



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KÜNT TORAKS TRAVMASINDA
METİLPREDNİZOLON VE N-ASETİLSİSTEİN'İN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

HAKAN SALCI

DOKTORA TEZİ

BURSA-2022





T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KÜNT TORAKS TRAVMASINDA
METİLPREDNİZOLON VE N-ASETİLSİSTEİN'İN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hakan SALCI

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
Prof.Dr. Fadıl ÖZYENER**

TDK-2021-386 - BAP

BURSA-2022

**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “Künt Toraks Travmasında Metilprednizolon ve N-asetilsistein’in Etkinliğinin Araştırılması” adlı çalışmamın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden olduğunu belirtir ve beyan ederim.

Hakan SALCI

27 / 01 / 2022

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

27 / 01 / 2022

Adı Soyadı: Hakan SALCI

Anabilim Dalı: Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Konusu: Künt Toraks Travmasında Metilprednizolon ve N-asetilsistein'in

Etkinli inin Ara tırılması

<u>ÖZELL KLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DE LD R</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
D1 Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
ç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
çindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Ba lıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerle tirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerle tirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

DANI MAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof.Dr. Fadıl ÖZYENER

mza:

Ç NDEK LER

DI KAPAK	
Ç KAPAK	
ET K BEYAN.....	II
KABUL VE ONAY	III
TEZ KONTROL VE BEYAN FORMU.....	IV
Ç NDEK LER	V
TÜRKÇE ÖZET	VI
NG L ZCE ÖZET	VII
1. G R	1
2. GENEL B LG LER.....	5
2.1. Solunum Sistemi	5
2.2. Solunum Sisteminin Fonksiyonları	6
2.3. Toraks Travması.....	6
2.3.1. Pulmoner Kontüzyon (PK).....	7
2.3.2. Toraks Travmasında Klinik Görünüm	7
2.3.3. Toraks Travmasında Biyobelirteçler ve Sürfaktan	7
2.3.3.1. Biyobelirteçler	7
2.3.3.2. Sürfaktan (SF)	9
2.3.4. Kan Gazları	10
2.3.5. Radyoloji	10
2.3.6. Histopatolojik Muayene	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1. KTT Öncesi	13
3.2. KTT Olu umu	13
3.3. KTT'nin Tedavisi Sonrası.....	15
3.4. BAL Tekni i ve BAL Sıvısı Analizi.....	16
3.5. Biyobelirteç ve Sürfaktan (SF) Analizleri.....	16
3.6. Histopatolojik Muayene	17
3.7. statistik Analizler	17
4. BULGULAR.....	19
4.1. Klinik Muayene Bulguları.....	19
4.2. Hematolojik Analiz Bulguları	21
4.3. Biyobelirteç ve Sürfaktan (SF) Analiz Bulguları.....	22
4.4. Kan Gazı Bulguları	27
4.5. Radyolojik Bulgular	30
4.6. BAL Sıvısı Bulguları	32
4.7. Histopatolojik Muayene Bulguları.....	32
5. TARTI MA VE SONUÇ.....	39
6. KAYNAKLAR	47
7. S MGELER VE KISALTMALAR	50
8. EKLER.....	52
9. TE EKKÜR	54
10. ÖZGEÇM	55

TÜRKÇE ÖZET

Çalı mada, künt toraks travması (KTT) olu turulan sıçanların tedavisinde metilprednizolon ve N-asetilsistein'in etkinli i kan ve doku örnekleri incelenerek ara tırıldı.

Sıçanlar (n=24) 4 gruba (n=6) ayrıldı. Grup 1'de (GR1) sadece KTT yapıldı. KTT sonrası GR2'de metilprednizolon; GR3'te N-asetilsistein ve GR4'te metilprednizolon + N-asetilsistein tedavisi uygulandı. KTT öncesi ve sonrası 120. dakikada tüm grupların; 7 günlük tedavi sonrası GR2, GR3 ve GR4'ün arteriyel kan gazları, plazma biyobelirteçleri ve sürfaktan (SF) analizleri yapıldı. Sakrifikasyon sonrası akci er doku histopatolojisi incelendi. Verilere istatistik uygulandı.

KTT sonrası tüm gruplarda SpO₂ dü üktü. GR1'de sadece pCO₂'de anlamlı yükselme saptandı ($p=0,017$). IL-6, KTT sonrası tüm gruplarda yükselirken, tedavi sonrası sadece GR4'te istatistiksel anlamlı olmayan azalma gösterdi. Tedavi sonrası tüm gruplarda yükselen IL-8'in gruplar arası kar ıla tırmasında da anlamlı fark saptandı ($p=0,037$). D-Dimer düzeyi, KTT sonrası GR1 ve GR4'te, tedavi sonrasında da GR2 ve GR4'te yüksekti. D-Dimer için ölçüm zamanları yönünden tedavi sonrası GR2 ve GR3 arasında anlamlı fark görüldü ($p=0,015$). VEGF'te, KTT sonrası tüm gruplarda, tedavi sonrası ise sadece GR3'te anlamlı olmayan bir yükselme saptandı. SF-A KTT sonrası GR1'de, SF-B tedavi sonrası tüm gruplarda yüksek; SF-C, GR1'e göre tüm tedavi gruplarında dü ük; SF-D, GR1'e göre GR3'te daha dü ük bulundu. SF düzeylerinin genel kar ıla tırmasında sadece SF-C düzeyinde anlamlı fark vardı ($p=0,039$). Alveol parçalanması GR1 ile GR4 ($p=0,028$), mononükleer hücre infiltrasyonu GR1 ile GR3 ve GR4 ($p=0,007$) arasında anlamlı fark gösterdi.

Sonuçta, KTT tedavisinde metilprednizolon etkinli inin N-asetilsisteine göre daha yüksek oldu u, her ikisinin birlikte kullanılmasında belirgin bir fark olu madı ı gözlenmi tir. Ancak, doz uygulamalarının çe itlendirilmesi, örnek alma zamanlarının uzun dönemli ve sık yapılabilmesi halinde daha anlamlı sonuçlara ula ılabilir.

Anahtar Sözcükler: Künt toraks travması, kan gazı, biyobelirteç, sürfaktan, histopatoloji, metilprednizolon, N-asetilsistein

NG L ZCE ÖZET

Investigation of the Effectiveness of Methylprednisolone and N-acetylcysteine in Blunt Thoracic Trauma

In the study, the effectiveness of methylprednisolone and N-acetylcysteine in the treatment of rats with blunt thoracic trauma (KTT) was investigated by examining blood and tissue samples.

