan gazı analiz cihazı kullanılarak kan gazı değerlendirilirken, dokularda hematoksilen ve eozin (H&E) boyama yöntemiyle histopatolojik incelemeler yapıldı. Bulgular: Deksa metazon ve yüksek doz amifostin (400 mg/kg; p < 0,05) ile tedavi edilen gruplarda biyokimyasal parametrelerde ve histopatolojik bulgulara anlamlı iyileşme görüldü. Ancak düşük doz amifostin (200 mg/kg) uygulanan grup, deksametazon ile amifostin' in (400 g/kg) kombinasyon şeklinde uygulandığı iki grupta uygulanan tedavilerin travmaya bağlı biyokimyasal değişiklikleri dengelemede etkisiz olduğu sonucuna ulaşıldı (p > 0.05). Sonuç: Yüksek doz amifostin ile deksametazon kombinasyonunun, anahtar inflamatuvar belirteçlerin yükselmesini önleyerek sıçanlarda travmaya

bağılı hasarı azalttığı sonucuna ulaştık. Amifostin' in insanlardaki etkinliğini belirlemek ve aktivitesini diğer ajanlarla karşılaştırmak için daha ileri klinik öncesi ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rapor içeriği için lütfen eke bakınız.

EK: [UKSP -- BEP Projeleri Sonuç Detay Raporu \(3\)\\_1\).pdf](#)

#### Demirbaş[Taşınır Alımları

Proje Kapsamında Demirbaş Niteliğinde Taşınır Alınmamıştır.

#### Rapor Ek Dosyaları

EK 1: [pulmoner kontüzyon.pdf](#)

| Proje Yürütücü Unvanı, Adı SOYADI | İmzası | Tarih      |
|-----------------------------------|--------|------------|
| Dr.Öğr.Üyesi Ahmet ACIPAYAM       |        | 10-11-2023 |



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİNE**

|                                 |                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Proje Numarası :                | 2020/3-22 M                                                                                                                                     |
| Projenin Adı :                  | Ratlarda akciğer kontüzyonu sonrasında oluşan inflamasyon ve oksidan-antioksidan düzey üzerine Dekametazon ve Amifostidin uygulamasının etkisi. |
| Projenin Türü :                 | Münferit Proje (M)                                                                                                                              |
| Proje Yön. Unv.-Adı-Soyadı :    | Dr.Öğr.Üyesi Ahmet ACIPAYAM                                                                                                                     |
| Görev Yeri :                    | Tıp Fakültesi                                                                                                                                   |
| Bölümü :                        | Cerrahi Tıp Bilimleri                                                                                                                           |
| <b>Sözleşmeye Göre Projenin</b> |                                                                                                                                                 |
| Başlangıç Tarihi :              | 27-04-2020                                                                                                                                      |
| Bitiş Tarihi :                  | 27-04-2021                                                                                                                                      |
| Alınan Ek Süre :                | 0 Ay                                                                                                                                            |
| Sonuç Raporu Tarihi :           | 10-11-2023                                                                                                                                      |
| Proje Bütçesi :                 | 24.000,00 TL                                                                                                                                    |
| Alınan Ek Ödenek :              | 0,00 TL                                                                                                                                         |
| Projenin Toplam Bütçesi :       | 24.000,00 TL                                                                                                                                    |
| Harcanan Miktar :               | 18.576,00 TL                                                                                                                                    |
| Proje Kalan Bütçesi :           | 5.424,00 TL                                                                                                                                     |
| İşyeri Telefon Numarası :       | (507)287-0857                                                                                                                                   |
| Cep Telefon Numarası :          | (344)300-3383                                                                                                                                   |
| Proje Yöneticisinin İş Adresi : | ksü tıp fakültesi göğüs cerrahisi anabilimdalı                                                                                                  |
| Demirbaş Taşınır Alımları       | Proje Kapsamında Demirbaş Niteliğinde Taşınır Alınmamıştır.                                                                                     |

Projemin sonuç raporunun kabulünü arz ederim. ....../...../202..

**Dr.Öğr.Üyesi Ahmet ACIPAYAM**  
(imza)

Projemin Sonuç Raporunun, Üniversitemiz BAP/Kütüphane İnternet Sayfasında;

- |                                                                 |                                     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1.Yayınlanmasına İzin Vermiyorum.                               | <input type="checkbox"/>            |
| 2.Sadece Özetin Yayınlanmasına İzin Veriyorum.                  | <input type="checkbox"/>            |
| 3.Tam Metin Yayınlanmasına İzin Veriyorum.                      | <input type="checkbox"/>            |
| 4. Tarihinden İtibaren Tam Metin Yayınlanmasına İzin Veriyorum. | <input checked="" type="checkbox"/> |



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM**  
**ÜNİVERSİTESİ**

**RATLARDA AKCİĞER KONTÜZYONU**  
**SONRASINDA OLUŞAN İNFLAMASYON VE**  
**OKSİDAN-ANTİOKSİDAN DÜZEY ÜZERİNE**  
**DEKSAMETAZON VE AMİFOSTİDİN**  
**UYGULAMASININ ETKİSİ**

**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ**  
**KOORDİNASYON BİRİMİ**

**2023**

**KAHRAMANMARAŞ**

**RATLARDA AKCİĞER KONTÜZYONU SONRASINDA  
OLUŞAN İNFLAMASYON VE OKSİDAN-  
ANTIOKSİDAN DÜZEY ÜZERİNE DEKSAMETAZON  
VE AMİFOSTİDİN UYGULAMASININ ETKİSİ**

**Proje No: 2020/3-22 M**

**Dr. Öğr. Üyesi AHMET ACIPAYAM**

**Doç. Dr. NADİRE ESER**

**Doç. Dr. ASLI ERYILMAZ YAYLALI**

**Dr. Öğr. Üyesi KERİM TÜLÜCE**

**Prof. Dr. ATILLA YOLDAŞ**

**Prof. Dr. FATMA İNANÇ TOLUN**

**2023**

**KAHRAMANMARAŞ**

## ÖNSÖZ

Travma, bir dizi etmenin (termal, psikolojik, mekanik, kimyasal) vücut hasarı sonucu bireyde yapısal ve işlevsel bozukluklara sebep olmasıdır. Pulmoner kontüzyon göğüs travmalarında en sık ölüme neden olan patolojilerden biri olmasına rağmen, günümüzde standart bir tedavi protokolü belirlenmemiştir. Deksametazon antiinflamatuvar, antioksidan etkilere sahip olan ve onkoloji alanında sıklıkla kullanılan kortikosteroid türevi bir ilaçtır. Amifostin ise kemoterapi ve radyasyon tedavisinin olumsuz yan etkilerini azaltmada ve nörotoksisitenin önlenmesinde kullanılan bir ilaçtır. Biz de dizayn ettiğimiz bu çalışmada deksametazon ile amifostinin ratlarda oluşturulan iki taraflı pulmoner kontüzyon üzerindeki ayrı ayrı ve kombine şekilde kullanımının etkinliğini araştırmayı ve literatüre katkı sağlayarak yeni tedavi protokolü geliştirmeyi amaçladık. Bu bilimsel araştırma projesi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi tarafından proje numarası 2020/3-22 M ile desteklenmiştir. Destekleri için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederiz.

Projenin başlama tarihi 18/11/2019 ve bitiş tarihi 19/12/2023'tür.

**Proje Yürütücüsü**

**Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ACIPAYAM**

## İÇİNDEKİLER

|                                                     |                                  |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|
| ÖNSÖZ .....                                         | i                                |
| İÇİNDEKİLER .....                                   | ii                               |
| TABLolar DİZİNİ .....                               | iii                              |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                               | iv                               |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                | v                                |
| ÖZET .....                                          | 1                                |
| ABSTRACT .....                                      | 2                                |
| 1. GİRİŞ .....                                      | 3                                |
| 2. MATERYAL VE YÖNTEM (METOD) .....                 | 6                                |
| 2.1. DENEY GRUPLARININ BELİRLENMESİ .....           | 6                                |
| 2.2. KÜNT GÖĞÜS TRAVMASI MODELİ OLUŞTURULMASI ..... | 7                                |
| 2.3. ARTERİYEL KAN GAZI ÖLÇÜMLERİ .....             | 7                                |
| 2.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER .....                   | 7                                |
| 2.5. TOTAL ANTiOKSiDANT STATÜ (TAS) .....           | 8                                |
| 2.6. HiSTOPATOLOJİK İNCELEME .....                  | 8                                |
| 2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                     | 8                                |
| 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....            | 9                                |
| 3.1. TARTIŞMA .....                                 | 15                               |
| 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....                       | 20                               |
| KAYNAKLAR .....                                     | 21                               |
| EKLER .....                                         | HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. |



## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3-1: Arter kan gazı

Tablo 3-2: Tüm rat gruplarında histopatolojik hasar skoru

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3-1: Sıçan gruplarının tomografi taramaları

Şekil 3-2: H & E ile boyanmış akciğer dokularındaki akciğer iltihabının mikroskopik görüntüleri

Şekil 3-3: Künt göğüs travmasında amifostin ve deksametazonun akciğer dokusu oksidatif mediatörleri üzerine etkisi

Şekil 3-4: Künt göğüs travmasında amifostin ve deksametazonun akciğer dokusu inflamasyon araçları üzerine etkisi

Şekil 3-5: Serum TOS, TAS, OSI ve iNOS aktiviteleri

Şekil 3-6: Serum TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 ve NO aktiviteleri

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### SİMGELER

|                |                      |
|----------------|----------------------|
| $\alpha$       | : Alfa               |
| mg/kg          | : Miligram/ Kilogram |
| g              | : Gram               |
| °C             | : Celsius            |
| e              | : Enerji             |
| m              | : Kütle              |
| g              | : Yerçekimi          |
| h              | : Yükseklik          |
| cm             | : santimetre         |
| J              | : Joule              |
| m              | :metre               |
| s <sup>2</sup> | :saniye              |
| µm             | : mikrometre         |
| µmol           | : mikromol           |

## KISALTMALAR

|                   |                                            |
|-------------------|--------------------------------------------|
| AMI               | : Amifostin                                |
| ABD               | : Amerika Birleşik Devletleri              |
| AU                | : Arbitraryunit                            |
| DXM               | : Deksametazon                             |
| PC                | : Pulmoner kontüzyon                       |
| C                 | : Kontrol                                  |
| ELISA             | : Enzim bağlantılı immünosorbent testi     |
| TOS               | : Total oksidan statü                      |
| TAS               | : Total antioksidan statü                  |
| iNOS              | : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz       |
| NO                | : Nitrik oksit                             |
| OSI               | : Oksidatif stres indeksi                  |
| TNF               | : Tümör nekroz faktörü                     |
| H&E               | : Hematoksilen - Eozin                     |
| IL 1              | : İnterlökin 1                             |
| IL6               | : İnterlökin 6                             |
| ANOVA             | : Tek yönlü varyans analizi                |
| SD                | : Standart sapma                           |
| BT                | : Bilgisayarlı tomografi                   |
| pH                | : Power of hydrogen                        |
| O <sub>2</sub>    | : Dioksijen                                |
| PaO <sub>2</sub>  | : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı       |
| PaCO <sub>2</sub> | : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı |

## ÖZET

**Amaç:** Sağlık ve teknoloji alanındaki gelişmelere rağmen travmalar, gelişmişlik düzeyine bakılmaksızın tüm ülkelerde en sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden biri olarak günümüzde halen sorun teşkil etmektedir. Göğüs travmaları, travmalar arasında görülme sıklığı açısından üçüncü sırada yer almaktadır. Göğüs travması hastalarının yaklaşık yarısında pulmoner kontüzyon görülmektedir. Künt göğüs travması sonrası gelişen pulmoner kontüzyona yönelik yaygın olarak etkinliği kanıtlanmış tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bizde bu çalışmada kortikosteroid türevi deksametazon ile tiyol bileşiği olan amifostinin ratlarda oluşturulan iki taraflı pulmoner kontüzyon üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Kırk iki adet Sprague Dawley cinsi sıçan her biri yedi hayvandan oluşan altı gruba ayrıldı (Kontrol, pulmoner kontüzyon (PC), PC + amifostin (AMI) 400 mg/kg, PC + AMI 200 mg/kg, PC + AMI 400 mg/kg + deksametazon (DXM) ve PC + DXM ile tedavi edilen gruplar). Toplam oksidan durumunu (TOS), toplam antioksidan statüsünü (TAS) ve oksidatif stres indeksini (OSI) belirlemek için RelAssay ticari kiti kullanıldı. Nitrik oksit (NO), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ve künt travmanın neden olduğu akciğer hasarıyla ilişkili tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) aktivitesi, enzim bağlantılı immünosorbent testi ile belirlendi (ELISA). Kan gazı analiz cihazı kullanılarak kan gazı değerlendirilirken, dokularda hematoksilen ve eozin (H&E) boyama yöntemiyle histopatolojik incelemeler yapıldı.

**Bulgular:** Deksametazon ve yüksek doz amifostin (400 mg/kg;  $p < 0,05$ ) ile tedavi edilen gruplarda biyokimyasal parametrelerde ve histopatolojik bulgularda anlamlı iyileşme görüldü. Ancak düşük doz amifostin (200 mg/kg) uygulanan grup, deksametazon ile amifostin' in (400 g/kg) kombinasyon şeklinde uygulandığı iki grupta uygulanan tedavilerin travmaya bağlı biyokimyasal değişiklikleri dengelemede etkisiz olduğu sonucuna ulaşıldı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Yüksek doz amifostin ile deksametazon kombinasyonunun, anahtar inflamatuvar belirteçlerin yükselmesini önleyerek sıçanlarda travmaya bağlı hasarı azalttığı sonucuna ulaştık. Amifostin' in insanlardaki etkinliğini belirlemek ve aktivitesini diğer ajanlarla karşılaştırmak için daha ileri klinik öncesi ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kontüzyonu, Amifostin, Deksametazon, Göğüs travması

## ABSTRACT

**Purpose:** Despite the developments in health and technology, traumas still pose a problem today as one of the most common causes of death in all countries, regardless of the level of development. Chest traumas rank third in terms of incidence among traumas. Pulmonary contusion occurs in approximately half of chest trauma patients. There are limited treatment options with widely proven effectiveness for pulmonary contusion that develops after blunt chest trauma. In this study, we aimed to investigate the effectiveness of the corticosteroid derivative dexamethasone and the thiol compound amifostine on bilateral pulmonary contusion in rats.

**Methods:** Forty-two Sprague Dawley rats were divided into six groups of seven animals each (control, pulmonary contusion (PC), PC + amifostine AMI 400 mg/kg, PC + AMI 200 mg/kg, PC + AMI 400 mg/kg + dexamethasone (DXM), and PC + DXM-treated groups). RelAssay commercial kit was used to determine total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS), and oxidative stress index (OSI). Nitric oxide (NO), inducible nitric oxide synthase (iNOS), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) activity associated with blunt trauma induced pulmonary damage were determined by enzymelinked immunosorbent assay (ELISA). Blood gas was determined using a blood gas analyzer, while histopathological examinations were performed on the tissues by hematoxylin and eosin (H & E) staining method.

**Results:** Significant improvement in biochemical parameters and histopathological findings were observed in the groups treated with dexamethasone and high-dose amifostine (400 mg/kg;  $p < 0.05$ ). However, low-dose amifostine (200 mg/kg) and a combination of dexamethasone with amifostine (400 g/kg) was ineffective in balancing the biochemical changes due to trauma ( $p > 0.05$ ). Conclusion: High-dose amifostine combined with dexamethasone mitigates trauma-induced damage in rat by preventing the elevation of key inflammatory markers. Further preclinical and clinical studies are required to determine the efficacy of amifostine in humans and to compare its activity with other agents.