Rats (n=24) were divided into 4 groups (n=6). Only KTT was performed in group 1 (GR1). After KTT, methylprednisolone in GR2; N-acetylcysteine in GR3 and methylprednisolone + N-acetylcysteine treatment in GR4 was applied. At 120 minutes before and after KTT, all groups; After 7 days of treatment, arterial blood gases, plasma biomarkers and surfactant (SF) analyzes of GR2, GR3 and GR4 were performed. Lung tissue histopathology was examined after sacrifice. Statistics were applied to the data.

SpO₂ was low in all groups after KTT. A significant increase was found only in pCO₂ in GR1 ($p=0.017$). While IL-6 increased in all groups after KTT, it showed a statistically insignificant decrease only in GR4 after treatment. A significant difference was also found in the comparison of IL-8, which increased in all groups after treatment, between groups ($p=0.037$). D-Dimer levels were high in GR1 and GR4 after KTT and in GR2 and GR4 after treatment. There was a significant difference between GR2 and GR3 after treatment in terms of measurement times for D-Dimer ($p=0.015$). A non-significant increase in VEGF was detected in all groups after KTT and only in GR3 after treatment. SF-A was high in GR1 after KTT, and SF-B was high in all groups after treatment; SF-C was lower than GR1 in all treatment groups; SF-D was found to be lower in GR3 than GR1. In the general comparison of SF levels, there was a significant difference only in SF-C level ($p=0.039$). Alveolar fragmentation showed a significant difference between GR1 and GR4 ($p=0.028$), mononuclear cell infiltration GR1 with GR3 and GR4 ($p=0.007$).

As a result, it was observed that the efficacy of methylprednisolone was higher than N-acetylcysteine in the treatment of KTT, and there was no significant difference when they were used concomitantly. However, more meaningful results can be achieved if the dose applications are diversified and the sampling times can be collected longer-term and more often.

Key words: Blunt thoracic trauma, blood gas, biomarker, surfactant, histopathology, methylprednisolone, N-acetylcysteine

G R

Künt toraks travması (KTT), travma geçirmi hastaların yaklaşık %10-15'inde görülür (Kurt, Turut, Acipayam, Kirbas, Yuce, Cure, & Cure 2016). KTT, genellikle trafik ve iş kazaları, deprem, yüksekten düşme ve öldürücü sonuçlu ve mortalitesi %25'tir (Kurt ve ark., 2016; Yücel, Genç, Özcan, Çaylak, Gözübüyük, Gürkök, Kavaklı, & Dakak 2008). KTT'li hastalarda karı ile ilanen en yaygın patoloji kosta kırıklarıdır. Kosta kırığı, tek bir patoloji olarak ya da akciğer atalektazisi ile birlikte görülebilir (Kurt ve ark., 2016).

Pulmoner kontüzyon (PK), KTT sonucu akciğerin intersitisyel dokusunda ve alveollerinde oluşan bir yaralanmadır (Kurt ve ark., 2016). PK, hayatı tehdit eden bir patolojidir ve mortalitesi %25-50 arasında değişir (Kurt ve ark., 2016; Niesler, Palmer, Fröba, Braumüller, Zhou, Gebhard, Knöferl, & Seitz 2014; Raghavendran, Davidson, Knight, Wang, Helinski, Chess, & Notter 2008; Tsangaris, Galiatsou, Kostanti, & Nakos 2007). KTT sonucu meydana gelen kinetik enerji, akciğerlerde pozitif bir basınç oluşturur. Bu basınç, alveollerde gerilmeye, akciğerlerde sıvı toplanmasına ve alveol kılcal damarlarında kopmaya neden olur (Kurt ve ark., 2016; Topcu-Tarlacalisir, Tarlacalisir, Sapmaz-Metin, Karamustafaoglu, Uz, Akpolat, Cerkezkyabekir, & Turan 2014).

Travmatik akciğer hasarı sonucu dokularda inflamatuvar cevap oluşturur ve alveol kapillerlerinde geçirgenliğin artmasına bağlı olarak alveoller içerisinde sıvı birikimi ve pulmoner ödem meydana gelir (Störmann, Lustenberger, Relja, Marzi, & Wutzler 2017; Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014). Patofizyolojik olarak, PK sonrasında polimorf nükleer hücre infiltrasyonu, segmental akciğer hasarı, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, intrapulmoner anteroposterior, akciğer ilevsiizlii, hipoksemi, hiperkarbi, solunum eforunda artma ve pulmoner hacimde azalma görülür (Kurt ve ark., 2016; Raghavendran ve ark., 2008; Sone, Akiyoshi, Shimizu, Cao, Li, Tanaka, Hayashi, Sugii,

& Ohashi 2013; Tsangaris ve ark., 2007; Yücel ve ark., 2008). İnsanlarda ve deneysel çalışmalarda; iddetli akciğer travması sonucu solunum yollarında mukus artışı, sürfaktan (SF) miktarında azalma, kapiller permeabilitede artma, bronşlarda kan ve sıvı dolması, akciğer dokusunda konsolidasyon, gaz değişim anormallikleri ile apne ve atalektazi rapor edilmiştir (Kurt ve ark., 2016; Sone ve ark., 2013; Störmann ve ark., 2017; Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014; Tsangaris ve ark., 2007).

PK'lı hastalarda akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) oluşabilir. PK sonrası lokal ve sistemik yangısal cevaplara bağlı olarak inflamatuvar akciğer hasarı, pıhtılaşmaya bağlı damar tıkanıklığı, kardiyak ritimde bozulma, kardiyovasküler yetmezlik gibi ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilecek tablolarla karşılaşılır (Kurt ve ark., 2016; Raghavendran ve ark., 2008; Störmann ve ark., 2017; Tsangaris ve ark., 2007; Yücel ve ark., 2008). PK sonrası oluşan lokal ve sistemik inflamatuvar değişimlerin septik komplikasyonları tetiklediği bildirilir (Niesler ve ark., 2014). PK sonucu ARDS görülen hastaların %50'sinde bakteriyel ya da viral pnömoni ile karşılaşılır (Niesler ve ark., 2014; Störmann ve ark., 2017; Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014; Wutzler, Lehnert, Laurer, Lehnert, Becker, Henrich, Vogl, & Marzi 2011). Bu nedenle, PK'lı ve akciğer enfeksiyonu açısından riskli olduğu düşünülen hastalarda antibiyoterapi, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır (Störmann ve ark., 2017).