**Keywords:** Pulmonary contusion, Amifostine, Dexamethasone, Chest trauma

## 1. GİRİŞ

Travma, çeşitli etmenlerin (termal, psikolojik, mekanik, kimyasal) bireyde yapısal ve işlevsel bozukluklara sebep olabilecek vücut hasarı oluşturması durumudur (Türkmen ve ark., 2020). Gündelik yaşamda alınan tedbirlere rağmen travmaya bağlı gelişen morbidite ve mortalite günümüzde halen büyük bir sağlık sorunudur (Yazlamaz ve ark., 2019). Ölüm riski olmayan ufak yaralanmalar bile hastanelerde maliyetli harcamalara sebep olmaktadır. Tedavi maliyetine ek olarak travmaların işgücü kaybına yol açması, ülkelerin ekonomilerini olumsuz bir şekilde etkilemektedir (Ateşçelik ve Gürger, 2013).

Travmalar oluş mekanizmalarına göre penetran ve künt travmalar olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır (Doğan ve ark., 2007). Künt toraks yaralanmaları ve buna bağlı komplikasyonlar, travma sebebiyle oluşan ölümler arasında %25 mortaliteye sahiptir (Bilgin ve ark., 2016). Toraks travmalarında akciğerlerin beraberinde kalp, özofagus, diyafragma ve damarların eşlik ettiği çoklu organ yaralanması söz konusu olabileceğinden muayene esnasında multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır (Doğan ve ark., 2007).

Majör toraks travması hastalarının %30 ile %75'inde pulmoner kontüzyon görülmektedir. Toraks travmalarında potansiyel ölüm riski olan patolojiler arasında en sık rastlanı olan akciğer kontüzyonudur (Lippincott and Wilkins, 2002). Pulmoner kontüzyon, pulmoner parankime iletilen kinetik enerji sonucu oluşan göğüs travmasının, pulmoner laserasyon olmadığı halde pulmoner parankimal hasar oluşturması şeklinde tanımlanır (Yurtseven, 2021). Pulmoner kontüzyonla ilgili yeterli nicel veri bulunmadığından patofizyolojisi ilgili net bir bilgi ortaya konulamamıştır (Miller ve ark., 2001). Doku hasarının kesin mekanizması henüz anlaşılamamakla beraber pulmoner kontüzyon sonrası akciğer parankiminde; ventilasyon perfüzyon oranının bozulmasına, hipoventilasyona ve hipoksiyle sonuçlanan komplians azalmasına neden olan hemoraji, ödem ve konsolidasyon bulgularına rastlanır (Bliss ve Silen, 2001). Pulmoner kontüzyona özgü bir tedavi protokolü olmadığı için kimyasal ajanların etkileri sık sık deneysel modellerle incelenmiştir (Simon ve ark., 2006; Yiyit ve ark., 2012).

Akciğer hasarı progresyonunun patogeneğinde inflamatuvar kaynaklar (lökositler, makrofajlar vb) ile birlikte oksidatif stres de rol oynamaktadır. Travmaya karşı gelişen hücrel ve moleküler cevap multiorgan yetmezliğine yol açmaktadır. Bu cevap akciğerin hassas yapısı nedeniyle daha erken ve ARDS şeklinde görülür. Travma sonrası hasar nötrofillerin önce endotel hücrelerine yapışarak, daha sonra da endoteli aşarak ekstrasvaze olmasıyla başlamaktadır. Bu göç sonrası aktive olan mediatörler, salınan oksijen serbest radikaller, proteazlar ve sitokinler, epitel ve endotel hücrelerinde kalıcı hasara sebep olmaktadır. Bu olaylar sonucunda bazal membran parçalanmakta, geçirgenlik ve pıhtılaşma artmakta, sürfaktan ve nitrik asit yapımı azalmaktadır (Doğan ve ark., 2007).

Son zamanlarda deneysel akciğer kontüzyonu üzerine antioksidanların kullanımını inceleyen çalışmalar git gide artmaktadır. Uzun yıllardır travmaya bağlı gelişen akciğer kontüzyonu tedavisinde belirgin ilerleme sağlansa da tedavide steroid kullanımının etkileri değildir. Kesin bir bilgi olmamasına rağmen literatürde kısa süreli yüksek doz kortikosteroid önerisine rastlanılmaktadır (Çamaş ve ark., 2018).

Deksametazon, şiddetli inflamatuvar olgularında kullanılan potent immunsüpresif ve antienflamatuvar kortikosteroid türevi bir ajandır (Çamaş ve ark., 2018). Kortizon'a kıyasla daha kuvvetli etki gösteren deksametazon, damar geçirgenliğini azaltarak özellikle onkoloji bölümü hastalarında ödem tedavisinde kullanılmaktadır (Ulutaş ve ark., 2007). Literatürde Deksametazon'un, lökositlerle birlikte ekstrasvasküler boşluğa göç eden, proinflamatuvar sitokinlerin ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskıladığı bilgisi bulunmaktadır. Ulutaş ve ark.'nın çalışmalarında deneysel akut travması üzerine Melatonin ve Deksametazon'un etkisini araştırmışlar her iki ajanın da antiinflamatuvar, antioksidan etkileri olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Özellikle 48. saatte deksametazon'un melatonininden daha etkin olduğunu rapor etmişlerdir.

Amifostin'in kullanımı, ABD'de gıda ve ilaç uygulaması (FDA) tarafından, küçük hücreli akciğer kanseri ve ileri evre kanser tanılı hastalarda sisplatin tarafından oluşturulan kümülatif doku toksisitesini azalttığı için 1996'da onaylanmıştır (Agarwal ve Prabakaran, 2015; Wasserman ve Brizel, 2001). Bir ön ilaç olan Amifostin, hedef dokulardaki membran alkalın fosfataz tarafından defosforile edilerek serbest tiol deriveleri şeklinde aktif metabolitlerine çevrilir. Amifostin' in aktif metabolitinin yüksek



oranda tükürük bezinde birikmesinin oral toksisiteyi azalttığını, diş sağlığını koruduğunu, uyku, beslenme, gibi günlük yaşamsal aktiviteleri olumlu yönde etkilediğini bildiren birtakım çalışmalar yapılmıştır (Sarıhanlı, 2016). Ayrıca Amifostin, kemoterapi ve radyasyon tedavisinin olumsuz yan etkilerini azaltmak amacıyla da kullanılmaktadır (Çelik ve ark., 2004). Amifostine' in normal dokuları sitotoksik ajanlardan koruduğunu ve tümör dokusunu geliştirmedeği daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (Sarıhanlı, 2016; Çelik ve ark., 2004).

Bizde, künt yaralanmalara bağlı orta dereceli pulmoner kontüzyon' da enflamatuvar ve oksidan-antioksidan mekanizmaların rolünü aydınlatmak ve Dekametazon, Amifostin'nin PC'ye bağlı akut akciğer hasarının sonuçlarını azaltmadaki etkilerini belirlemek amacıyla bu deneysel çalışmayı planladık.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM (METOD)

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi (Kahramanmaraş, Türkiye) Deneysel Araştırma Merkezi'nden 370-400 g ağırlığındaki kırk iki erkek Sprague – Dawley sıçanı temin edilmiştir. Hayvanlar deneyden önce kontrol odalarına alıştırılmak için 7 gün boyunca 21-22 ° C'de 12 saat ışık / 12 saat karanlık döngüsünde ve adli butium beslenme esas alınarak tutuldu. Çalışmanın tasarımı ve deneysel prosedürler için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (18.11.2019 Tarihli 01 nolu karar) Kullanılan tüm hayvan prosedürleri, Avrupa Hayvan Bakımı Konvansiyonu ve Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımına İlişkin Ulusal Sağlık Enstitüleri Kılavuz İlkeleri ile sıkı bir şekilde uyumluydu.

### 2.1. Deney Gruplarının Belirlenmesi

Rastgele seçilen 42 adet sıçan her grupta 7 adet olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibi dizayn edildi.