PK'lı hastalarda kesin tanı koymak ve etkin tedavi seçeneğini belirlemek için PK'nın patofizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir (Yücel ve ark., 2008). KTT sonucu akciğer endotel hücrelerinde hasar meydana gelir. KTT sonrası alveole ait tip 2 epitel hücreleri ve interstisyel makrofajlar tarafından sitokinler serbest bırakılır (Niesler ve ark., 2014). PK'lı olgularda SF düzeyizliği de varolan solunum probleminin iddetlenmesine neden olur (Raghavendran ve ark., 2008). SF, hava-alveol ara yüzeyde yüzey gerilimini azaltarak küçük alveollerin kollabe olmasını ve büyük alveollerin genişlemesini önleyen, akciğerin yüzey alanını artırarak gaz değişiminde rol oynayan lipid ve protein karışımı bir maddedir. SF proteinleri, hidrofilik SF-A ve SF-D ve hidrofobik SF-B ve SF-C olarak ayrılır. Bunlar arasında en baskın olanı SF-A'dır. SF-A, akciğerlerin doğal bağıtklılığında rol oynar. SF düzeyleri, akciğer patolojisine göre

de i iklik gösterir ve KTT olgularında SF düzeyi artar (Sone ve ark., 2013; Sone, Akiyoshi, Hayashi, & Ohashi 2016). Özellikle SF miktarı intersitisyel akci er hastalı nda arttı ı için SF-A'nın pulmoner biyobelirteç oldu u belirtilir (Sone ve ark., 2013; Sone ve ark., 2016; Wutzler ve ark., 2011).

nsan ve hayvanlarda akut inflamasyonla ili kili olan sitokinler, tedavi etkinli ini ve hastalı ın geli imini izlemede önemli ip uçları verir (Acencio, Vargas, Marchi, Carnevale, Teixeira, Antonangelo, & Broaddus 2007; Qian, Lu, Zhao, & Lu 2011; Sone ve ark., 2016; Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014). Akut inflamatuvar reaksiyonun tetiklenmesinde, ba ta nterlökin (IL) -8 ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin etkili oldu u bildirilir (Acencio ve ark., 2007; Qian ve ark., 2011). IL-6, inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan bir akut faz proteinidir (Sone ve ark., 2016). IL-8, inflamatuvar hücrelerin göçüne neden olan bir proinflamatuvar mediyatördür ve oksidatif stres mediyatörlerini indükleyerek lokal inflamasyonda rol oynar (Qian ve ark., 2011). D-Dimer, KTT sonrası venöz tromboembolizmin de erlendirilmesinde kullanılan bir biyobelirteçtir (Riva, Vella, Hickey, Bertu, Zammit, Spiteri, Kitchen, Makris, Ageno, & Gatt 2018; Störmann ve ark., 2017).

Kortikosteroidler, ARDS'li hastalarda immun sistem cevabını inhibe eder ve akci erdeki i levleri dokuyu korumak ve/veya haraplanmayı azaltmaktır. Bu nedenle, bazı pnömoni olgularında kortikosteroidler temel ilaç olarak tercih edilir (Chen, Wang, Su, & Hsu 2003). Kortikosteroidler, kemoatraksiyona ve IL-3, IL-4 ve IL-5 gibi çe itli kemokinlerin transkripsiyonuna müdahale ederler (Sone ve ark., 2016). Yüksek dozda kortikosteroid kullanımı, alveollerde doymu fosfatidilkolin'i seçici olarak arttırmakta ve bronkoalveoler bo lukta inflamatuvar hücrelerin olu umunu azaltmaktadır (Chen ve ark., 2003; Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014). Metilprednizolon'un pulmoner vasküler geçirgenli i azalttı ı, endojen SF miktarını arttırdı ı, ancak akci er nötrofil birikimini önlemedi i bildirilir (Chen ve ark., 2003).

Klinik pratikte yaygın kullanılan ekzojen antioksidan N-asetilsistein'dir (Müller, Oske, Hochscheid, Seifart, Barth, Garn, & Wichhert 2001). N-asetilsistein'in oksidanlarla etkile ime girdi i, oksidan aracılı toksisiteye kar ı vücudu korudu u ve

apoptotik de i iklikleri azalttı ı belirtilir (Müller ve ark., 2001; Topcu-Tarladacalisir ve ark., 2014). N-asetilsistein, akci er travması sonucu olu an hasarı azaltmaktadır ancak tip II pnömositler üzerindeki in-vivo etkisi bilinmemektedir (Müller ve ark., 2001).

Deneyisel KTT çalı malarında, intratorakal organların makroskopik ve mikroskopik (histopatolojik alveol ve intersitisyel dokudaki de i iklikler ile lokal hücre infiltrasyonlarının skorlanması) bulguları de erlendirildi i görölmektedir (Topcu-Tarladacalisir ve ark., 2014; Yücel ve ark., 2008).

Yukarıdaki literatür bilgileri temelinde, sunulan tez çalı masında a a ıdaki sorulara yanıt aranmı tır.

- KTT esnasında klinik ve laboratuvar muayene bulguları ile birlikte nekropside akci er dokusunda ve toraks bo lu unda ne gibi organ patolojileri belirlenir?
- KTT sonrası ayrı ve beraber uygulanan intraperitoneal metilprednizolon ve intramuskuler N-asetilsistein tedavilerinin kan gazları ve biyobelirteçler (IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF) yönüyle etkinli i nasıldır?
- KTT'yi takiben ve KTT'nin tedavisi sonrasında alınan bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarından farklı SF tiplerini incelendi inde çalı ma gruplarında uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin SF i levi yönüyle etkileri var mıdır?
- KTT'yi takiben ve tedavi sonrasında gruplardaki sıçanların alveol ve intersitisyel dokularında gözlenen histopatolojik bulgular nelerdir?

2. GENEL B LG LER

2.1. Solunum Sistemi

Solunum organları; burun, farinks, larinks, trakea, bron lar, bron iyoller ve akci erlerdir (Kurdak, & Co kun, 2019). Solunum sistemi, akci erler ve solunum yollarından meydana gelir. Soluk alma sırasında hava burundan farenks, larinks ve trakeaya geçer. Trakea her biri akci erlere giren sa ve sol primer bron a ve bron lar da çapı giderek küçülen ama toplam yüzey alanı artan bron iyollere ayrılır. Anatomik olarak solunum sistemi üst ve alt solunum sisteminden oluşur (Köylü, 2014). Üst solunum yolları alveollere hava geçişini sağlar, solunumla alınan havayı nemlendirir, gerektiğinde alınan havayı ısıtır ve havayı yabancı maddelerden arındırır. Trakeanın toraks içinde kalan bölümü ile ana bron ve bron iyoller alt solunum yollarını oluşturur (Köylü, 2014; Yıldırım, 2017). Fizyolojik olarak solunum sistemi, havayı solunum bölgesine ileten ileti bölgesi ve hava ile kan arasında gaz değişiminin meydana geldiği solunum bölgesi olmak üzere iki bölgede incelenir (Köylü, 2014).