**Kontrol (C) Grubu:** İntraperitoneal (i.p) yoldan 45 mg/kg tek doz serum fizyolojik enjekte edildi.

**Pulmoner kontüzyon (PC) Grubu:** Bilateral akciğer kontüzyonu uygulanan grup

**PC+Amifostin (AMI) 400 Grubu:** Pulmoner kontüzyondan 45 dk sonra 400 mg/kg dozda AMI uygulanan grup

**PC+AMI 200 Grubu:** Pulmoner kontüzyondan 45 dk sonra 200 mg/kg dozda AMI uygulanan grup

**PC+AMI+ dexamethason (DXM) Grubu:** Pulmoner kontüzyondan 45 dk sonra 400 mg/kg AMI ile birlikte 10 mg/kg dozunda DXM uygulanan grup

**PC+DXM Grubu:** Pulmoner kontüzyondan 45 dk sonra 10 mg/kg dozunda DXM uygulanan grup

## 2.2. Künt Göğüs Travması Modeli Oluşturulması

Bilateral akciğer kontüzyon modelinin oluşturulmasında Raghaverden ve ark çalışmalarında uyguladıkları teknik kullanıldı (9,10). Bu teknik kısaca, içi boş silindirik bir borudan belirli bir yükseklikten (50 cm) belirli ağırlıktaki silindirik (400 g) kütlenin dikey olarak göğüs üzerine bırakılması esasına dayanmaktadır. Bu şekilde oluşturulan darbe enerjisi (E) Denklem 1'de gösterilmektedir.

$$E = mgh.....(1)$$

(E:enerji; g: yerçekimi (9,8 m / s<sup>2</sup>); h: platformdan yükseklik (50 cm);m: silindirik ağırlığın kütlesi (400 mg). Sıçanın göğüs duvarına aktarılan toplam enerji 1.96 J olarak hesaplandı. PC indüksiyonundan sonra tüm gruplar 6 saat boyunca kafeslerde tutuldu. Gözlem süresinin sonunda, kan ve akciğer dokusu alınması için tüm grup ve alt gruplardaki sıçanlara 5 dakika süreyle O<sub>2</sub> inhalasyonu uygulanarak midsternotomi yapıldı.

## 2.3.Arteriyel Kan Gazı Ölçümleri

Künt travmadan 6 saat sonra inen aortadan midsternotomi sırasında heparinli enjektör ile kan örnekleri alındı. Amifostin ve deksametazonun etkilerini değerlendirmek ve karşılaştırmak için örnekler bir kan gazı analizör cihazı (Medica Easystat / ABD) ile analiz edildi.

## 2.4.Biyokimyasal Analizler

Tüm doku örnekleri, hematoma uzaklaştırmak için % 0.9 NaCl ile yıkandı ve sonra kurutuldu. Numuneler biyokimyasal analizleri beklemek üzere plastik şişelerde -20°C'de saklandılar. Rat IL-1 $\beta$ , IL-6, NO, TNF- $\alpha$ , İNOS seviyeleri ELISA yöntemi ile ticari bir kit ( Shanghai Coon Koon Biotech) prosedürüne göre, otomatik ELISA mikrolaka okuyucu ( Thermo Scientific, Finlandiya) ve bilgisayar programı ( Skanltfor Multiscan FC 2.5) kullanılarak belirlendi.

## 2.5.Total Antioksidant Statü (Tas)

Akciğer dokusu homojenatlarında ve serumda TAS düzeyi RelAssay marka ticari kit (RelAssay Kit Diagnostics, Türkiye; REF. No: RL0017, LOT No: JE 14042 A) kullanılarak belirlendi. Sonuçlar mmol Troloxequiv/lit olarak ifade edildi. Akciğer doku homojenatlarında,ve TOS düzeyi RelAssay marka ticari kit (RelAssay Kit Diagnostics, Türkiye; REF. No: RL0024, LOT No: JE 14048Og) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar µmol H2O2 equiv./lit olarak ifade edildi. TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSİ hesaplandı. Sonuçlar “arbitraryunit” (AU) olarak ifade edildi

## 2.6.Histopatolojik İnceleme

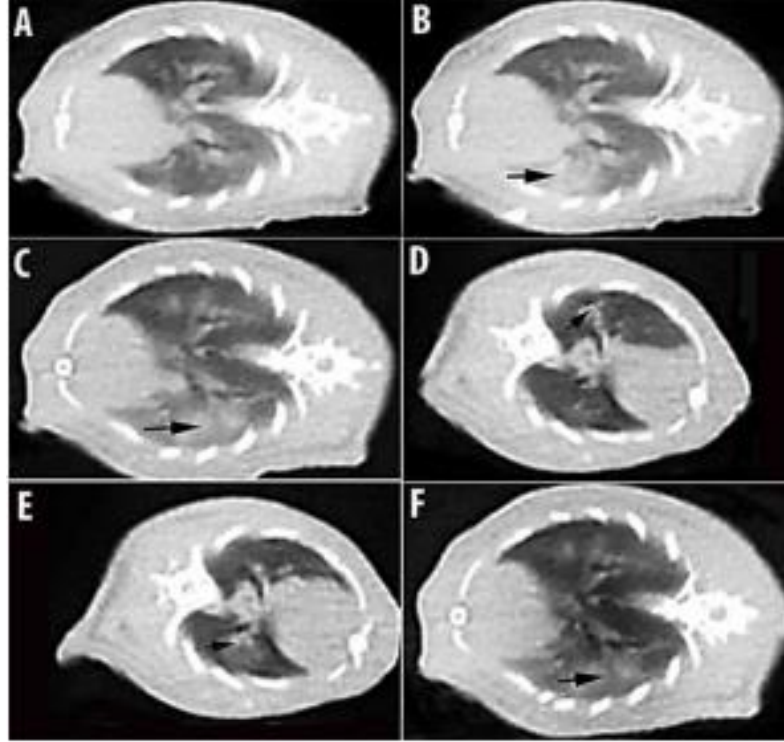
Travma oluşturulan ratlardan alınan akciğer dokuları diseke edilip %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildikten sonra rutin doku takibi yapıldı. 3.5 µm'lik seri kesitler alınarak Hematoksilen Eozin boyaması yapıldı. Histolog tarafından gruplar bilinmeden Nikoneclipse Ni mikroskobunda x20 büyütmede değerlendirilip fotoğraflandı. Histopatolojik skorlamada; alveolar konjesyon, hemoraji, nötrofilik infiltrasyon ya da agregasyon, alveolar duvar incilmesi ya da hyalin membran oluşumuna göre gruplar değerlendirildi. (0) hasar yok; (1+) hafif hasar; (2+) orta hasar; (3+) şiddetli hasar; (4+) maksimum hasar olacak şekilde skorlama yapıldı (12).

## 2.7.İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism-7 yazılım versiyonu (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak sunulmuştur. Bireysel gruplar arasındaki değişiklikleri belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Daha sonra post hoc Türkiye testleri uygulandı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Travma sonrası BT taramasında agenezi, kaburga kırığı, plevral efüzyon veya pnömonik efüzyon görülen sıçanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kaburga kırığı olan bir sıçanda pnömotoraks, yedi sıçanda ise atelektazi belirlendi. Travma sonrası altıncı saatte yapılan toraks BT' de atelektazi görülmesine rağmen çalışma grupları arasında makroskobik bir fark yoktu (Şekil 1).



**Şekil 1:**Sıçan gruplarının tomografi taramaları; A: Kontrol grubu, B: Pulmoner kontüzyon grubu, C:AMI 400 grubu, D:AMI 200 grubu, E: DXM ve AMI 400 grubu, F:PC+DXM grubu)

Künt göğüs travmasına maruz bırakılan ratlarda herhangi bir ölüm görülmedi. Kontüze sıçanların takip süresi boyunca, solunum hareketlerinin genel değerlendirmesi travmadan sonra erken dönemde orta derecede bradipne olduğunu gösterdi. Künt travmanın akciğerler üzerindeki etkisine bakıldığında her iki akciğerde de heterojen bir paternde kontüze alanlarla kendini gösterdi. Arteriyel kan gazı analizinde; künt travmadan 6 saat sonra yapılan ölçümlerde kontüzyon yapılan sıçanlarda kontrol grubuna göre  $PaO_2$  değerleri önemli derecede azaldığı,  $PCO_2$  değerinin ise artmış olduğu görüldü ( $P < 0.001$ ).  $PaO_2$  DXM+AMI 400 ve AMI 200 hariç diğer tüm tedavi gruplarında istatistiksel olarak

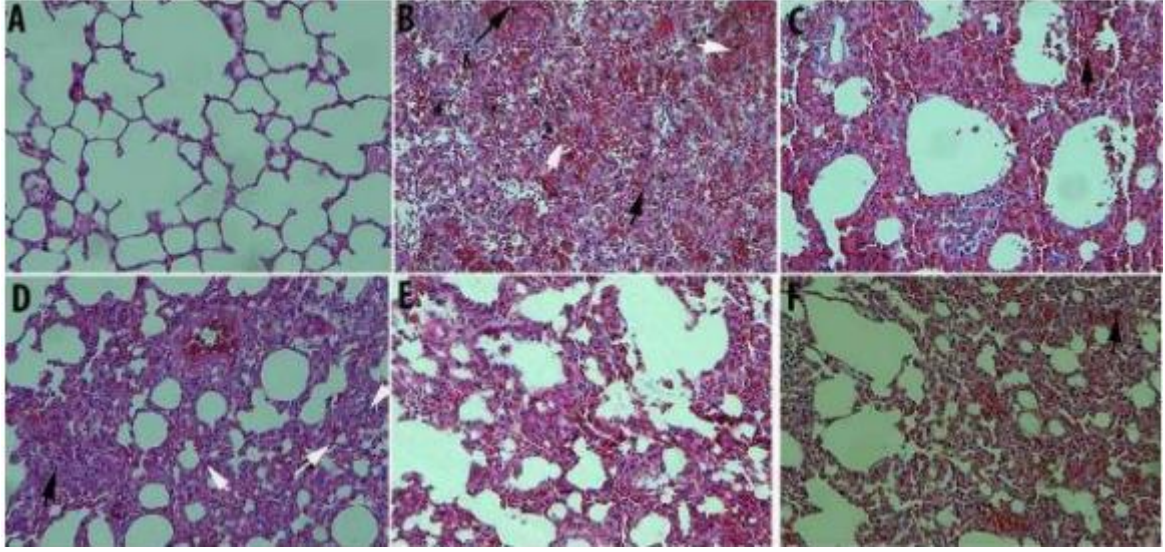
anlamli artiş gösterdi (Tablo 1). Travma sonunda DXM ve AMI+DXM ve AMI düşük dozu PCO<sub>2</sub> değerini azaltsa da istatiksels olarak anlamli bulunmadı (p>0,05).

**Tablo 1** Grupların kan gazı veri analizleri

|                   | <b>PH</b>   | <b>PO2</b>    | <b>PCO2</b>  |
|-------------------|-------------|---------------|--------------|
| <b>C</b>          | 7,36 ± 0,41 | 222,9 ± 24,30 | 39,66 ± 4,36 |
| <b>PC</b>         | 7,34 ± 0,39 | 80,08 ± 5,18  | 61,03 ± 4,47 |
| <b>PC+AMI 200</b> | 7,73 ± 0,60 | 172,4 ± 20,15 | 55,88 ± 3,32 |
| <b>PC+AMI 400</b> | 7,46 ± 0,73 | 106,9 ± 11,0  | 42,32 ± 4,65 |
| <b>PC+DXM</b>     | 7,58 ± 0,82 | 110,6 ± 15,05 | 41,91 ± 3,30 |
| <b>PC+DXM+AMI</b> | 7,44 ± 0,35 | 170,8 ± 20,17 | 53,93 ± 3,80 |

(C:Kontrol; PC: Pulmoner Kontüzyon, AMI:Amifostin, DXM: Deksametazon )

PC grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında interstisyel ödem, interstisyel kanama ve alveolar konjesyonun daha yüksek olduğu ortaya çıktı (p < 0.05). Amifostin ile tedavi edilen gruplar PC ile karşılaştırıldığında interstisyel ödem, interstisyel kanama ve alveolar konjesyon parametrelerinde önemli bir azalma görüldü; (Şekil 2).



**Şekil 2:**H & E ile boyanmış akciğer dokularındaki akciğer iltihabının mikroskopik görüntüleri (20X); A: Kontrol grubu, B: Pulmoner kontüzyon grubu,C:AMI 400 grubu, D:AMI 200 grubu, E: DXM ve AMI 400 grubu, F:PC+DXM grubu. Siyah oklar; kanama, beyaz oklar; ödem)

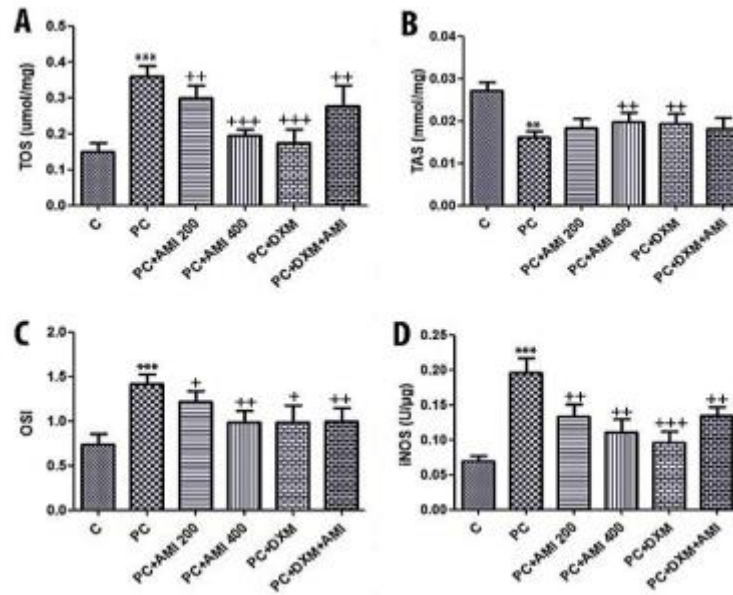
Ancak PC+DXM+AMI, PC+AMI 200 gruplarında akciğer dokularında ödem konjesyonu ve kanama skorlarında anlamlı bir iyileşme görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Tablo 2

Histopatolojik olarak incelenen grupların ortanca değerleri

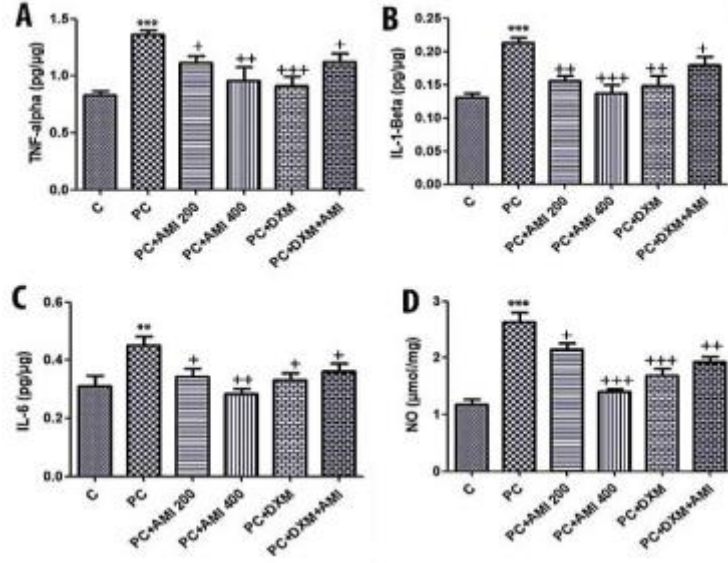
|            | Hemoroji    | Ödem        | Konjesyon   |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| C          | 0,0         | 0,0         | 0,0         |
| PC         | 2,86 ± 0,38 | 2,71 ± 0,49 | 2,86 ± 0,38 |
| PC+AMI 200 | 2,57 ± 0,53 | 2,43 ± 0,53 | 2,14 ± 0,90 |
| PC+AMI 400 | 1,86 ± 0,69 | 1,71 ± 0,76 | 1,86 ± 0,69 |
| PC+DXM     | 2 ± 0,82    | 1,86 ± 0,90 | 1,71 ± 0,76 |
| PC+DXM+AMI | 2,57 ± 0,53 | 2,14 ± 0,90 | 2,29 ± 0,76 |

PC grubu C grubuyla karşılaştırıldığında akciğer dokusunda (Şekil 3) ve serumda (Şekil 5) daha yüksek TOS, OSI ve iNOS düzeyleri ve daha düşük TAS enzim aktiviteleri üretildi.