Toraks içindeki hava yolları, inspirasyonda genişler ekspirasyonda ise daralır. Ekspirasyonda hava yollarının kapanmasını önleyerek açıklık sağlayan solunum yollarının kıkırdak yapısı ile alveol duvarındaki elastik liflerdir. Alveol mukozasında tip I ve II pnömositler bulunur. Alveol mukoza yüzeyinde var olan sıvı, alveol epiteli, alveol bazal membranı, interstisyel alan, kapiller bazal membran ve kapiller endotelin oluşturduğu yapıya alveol-kapiller membran adı verilir. Bu alan oksijen ve karbondioksit değişiminin olduğu difüzyon alanıdır (Yıldırım, 2017).

Solunum, çevreden alınan oksijenin hücrelere ulaştırılması, karbondioksitin de aynı yol aracılığıyla dışarıya atılması bir süreçtir. Solunum üç aşamada gerçekleşir (Kurdak, & Co kun, 2019);

1. Pulmoner ventilasyon: Atmosfer ile akci erdeki alveoller arasında hava alışverişidir. nspirasyon ve ekspirasyon ile gerçekleşir.
2. Gazların eksternal değişimi: Akci erlerde oksijenin alveollerden kana, karbondioksitin kandan alveollere geçişidir.

3. Gazların internal de i imi: Oksijenin kandan hücrelere, karbondioksinin hücrelerden kana geçi idir.

Solunum terimi hücresele düzeydeki süreçler için de kullanılır. Hücresele solunumda, hücre içersine alınan oksijen ile besinlerden enerji elde edilir. Karbondioksit hücresele solunumun atık ürünüdür. Bu a amalardan anla ılabilece i gibi gaz de i imi, solunum ve dola ım sistemlerinin birlikte çalı masını gerektirir (Kurdak, & Co kun, 2019).

2.2. Solunum Sisteminin Fonksiyonları

Solunum sistemi fonksiyon olarak birkaç i levi yerine getirir (Köylü, 2014).

- Kan ve dı çevre arasında homeostaz için gerekli oksijen ve karbondioksit de i imini sa lar. Dokularda olu an karbondioksit atmosfer havasına verilir, atmosferden alınan oksijen de kanda difüze olur.
- Vücudun hidrojen iyon konsantrasyonunu düzenler.
- Konu ma seslerinin olu masını (fonasyon) sa lar.
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde görevli anjiyotensin dönü türücü enzimi (ACE) sentezler.
- Mikropların solunum sistemi yoluyla girmesini engeller ve böylece koruma sa lar.
- Kan pıhtısını yakalar ve eritir.

2.3. Toraks Travması

Toraks travması, insanlarda en önde gelen travmatik ölüm nedenidir. KTT, penetran travmalarından daha sıklıkla görülür ve travma sonucu kosta kırıkları ve di er toraks organ yaralanmaları olu ur. KTT sonucu olu an hızlanma/yava lama ekleindeki kinetik enerji yumu ak dokulara yayılarak yaralanma meydana getirir (Shorr, Crittenden, Indeck, Hartunian, & Rodriguez 1987).

Toraks travması sonrası birçok patoloji ile kar ıla ılır. Atelektazi en sık görülen patolojidir ve klinik pratikte radyolojik ve bronkoskopik muayeneler ile tanınabilir. Pnömoni, ARDS ve tekrarlayan pnömotoraks, toraks travması sonrası yaygın olarak görülen di er akci er patolojileridir. Toraks travmasından kaynaklanan pulmoner komplikasyonları önlemek için, hastaların travma sonrası en erken dönemde stabilize

edilmesi, analjeziklerin agresif uygulanması ve tanınan solunum probleminin acil olarak tedavi edilmesi gerekir (Shorr ve ark., 1987).

2.3.1. Pulmoner Kontüzyon (PK)

talyan anatomist Giovanni Battista Morgagni 1761'de gö üs duvarında yaralanma olmadan akci er hasarı olabilece ini tanımlamı tır. PK terimi ise 19. yüzyılda Fransız askeri cerrah Guillaume Dupuytren tarafından kullanılmı tır. PK sonucu ARDS, pnömoni ve uzun süreli solunum fonksiyon bozuklu u olu maktadır ve ölüm oranı %10-25'tir. PK'nın nedeni KTT veya penetran travma sonucu olu an ok dalgasının akci erlere yayılmasıdır. Bu yaralanma, alveollerin kılcal damarlarına zarar vererek akci er dokusunda kan ve sıvı birikimine neden olur. Bu sıvı, gaz de i imini engeller ve hipoksiye yol açar. PK'nın fizyopatolojisinde ventilasyon/perfüzyon uyumsuzlu u, intrapulmoner ant olu umu, akci erin sıvı hacminde artma, segmental akci er hasarı ve akci er kompliyansında artı görülür (Ganie, Lone, Lone, Wani, Singh, Dar, Wani, Wani, & Nazeer, 2013).

2.3.2. Toraks Travmasında Klinik Görünüm

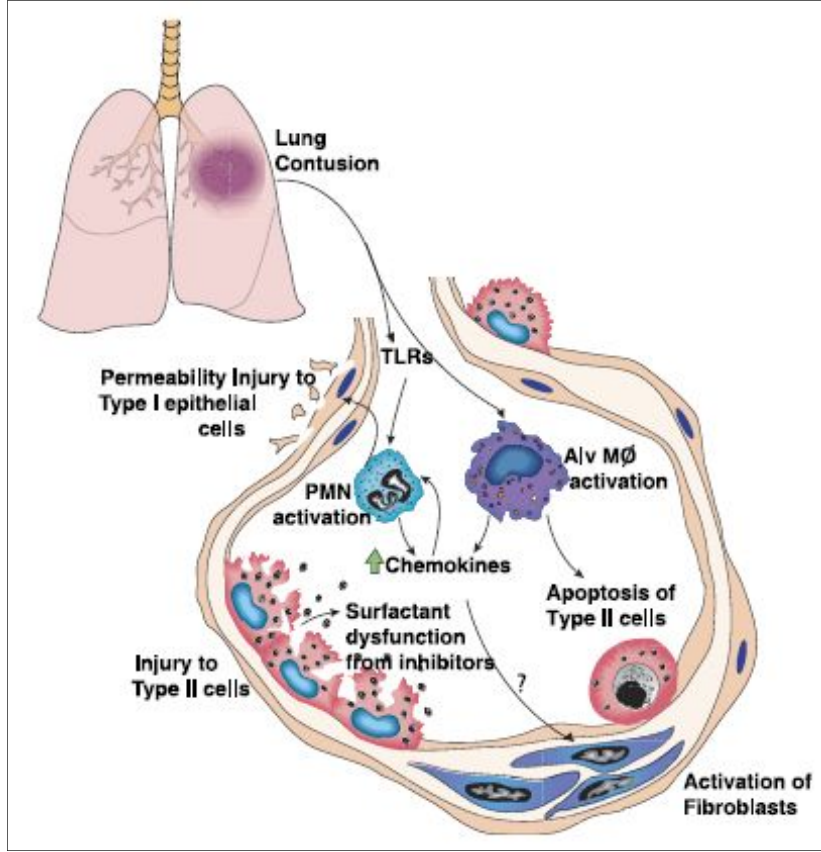
Klinik olarak hipoksi, hiperkarbi ve de i en iddette solunum güçlü ü görülür. Hastalara gerekirse oksijen ve mekanik ventilasyon deste i yapılır. Ezilmi akci erin yaygınlı ı ile hipokseminin derecesi arasında korelasyon bulunur. Alveollerde görülen gaz de i imi anormallikleri; SpO₂'de ve pO₂'de azalmaya, siyanoz ve dispneye yol açar. Hasta ta ipneik olabilir ve iddetli PK olgularında ta ikardi de görülür. Öskültasyonda çıtırtı sesi ve solunum seslerinde azalma olabilir. Olguların birço unda hırıltı, öksürük, bron sıvısı artı ı ve kanlı balgam ile birlikte hipotansiyon ve kalp debisinde azalma olabilir. Hipoksiye ba lı solunum stresi ve hiperkarbi görülür (Ganie ve ark., 2013).

2.3.3. Toraks Travmasında Biyobelirteçler ve Sürfaktan

2.3.3.1. Biyobelirteçler

Akci ere özgü dola ımda bulunan biyobelirteçler, akut ve kronik akci er hastalıklarının tanısına yardımcı olmaktadır (Wutzler ve ark., 2011). KTT sonucu, proinflamatuvar sitokinler ile kemotaksise neden olan bazı sitokin seviyelerinde 24 saat

içerisinde yükselme görülür. Bunun nedeni akci er parankiminde artan nötrofil infiltrasyonudur. PK'lı olgularda subakut patolojik de i iklik olarak pnömoni, küçük hava yolları ve alveoller içerisinde granülasyon dokusu proliferasyonu olu ur (ekil 1) (Ganie ve ark., 2013).



ekil 1. Akci er hasarı sonucu inflamasyon ve permeabilitede olu an de i ikliklerin ematik görünümü. **TLR:** Toll benzeri reseptör, **PMN:** Polimorf nükleer hücre, **Alv M:** Alveol makrofajı (Raghavendran, Notter, Davidson, Helinski, Kunkel, & Knight, 2009).

IL-6; Aktif mononükleer fagositler, endotel hücreler ve fibroblastlar gibi pek çok hücre tipi tarafından sentezlenen, do al ve edinsel immünitinin her ikisinde de etki gösteren bir sitokindir. Hepatositlerdeki akut faz proteinlerinin sentezini ve antikor yapan B lenfositlerin büyümelerini uyarmaktadır (Camcıo lu, & Deniz, 2007). Güçlü bir proinflatuar sitokin olan IL-6'nın düzeyi toraks travmasından sonra yükselir. IL-6, polimorf nükleer lökositler gibi inflamatuar hücrelerin hasarlı akci er dokusuna göç etmesini sa lar (Kurt ve ark., 2016).

IL-8; iddetli travma sonrası dola ımdaki nötrofilleri hızla göçe hazırlar ve travmadan sonraki ilk 24 saat boyunca kandaki seviyesi yüksek olarak gözlenir. Travma sonrası ARDS geli en hastalarda IL-8 seviyesi önemli ölçüde yükselir ve

ARDS geli meden önce pulmoner dokulara nötrofil infiltrasyonu olu masını sa lar (Bhatia, Pallister, Dent, Jones, & Topley, 2005).

D-Dimer; Fibrinojenin fibrinolitik sistem tarafından sıralı olarak parçalanması ile ortaya çıkan bir fibrin yıkım ürünüdür. Bu nedenle, yükselmiş D-Dimer seviyesi, derin ven trombozu için bir gösterge olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak intravasküler pıhtı varlığı ile yüksek D-Dimer seviyeleri arasında korelasyon bulunmaktadır. D-Dimer'in tanısal değeri düşüktür ancak travma hastalarının tromboembolik durumunu de erlendirmek için iyi bir seçim olabilir (Johna, O'Callaghan, Cemaj, & Catalano, 2002).

VEGF; ARDS'deki kesin rolü belirsiz olmasına rağmen, toraks travması sonrası akut akci er hasarında en çok ara tırılan biyobelirteçlerden biridir. Endotel ve epitel hasarın boyutuyla ilgili olarak, çe itli miktarlarda VEGF, aralarında alveol tip II hücreleri ve alveol makrofajları da bulunan birkaç hücre tarafından eksprese edilir (Störmann ve ark., 2017).

2.3.3.2. Sürfaktan (SF)

SF'nin i levi yüzey gerilimini dü ürme görevi vardır. Çok sayıda fosfolipit, protein ve iyon içeren bir karışımdır. SF'nin görevleri; akci erlerde yüzey gerilimini azaltarak kollapsı önlemek, alveolleri stabilize etmek ve alveollerde ödem sıvısı birikimini önlemektir (Köylü, 2014). KTT olu turulan hayvan modeli çalı malarda, PK ve ARDS olan travma hastalarında SF anormallikleri tespit edilmiştir (Tsangaris ve ark., 2007). PK'lı olgulardan alınan BAL sıvılarında yüzey aktif madde lipid bile imindeki farklılıkların tip II hücre hasarını yansıttığı düşünülür. SF eksikliği PK'da iddetlidir ve akci er hasarının iyile mesine paralel olarak SF düzeyi normale döner (Ganie ve ark., 2013). SF; A, B, C ve D protein alt tiplerinden oluşmaktadır (Kurt ve ark., 2016).