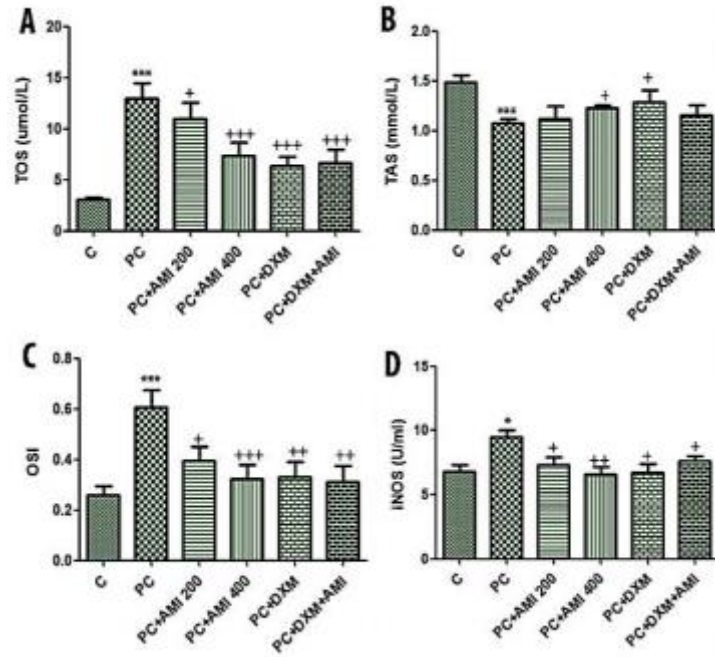


**Şekil 3** Künt göğüs travmasında amifostin ve deksametazonun akciğer dokusu oksidatif mediatörleri üzerine etkisi. Sonuçlar ortalama ± SD'dir (n = 7); \*\*\*p < 0,001. Pulmoner kontüzyon (PC) kontrol grubu (C) ile karşılaştırıldığında ve pulmoner kontüzyon (PC) amifostin ile tedavi edilen gruplarla karşılaştırıldığında +p < 0,05, ++p < 0,05, +++p < 0,05 anlamlı farklar vardı.

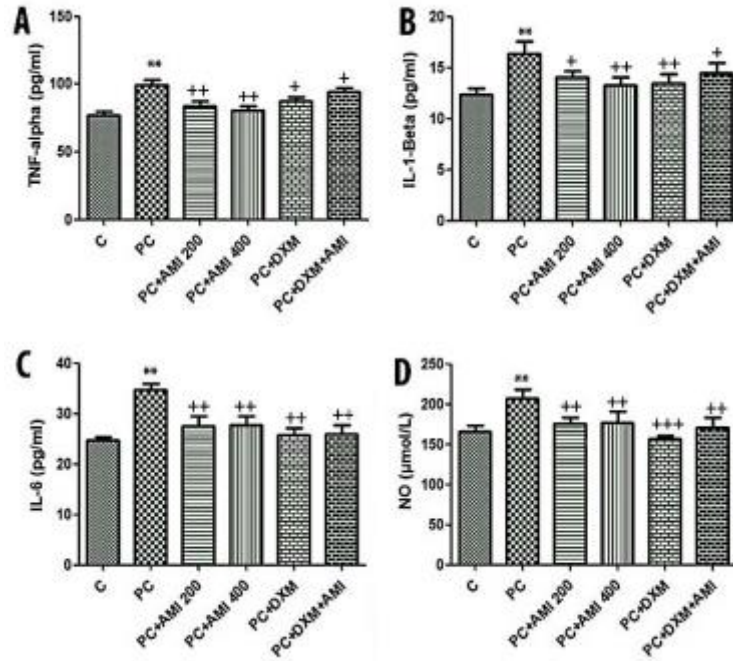




**Şekil 4:** Künt göğüs travmasında amifostin ve deksametazonun akciğer dokusu inflamasyon araçları üzerine etkisi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD'dir (n = 7); \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001. Pulmoner kontüzyon (PC) kontrol grubu (C) ile karşılaştırıldığında +p < 0,05, ++p < 0,05, +++p < 0,05 ve pulmoner kontüzyon (PC) amifostin ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklar vardı.



**Şekil 4:** Serumdaki TOS, TAS, OSI ve iNOS aktiviteleri. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD'dir ( $n = 7$ ); \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Pulmoner kontüzyon (PC) kontrol grubu (C) ile karşılaştırıldığında ve pulmoner kontüzyon (PC) amifostin ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı.



**Şekil 5:** Serumdaki TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 ve NO aktiviteleri. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD'dir (n = 7); \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001. Pulmoner kontüzyon (PC) kontrol grubu (C) ile karşılaştırıldığında anlamlı farklar vardı ve +p < 0,05, ++p < 0,05, +++p < 0,05. Amifostinle tedavi edilen gruplarla pulmoner kontüzyonu (PC) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı.

### 3.1. Tartışma

Travmalar, genç erişkin nüfusta en sık görülen ölüm nedenidir (Apilioğulları ve ark., 2011). Travmaya bağlı ölümler, yaralanma sonrası üç farklı dönemde ortaya çıkarlar. Travma sonucu ölümlerin neredeyse %50'si, beyin, beyin sapı ve spinal kord yaralanmaları, aort ve kalp yırtılmalarına ilişkin olarak yaralanma sonrası saniyeler ve dakikalar içerisinde gerçekleşir. İkinci mortalite artışı ölümlerin %30' unu oluşturur ve yaralanmayı takip eden saatler içinde hemoraji ve santral sinir sistemi yaralanmalarından dolayı ortaya çıkar. Bu dönemde gerçekleşen ölümler erken tedavi ile engellenebildiğinden, travmada kullanılan gelişmiş tedavi yöntemleri ve hızlı müdahalede ile mortalite piki azaltılabilir. Üçüncü mortalite artışı, travma sonrası bir ila yedinci gün arasında enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği sebepleriyle ortaya çıkar (Yazlamaz ve ark., 2019). Bu üç dönemdeki ölümler, iş sağlığı ve güvenliği kanununun iş yerlerinde

uygulanması, travma bakım sistemlerinin geliştirilmesi ve tüm sürecin daha iyi anlaşılmasını sağlayan araştırmalar sayesinde azaltılabilir.

Trafik kazaları, iş kazaları ve şiddet olayları sonucu oluşan göğüs travmaları, baş ve ekstremiteler travmalarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır (Doğan ve ark., 2007). Toraks travmasına maruz kalan hastaların, patolojileri arasında ölüm riski en fazla olan ve en sık gözlenen pulmoner kontüzyondur (Lippincott and Wilkins, 2002). Travmalar ülkeler için hem iş gücü kaybına hem maddi kayba sebep olduğundan, halen çeşitli tedavi yöntemleri aranmaktadır (Ateşçelik ve Gürger, 2013).

Biz de travmada etkili olacağını düşündüğümüz kimyasal ajanları denemek için bu deneysel kontüzyon modeli çalışmasını planladık. Çalışmamızda Raghaverden ve ark.'nın (2005), pulmoner kontüzyon modeli için enerji uygulayarak oluşturdukları yöntemi kullandık. Travmaya maruz kalan sıçanların hiçbirinde ölüme rastlamadık. Ancak travma sonrası lokal ve sistemik inflamatuvar değişikliklerin yanı sıra bradikardi, hipotansiyon ve reaktif oksijen türlerindeki (ROS) değişiklikler, daha önce insanlarda bildirildiği gibi travmanın ciddi ve kompleks bir süreç olduğunu düşündürmektedir (Ateş ve ark., 2017).