SF-A; akci erlerin do al ba ı ıklı ında önemli rol oynayan bir glikoproteindir. Esas olarak alveolar tip II hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. diyopatik pulmoner fibrozis, pulmoner alveolar proteinozis, ARDS, kardiyojenik pulmoner ödem, bakteriyel pnömoni ve primer akci er adenokarsinomu gibi pulmoner hastalıkları olan insanların kanında SF-A konsantrasyonunda artma görülmü tür. Bu nedenle kan SF-A konsantrasyonu, akci er hastalıklarının klinik özelliklerini ve prognostik düzeyini anlamak için yararlı bir biyobelirteçtir (Sone ve ark., 2013).

SF-B; Alveol tip II hücreleri tarafından sentezlenir. SF-B'nin temel işlevi, hava-suyu arayüzünde fosfolipidlerin tutulumunu artırmak ve SF-A ve kalsiyum ile birlikte tübüler miyelin oluşumuna katılmaktır. Bunun dışında, antiinflamatuar özelliklerin yanı sıra oksijene bağlı olabilecek akciğer yaralanmalarını önleme gibi işlevleri de tanımlanmıştır (Tafel, Latzin, Paul, Winter, Woischnik, & Griese, 2008).

SF-C; Akciğer sürfaktanındaki en küçük ve en hidrofobik proteindir. Akciğer yüzey aktif madde kütesinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Alveol hava-sıvı arayüzüne tutunmayı arttırmada önemli rol oynar. SF-C, alveollerdeki yüzey gerilimi stabilize edecek kadar düşürür (Sehlmeyer, Ruwisch, Roldan, & Lopez-Rodriguez, 2020).

SF-D; SF-D'yi akciğer hasarı veya hastalığı sırasında ölçen az sayıda çalışmamaktadır. Akciğer oksijenizasyonu kötü olan hastalarda (alveol-arter oksijen farkı) SF-D de erinin daha düşük olduğu görülmektedir (Todd, Marsh, George, Henderson, Barr, Sebastian, Clark, Koster, Clark, & Postle, 2010). Çeşitli bakteri, mantar ve virüslerin yüzeylerine bağlanan ve kolektin ailesinin bir üyesi olan SF-D de eri, interstisyel akciğer hastalığı olanlarda ve ARDS gelişimi hastalarda artmaktadır (Wutzler ve ark., 2011). Solunum sinsityal viral enfeksiyonu olan çocuklardan alınan BAL sıvısında, SF-D düzeyinde azalma olduğu belirlenmiştir (Todd ve ark., 2010).

2.3.4. Kan Gazları

Kan gazlarının analizinde ele alınan pO_2 ve pCO_2 değerleri, metabolik asit-baz ve solunum sistemi bozukluğu olan hastaları klinik değerlendirilmede ve hastalığın tedavi sonrası klinik takibinde önemlidir. Ventilasyon (karbondioksit) ve oksijenasyon (oksijen) problemlerinin ayrımını sağlayarak, hastanın doğru tedavisine ve doğru tedavi planı yapılmasına yardımcı olur (Gonul, Koenhemsı, Or, Uysal, Sonmez, Gurel, Baçcıgil, Özgür, Yardibi, & Altunatmaz, 2010).

2.3.5. Radyoloji

Toraksın radyolojik değerlendirilmesi tanı için kullanılan en yaygın yöntemdir. KTT'li hastalarda PK ile birlikte hemotoraks ve pnömotoraks görülebilir. Radyolojik olarak KTT bulguları zamanla belirginleşir ve travma sonrası 48. saatte gözlenen radyolojik bulgular aspirasyon, pnömoni veya ARDS ile birlikte kendini gösterir.

Karakteristik olarak gözlenen en belirgin radyolojik bulgu akci er alanlarında radyoopasite artı ıdır (Ganie ve ark., 2013).

2.3.6. Histopatolojik Muayene

Toraks travması sonrasında akci erlerde meydana gelen lezyonlar makroskopik olarak görülme se de histopatolojik muayenelerde travmanın etkisine ba lı farklı bulgularla kar ıla ılır. Travma sonrası PK'nın akci erdeki en tipik bulgular alveol ve intersitisyel dokudaki kanamadır. Histopatolojik muayenede alveol parçalanması ve alveollerde kan damarlarının yırtılmasına ba lı kanama odakları, atelektazi, alveol ödemi, interstisyel ödem, çe itli damar kanamaları ve mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Bu histopatolojik bulgular travma iddetine ba lı olarak derecelendirilmektedir (Störman ve ark., 2017; Topcu-Tarladacalisir ve ark., 2014; Yücel ve ark., 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Karar no: 2020-02/04) (Ek 1).

Çalışmada, cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin toplam 24 adet (n=24), erişkin, yaklaşık 300 g ağırlığında sağlıklı Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 grupta değerlendirildi. Grup 1 (GR1) (n=6) kontrol grubuydu ve bu gruptaki sıçanlara sadece KTT uygulandı. Grup 2'deki (GR2) (n=6) sıçanlara KTT uygulanması sonrası tedavi olarak metilprednizolon; grup 3'deki (GR3) sıçanlara (n=6) KTT sonrası tedavi olarak N-asetilsistein ve grup 4'deki (GR4) sıçanlara (n=6) KTT sonrası tedavi olarak metilprednizolon ve N-asetilsistein ilaçları birlikte uygulandı (Tablo 1). KTT sonrası ya da çalışmaya esnasında ölen sıçanların yerine yeni sıçanlar çalışmaya dahil edildi.

Tablo 1. Çalışma gruplarının dağılımı.

Gruplar	n sayısı	Travma	Tedavi
GR1	6	KTT	Kontrol grubu – tedavi yok
GR2	6	KTT	Metilprednizolon
GR3	6	KTT	N-asetilsistein
GR4	6	KTT	Metilprednizolon + N-asetilsistein

Gruplardaki sıçanlara yapılan tüm muayene ve laboratuvar analizleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Gruplardaki sıçanlara KTT öncesi, olumu ve tedavi sonrasında yapılanlar.

Gruplar	Muayene ve Analizler		
	KTT öncesi	KTT olumu	KTT'nin tedavisi sonrası
GR1	Hem, KG, BBA, Rönt	Hem, KG, BBA, Rönt, BAL, SF, HP	
GR2	Hem, KG, BBA, Rönt	BBA, Rönt	Hem, KG, BBA, Rönt, BAL, SF, HP
GR3	Hem, KG, BBA, Rönt	BBA, Rönt	Hem, KG, BBA, Rönt, BAL, SF, HP
GR4	Hem, KG, BBA, Rönt	BBA, Rönt	Hem, KG, BBA, Rönt, BAL, SF, HP

KTT: Künt toraks travması, **Hem:** Hematolojik analiz, **KG:** Kan gazı analizi, **BBA:** Biyobelirteç analizi, **SFA:** Sürfaktan analizi, **Rönt:** Röntgen muayenesi, **BAL:** Bronkoalveolar lavaj, **HP:** Histopatolojik muayene.