Akciğer parankiminde kontüzyon sonrası; ventilasyon perfüzyon oranının bozulması, hipoventilasyon ve hipoksiyle sonuçlanan komplians azalmasına neden olan hemoraji, ödem ve konsolidasyon gibi çok ciddi değişiklikler meydana gelmektedir (Bliss ve Silen, 2002).

Akciğer kontüzyonlarında travma sonrası oluşan hasarın ciddiyetine bağlı olarak postero-anterior grafilerde 4 saate kadar bulgular elde edilebilmektedir (Yücel ve ark., 2009). İntrapulmoner kanama genellikle travmadan 6 saat sonra zirveye ulaşır. Bu nedenle bilgisayarlı tomografi (BT), özellikle sınırda vakalarda pulmoner kontüzyon teşhisi koymada daha etkindir (Bliss ve Silen, 2002).

BT taramasında yaygın infiltrasyon ve yama benzeri konsolidasyon mevcuttur. Daha önce yapılan benzer bir çalışmada, uygun tedavi ile pulmoner kontüzyonun radyolojik belirtilerinin birkaç gün içinde (48-72 saat) düzelmeye başladığı bildirilmiştir (Kelly ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda travmanın hemen ardından ve 6. saatte yapılan radyolojik

görüntüleme sonucunda kontüzyon ve atelektazide istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir.

Çamaş ve ark. çalışmalarında travmatik akciğer kontüzyonunda carnosol ve deksametazonun etkinliğini araştırmışlardır. Serum ve doku örneklerini; total oksidan, total antioksidan ve oksidatif stres düzeyler ölçülerek ve histopatolojik değişiklikler incelenerek değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında carnosol ve deksametazon verilen grupların patolojik incelemesinde interstisyel ödem ( $p=0,048$ ), interstisyel hemoraji ( $p=0,014$ ) ve alveolar konjesyon ( $p < 0,01$ ) açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme gösterdiği anlaşılmıştır. Grupların biyokimyasal incelenmesinde travma modelinde TOS değeri en yüksek olup, tedavi gruplarında daha düşük olmasına rağmen tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edememişlerdir. Bizim çalışmamızda da akciğer dokusunda uyguladığımız histopatolojik prosedürün bulgularında, DXM ve AMI 400 mg/kg uygulanan gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; interstisyel ödem, interstisyel kanama, alveolar konjesyon ve lökosit infiltrasyonu açısından anlamlı histopatolojik iyileşme gösterdiği sonucuna ulaştık.

Tek başına DXM veya yüksek doz amifostin (400 mg/kg) uygulanan sıçanlarda histopatolojik olarak terapötik etkiler gözlenirken, ilaç kombinasyonu (deksametazon + amifostin) ve düşük doz amifostin (200 mg/kg) ile beklenen histopatolojik sonuçlar görülmedi. Bunun nedeninin, kombine şekilde uygulanan deksametazon ve amifostin'in sıçanlardaki terapötik etkilerinin birbirini antagonize etmesi sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Travmayı takiben nötrofil ve makrofajlar gibi inflamatuvar araçlar aktive olmaktadır. Reaktif oksijen metabolitleri olan proteolitik enzimler ve sitokinler, lökositler ve makrofajlar tarafından salınarak alveol-kapiller membranın geçirgenliğinde artışa ve alveoler ödem sıvısı, lipolitik ve proteolitik enzimler ve ROS oluşumu ile mikrovasküler akışa neden olurlar (Strohmaier ve ark., 2005). Serbest oksijen radikalleri, adezyon molekülleri ve sitokinler doku ve kan damarlarındaki endotel ile nötrofiller arasındaki ilişkiyi belirlemektedir. Hipovolemi, arteriyel tromboz ve direkt arter hasarı nedeniyle dokularda meydana gelen hasar sırasında nekroz gelişebilir. Nekrozdan önce kan akışının yeniden sağlanması bu süreci tersine çevirebilir. Ayrıca reperfüzyon sırasında serbest

oksijen radikallerinin oluşumu genellikle doku hasarını daha da şiddetlendirmektedir. Akciğer kontüzyonu olan hastalarda serbest radikallerin bu zararlı etkilerinin azaltılması önemlidir.

Travma ve enfeksiyon sonrasında ortaya çıkan ve akut faz reaksiyonunda rol oynayan başlıca sitokinler; IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'dır. IL-1 ve IL-6 ise esas olarak travma sırasında karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezinden sorumludur. Bu arada IL-6 seviyesi: travmanın ciddiyeti, çoklu organ yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis ve solunum ile bağdaştırılmıştır. TNF-a, IL-1 $\beta$  ve IL-6'yı içeren proinflamatuvar sitokinler travmayı takip eden birkaç saat içinde eksprese edilir (Schmidt ve ark., 2004). Travma sonrası ikincil hasar oluşmadan koruyucu tedavilerin başlatılması morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir. Önceki araştırmalarla tutarlı olarak, bu çalışmada IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'da PC grubunda C grubuyla karşılaştırıldığında bir artış vardır. PC grubuna göre tüm gruplarda azalma gözlenmesine rağmen, 400 mg/kg dozunda amifostin alan grupta AMI'nin proinflamatuvar sitokinleri düzenlemede daha etkili olduğu görüldü.

Hücresel düzeyde oksidan-antioksidan kapasite arasındaki denge, hücre fonksiyonları açısından hayati önem taşımaktadır. Birçok çalışmacı, hasarın ciddiyetini veya kullanılan ajanın terapötik etkinliği değerlendirmek için TOS ve TAS parametrelerini kullanmıştır (Sayhan ve ark., 2019). Serbest radikal temizleme sistemleri oksidatif hasarın derecesini azaltmaktadır. Öte yandan Amifostin' in, mitojenle aktive olan protein kinazlar, p38, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 ve ayrıca nükleer faktör kB yolunu içeren redoks duyarlı sinyal kaskadlarını ve ROS üretimini etkilediği rapor edilmiştir (Fu ve ark., 2009). Bu çalışmada künt travmayı takiben hem serum hem de akciğer dokusunda total oksidan durum (TOS) seviyeleri artış gösterdi. Ancak AMI 400 mg/kg ve DXM verilen sıçanlarda TOS seviyeleri önemli ölçüde azaldı. Bu bulgu, AMI 400 mg/kg ve DXM uygulamasının sıçanlarda akciğer iltihabını azaltıcı etki gösterebileceğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur.

Çarpıcı bulgulardan bir diğeri ise serum NO ve iNOS seviyelerinin travma esnasında artarken, AMI 400 mg/kg ve DXM verilen gruplarda bu seviyelerinin düzene girdiğidir. Nitrik Oksit, akut inflamatuvar olaylar sonrasında hem koruyucu hem de zararlı bir molekül

olarak yer alabileceğinden dengelenmesi büyük önem taşımaktadır. iNOS ile üretilen yüksek NO konsantrasyonlarının akut olayları (travma, stres ve akut inflamasyon dahil) tetiklediği bilinmektedir. Önceki çalışmaları destekler şekilde çalışmamızda amifostin, NO ve İnOS gibi temel inflamatuvar belirteçlerin yükselmesini önleyerek travmanın inflamatuvar etkisini hafiflettiğine dair güçlü kanıtlar sağlamıştır (Barbosa ve ark., 2019); Fu ve ark., 2009).

Histopatolojik ve biyokimyasal bulguları destekleyen bir diğer bulgu ise künt travmadan 6 saat sonra yapılan arteriyel kan gazı analizinde PaO<sub>2</sub> değerlerinde belirgin bir düşüş, PCO<sub>2</sub>'de ise artış ortaya çıkmasıdır. Başka bir deneysel çalışmada deksametazon grubunda 1., 2. gün pO<sub>2</sub> değerinde gözlemlenen yükselmenin kontüzyon grubuna göre yüksek olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirilmiştir. 3.gün deksametazon grubunda gözlenen yükselme istatistiksel olarak anlamsızken, çalışmada deksametazonun pO<sub>2</sub> değeri ve pco<sub>2</sub> deki düşme üzerine olumlu etkisi olduğu rapor edilmiştir (Doğan ve ark., 2012). Bizim çalışmamızın sonucunda da DXM+AMI ve AMI 200 mg dışındaki tüm gruplarda PO<sub>2</sub> değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir.