3.1. KTT Öncesi

Klinik olarak tüm gruplardaki sıçanların nabız (P) ve solunum (R) frekansları, vücut sıcaklığı (T), kapiller doluş süreleri (KDS) ve dijital bir monitör yardımıyla (838 PM[®], Hasvet, Antalya) SpO₂ düzeyleri ölçüldü.

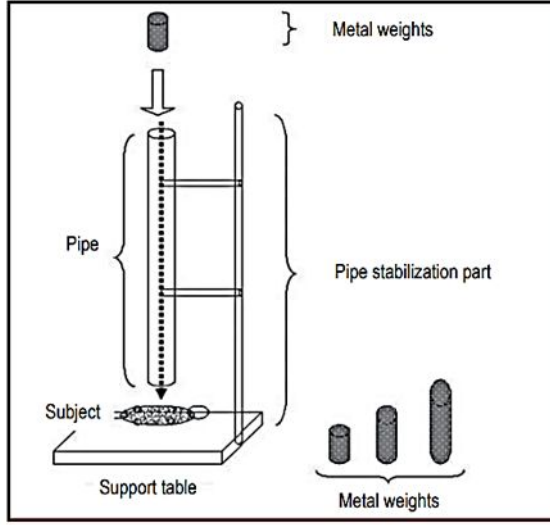
Sıçanların hematolojik parametreleri ve biyobelirteç analizleri için 24 no kanül ile vena jugularis'ten EDTA'lı tüplere yaklaşık 1 ml kan alındı. Hematolojik tetkik için alınan venöz kanlarda, total lökosit (WBC), nötrofil (Neu), lenfosit (Lym), monosit (Mon), eozinofil (Eos), bazofil (Bas), eritrosit (RBC), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct) ve trombosit (PLT) düzeyleri Mindray BC-5000Vet[®] kan sayım cihazında (Hasvet, Antalya) analiz edildi. Biyobelirteçlerin (IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF) düzeylerini belirlemek için alınmış olan kanlar Medikaltec[®] santrifüj cihazında (Ankara) 2.000 xg'de 15 dk. santrifüj edildi ve plazmaları ayrıldıktan sonra -20°C'ta saklandı. Spesifik kan gazı enjektörü kullanılarak arteria femoralis'ten 1 ml arteriyel kan alındı ve kan gazı cihazı (Radiometer[®], ABL-9, Danimarka) ile kanın pH, parsiyel oksijen basıncı (pO₂), parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂), bikarbonat (HCO₃), sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), kalsiyum (Ca⁺⁺), klor (Cl⁻) ve hidrojen (H⁺) iyon düzeyleri elde edildi.

Tüm sıçanların toraks bölgesinin ventrodorsal ve lateral pozisyonlardaki radyografileri röntgen cihazı (838R X-RAY, Hasvet[®], Antalya) ve bilgisayarlı röntgen sistemi (FCR Prima T2[®], Fujifilm, İstanbul) kullanılarak çekildi.

Sıçanların preanestezisi ve indüksiyonu için sırasıyla xylazin HCl (9mg/kg, im.) ve ketamin HCl (50mg/kg, im.) uygulandı. Sıçanların vital parametreleri (P ve R frekansları, T, KDS ve SpO₂) kayıt edildi.

3.2. KTT Olumu

Gruplardaki sıçanlarda KTT yapmak için Yücel ve ark. (2008) tarafından tasarlanmış, yüksekten atılarak düşürülerek travma oluşturulan sisteme göre, Fizyoloji AD laboratuvarında bulunan küt travma oluşturma aleti kullanıldı (ekil 2).



ekil 2. Yüksekten a ırlık dü ürme ile künt travma olu turmakta kullanılan aletin ematik görünümü (Yücel ve ark., 2008).

Sıçanlar künt travma aletinin tahta tablasına sa toraks duvarı üstte kalacak ekilde yatırıldı ve ön ekstremiteler öne, arka ekstremiteler de geriye do ru ekstensiyon konumuna getirildi. sıçanların sa toraks duvarına 90 cm yükseklikten 100 g künt kesitli metal a ırlık serbest dü me ile bırakıldı (ekil 3). Bu uygulama ile önceden rapor edildi i gibi toraksın lateraline yakla ık 0,1 jullük bir iddet uygulanarak KTT olu turuldu (Yücel ve ark., 2008).



ekil 3. Sıçanlarda KTT olu turmak için kullanılan düzenek ve deney esnasında sıçanın yatırılı pozisyonu.

Tüm gruplardaki sıçanların KTT'yi takiben 120. dakikaya kadar 15 dakika aralıklarla dijital bir monitör (838 PM®, Hasvet, Antalya) kullanarak SpO₂ düzeyleri belirlendi ve dakikadaki P ve R frekansları ve T, KDS de erleri klinik muayene yapılarak kayıt edildi (Yücel ve ark., 2008).

KTT'nin 120. dakikasında biyobelirteç analizleri için yine 24 no kanül ile vena jugularis'ten EDTA'lı tüplere yakla ık 1 ml kan alındı. Radyolojik olarak KTT'yi 120. dakikada belirlemek için gruplardaki tüm sıçanların toraks bölgesinin ventrodorsal ve lateral pozisyonlarda radyografileri alındı.

Radyolojik muayene sonrası gruplardaki sıçanlara yapılan uygulamalar a a ıda verilmi tir.

GR1: Bu gruptaki sıçanlar, radyolojik de erlendirme sonrasında servikal dislokasyon uygulanılarak sakrifiye edildi.

GR2: KTT olu umunun 120. dakikasında monitorizasyon ve periferal kan alımları sonrasında 30 mg/kg dozda ip. olarak metilprednizolon ile sıçanların tedavisine ba landı. Metilprednizolon tedavisine günde 1 kez olacak ekilde 7 gün süreyle devam edildi ve bu tedavi prosedürü ilk uygulama sonrasında (2. günden itibaren) 3 mg/kg dozda ip. olarak uygulandı.

GR3: KTT sonrası 120. dakikadaki monitorizasyon ve periferal kan alımlarını takiben 150 mg/kg dozda im. olarak N-asetilsistein ile sıçanların tedavisine ba landı aynı dozdaki tedaviye 2. günden itibaren günde 1 kez olacak ekilde 7 gün boyunca devam edildi.

GR4: KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki monitorizasyon ve periferal kan alımlarını takiben GR2 ve GR3'te açıklanan tedaviler birlikte olarak 7 gün boyunca sıçanlara uygulandı.