#### 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın patolojik ve histopatolojik bulguları, sadece AMI 400 mg/kg ve sadece DXM verilen sıçanlarda hücresel yanıtın düzenlendiğini, ayrıca klinik belirtilerin önemli ölçüde azaldığını ortaya koymaktadır. Bu durum AMI ve DXM' nin pulmoner kontüzyonda antioksidan-destekleyici tedavi olarak iyileşme sürecini hızlandığı görüşünü güçlendirmektedir. Çalışmamızın sonucuna göre pulmoner kontüzyon tedavisinde antioksidanların tedavide etkili olduğunu ve farklı antioksidan ajanların da pulmoner kontüzyon tedavisinde denenebileceği kanısına ulaştık. Ancak çalışmamız deney hayvanlarını kapsadığından aynı sonucun insanlarda elde edilip edilemeyeceği belirsizdir. Bu nedenle amifostinin ve diğer ajanlarla kombinasyonunun insanlar üzerindeki etkinliğinin araştırılması için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Altuncı, A.Y. (2008). Künt Multit travma Hastalarında Acil Gözlemin; Hastaneye Yatış Ve Mortalite  zerine Etkisi (Uzmanlık tezi). Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ad, Diyarbakır.
2. Apilioğulları, B. , Esme, H. , Duran, F. M. & Düzgün, N. (2011). Late traumatic presented recurrent pneumothorax . Journal of Emergency Medicine Case Reports , 2 (3) , 45-47 .
3. Ateş G, Yaman F, Bakar B, Kısa U, Atasoy P, Buyukkocak U (2017). Evaluation of the systemic antiinflammatory effects of levosimendan in an experimental blunt thoracic trauma model. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 23(5): 368–376.
4. Ateşçelik, M. & Gürger, M. (2013). Acil Servise Künt Travma ile Bařvuran Hastaların İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi, 18 (2), 103-108.
5. Barbosa SCM, Pereira VBM, Wong DVT, Santana APM, Lucetti LT, Carvalho LL, Barbosa CRN, Callado RB, Silva CAA, Lopes CDH (2019). Amifostine reduces inflammation and protects against 5-fluorouracil-induced oral mucositis and hyposalivation. Braz J Med Biol Res; 52(3)
6. Bilgin, Y. (2016). Künt Göğüs Travmalarına Bağlı Oluşan Kardiyak Kontüzyon İçin Biyokimyasal Belirteçlerin Duyarlılık Ve  zg nl ė n n Araştırılması (Uzmanlık tezi). Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Erzurum.
7. Çamaş H. E. , Yazkan R. , Başpınar ř. , Doėu  D. K. , Büyükbayram H. İ. , Bařal  . (2018) Akut Ak ėer Kontüzyonu Oluşturulan Ratlarda Carnosol ve Deksametazonun Tedavide Etkinliğinin Karşılaştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 25(2): 144-156.
8. Doğan, G. (2012). Künt Toraks Travması İle İzole Bilateral Ak ėer Kontüzyonu Oluşturulan DeneySEL Rat Modelinde Deksametazonun Etkinliğinin Araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

- 9.Doğan, H. (2007). İzole Künt Göğüs Travmalı Hastalarda Mortalite Üzerinde Etkili Faktörler (Uzmanlık tezi). Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ad, Diyarbakır.
- 10.Dumanlı, A. (2020) "Künt Toraks Travması Geçiren Hastalarda Oluşan Akciğer Kontüzyonu İle Hemotoraks / Pnömotoraks Arasındaki İlişki" . Kocatepe Tıp Dergisi 21: 217-221
- 11.Kalaycı S.; Kalaycı B. (2014). Künt Göğüs Travmasından Sonra Gelişen Disritmiler: Literatür Taraması ve Olgu Sunumu. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci. 2014;26(1):39-43
- 12.Kaya, N. (2015). Radyoterapinin Pulmoner Toksisiteleri ve Tedavisi, Erişim tarihi:17.10.2023,[https://jag.journalagent.com/eurasianjpulmonol/pdfs/EJP\\_16\\_3\\_150\\_158\[A\].pdf](https://jag.journalagent.com/eurasianjpulmonol/pdfs/EJP_16_3_150_158[A].pdf)
- 13.Kelly ME, Miller PR, Greenhaw JJ, Fabian TC, Proctor KG (2003) Novel resuscitation strategy for pulmonary contusion after severe chest trauma. J Trauma; 55: 94–105.
- 14.Miller PR, Croce MA, Bee TK, Qaisi WG, Smith CP, Collins GL, (2001). ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients. J Trauma; 51:223-8.
- 15.Raghavendran K, Davidson BA, Helinski JD, (2005). A rat model for isolated Bilateral lung contusion from blunt chest trauma. AnesthAnalg;101:1482–9.
- 16.Sarıhanlı N. (2016). Baş Boyun Karsinomlu Hastalarda Amifostin Uygulanması. Van Tıp Dergisi, 23 (1): 29 - 33.
- 17.Sayhan MB, Oguz S, Salt O, Can N, Yalta OT (2019). Sesamin ameliorates mucosal tissue injury of mesenteric ischemia and reperfusion in an experimental rat model. Arch Med Sci; 15: 1582-1588.
- 18.Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF. (2005) Closed head injury-an inflammatory disease? Brain Res Rev; 483: 388-399.

- 19.Simon B, Ebert J, Bokhori F. (2006) Practice management guideline for pulmonary contusion-flail chest. Charleston (SC): EAST Practice Management Workgroup for Pulmonary ContusionFlail Chest.
- 20.Strohmaier W, Trupka A, Pfeiler C, Thurnher M, Khakpour Z, Gippner-Steppert C, Jochum M; Redl H. (2005). Bilateral lavage with diluted surfactant improves lung function after unilateral lung contusion in pigs. Crit Care Med; 33: 2286–2293.
- 21.Şeker, U. (2013) Radyoterapi uygulanmış ratlarda amifostin, melatonin ve N-asetilsistein'in uterus üzerindeki koruyucu etkilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). Dicle Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- 22.Thoracic injury. In The Trauma Manual.Andrew B. Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
- 23.Türkmen A,Dündar G. Y,Akyolcu N (2020). Acil Servislerde Görülen Ortopedik Travmalar ve Hemşirelik Bakımı. Journal of Academic Research in Nursing, 6(2), 375 - 380. Doi: 10.5222/jaren.2020.88700
- 24.Ulutaş, H. (2008). Akut Akciğer Travmalarında Melatonin Ve Deksametazon'un Ratlar Üzerindeki Etkileri. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Malatya.
- 25.Yazlamaz, Ö.N. (2019) Multitravma Hastalarında Bilgisayarlı Tomografi İle Vena Kava İnferior Düzleşme İndeksi Ölçümünün Klinik Sonlanıma Etkisi Ve Şok Parametreleri İle Karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir.
- 26.Yiyit N, Türüt H, Işıtmangil E, İpçioğlu O, Uzun G, Berber U, Candaş F, Görür R, Yıldızhan A (2012). Pulmoner kontüzyon tedavisinde yeni bir yöntem: Hiperbarik oksijen, bir deneysel çalışma. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 20(4), 875 - 882.
- 27.Yurtseven, A. Pediatrik Toraks Travmalarında Etkilenen Organlar Ve Yaklaşım Stratejileri (2021). 17.10.2023 <https://www.pediatricacil.com/pediatric-toraks-travmasinda-etkilenen-organlar-ve-yaklasim-stratejileri/>

28.Yücel O, Sapmaz E, Çaylak H, Gozubuyuk A, Gurkok S, Dakak M, Celik B, Cubuk S, Kavaklı K; Isık H (2009). Analysis of 748 patients with thoracic trauma requiring hospitalization. Gulhane Med J; 51(2): 86-90

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELER KOORDİNASYON BİRİMİNE

Yürütücüsü olduğum **2020/3-22 M** nolu projeye ait sonuç raporu belgeleri ekte sunulmaktadır.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

AHMET ACIPAYAM