GR2, GR3 ve GR4'teki sıçanlara antibiyotik olarak 7 gün süreyle günde 1 kez olacak ekilde 10 mg/kg dozda im. enrofloksasin uygulandı.

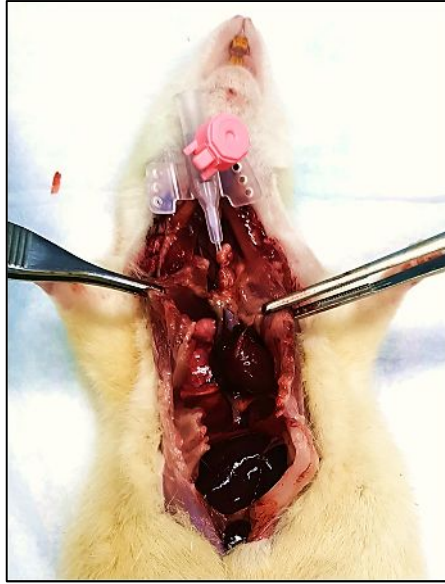
3.3. KTT'nin Tedavisi Sonrası

Yedinci gündeki ilaç uygulamalarından 24 saat sonra (8. günde) tüm sıçanların hematolojik ve biyobelirteç analizleri için venöz kanları, kan gazı analizleri için ise arteriyel kanları alındı. Gruplardaki sıçanların toraks bölgesinin ventrodorsal ve lateral yönlerde radyografileri çekildi. Sıçanların sakrifikasyonları GR1'deki gibi servikal

dislokasyonla yapıldı ve sıçanların BAL sıvıları da yine GR1'deki yapılan uygulama ile elde edildi.

3.4. BAL Tekni i ve BAL Sıvısı Analizi

Tüm gruplardaki sıçanlara servikal dislokasyonla uygulanan sakrifikasyon sonrası 18 no anjioket ile trakea halkaları arasından girilerek BAL yapıldı (ekil 4). BAL sıvısı alımı için 4°C'taki 7 ml %0,9'luk izotonik NaCl ile alt solunum yolları yıkandı. Yıkama i lemi ırıngadaki 7 ml'lik sıvının 5 kez akci erlere verilip geri aspire edilmesi ekinde gerçekte tirildi. Son yıkamada aspire edilen maksimum BAL sıvısının volümü hesaplandı ve BAL sıvıları steril serum tüplerine konularak SF analizleri için -20°C'ta saklandı.



ekil 4. Servikal dislokasyonla sakrifikasyon sonrası insizyon ile servikal ve torakal bölgesi açılan sıçanın trakeal halkaları arasından anjioket ile girilerek yapılan BAL i lemi.

3.5. Biyobelirteç ve Sürfaktan (SF) Analizleri

KTT öncesi (tüm gruplar), KTT sonrası 120. dakikada (tüm gruplar) ve KTT'nin tedavisinden 24 saat sonra (8. günde) (GR2, GR3 ve GR4) sıçanlardan alınan venöz kanlar 2.000 xg'de 15 dk. santrifüj edildi ve plazmaları ayrılarak -20°C'ta saklandı. Plazmaların IL-6, IL-8, D-Dimer, VEGF düzeyleri Cloud Clone Corp® firmasına ait (ABD) sıçana spesifik Elisa kitleri kullanılarak [IL-6 (Katolog no: SEA079Ra), IL-8 (Katolog no: SEA080Ra), D-Dimer (Katolog no: CEA506Ra) ve VEGF (Katolog no: SEA143Ra)] analiz edildi. Kitlerin ölçüm aralıkları IL-6 için 7,8-500 pg/ml; IL-8 için

15,6-1000 pg/ml; D-Dimer için 123,5-10.000 pg/ml ve VEGF için ise 15,6-1000 pg/ml idi.

Tüm gruplardaki sıçanlardan elde edilen BAL sıvılarının SF düzeyleri Cloud Clone Corp® firmasına ait (ABD) sıçana spesifik Elisa kitleri kullanılarak [SF-A (Katolog no: SEA890Ra), SF-B (Katolog no: SEB622Ra), SF-C (Katolog no: SEB623Ra) ve SF-D (Katolog no: SEB039Ra) analiz edildi. Kitlerin ölçüm aralıkları SF-A için 15,6-1000 pg/ml; SF-B için 0,156-10 ng/ml; SF-C için 0,312-20 ng/ml ve SF-D için ise 7,8-500 pg/ml idi.

3.6. Histopatolojik Muayene

KTT sonucu ya da çalı ma devam ederken ölen sıçanlara nekropsi yapıldı ve elde edilen bulgular kayıt edildi. Çalı ma süresi sonunda gruplardaki tüm sıçanların sakrifikasyonları ve takiben nekropsileri yapıldı. Nekroskopide toraks ve akci erlerdeki patolojiler de kayıt edildi.

Histopatolojik muayene için Bursa Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan destek alındı. Gruplardaki sıçanlardan çıkarılan sa akci er lopları %10'luk formalin solüsyonuna konuldu. Dokuların laboratuvarında parafine gömülme i lemleri yapıldı, dokulardan mikrotom ile uygun kesitler alınarak preparatlar hazırlandı. Preparatlar, hematoksilin eozin (H&E) ile boyandı ve takiben kör bakı ile ı ık mikroskobu altında de erlendirildi.

De erlendirme kriteri olarak preparatlar, alveoler ödem, alveoler parçalanma ve alveoler kanama yönleriyle 0'dan 3'e kadar skorlandırıldı: 0= patoloji yok (tüm patolojinin %5'inden küçük), 1= hafif (tüm patolojinin %10'undan küçük), 2= orta (tüm patolojinin %15-20'si) ve 3= iddetli (tüm patolojinin %20-25'i). Mononükleer hücre infiltrasyonu de erlendirmede rastgele 40X büyütmedeki mikroskobik alanlar seçildi. Skorlama; 0= ekstravasküler lökosit yok, 1= <10 lökosit, 2= 10-45 lökosit, 3= > 45 lökosit. Ayrıca atalektazi olu umu genel, fokal ve yok olarak ele alındı alındı.

3.7. statistik Analizler

Çalı madaki grupların vital parametre bulguları, hematolojik, biyobelirteç, SF ve kan gazı analiz bulgularının ortalama ve standart sapma hesaplamaları Office 2016 Excel (Microsoft®, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

statistiksel analizlerde SPSS 23.0 versiyon (IBM® Corp., ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

Çalı mada ele alınan parametrelere ait uygulanılan analiz yöntemleri a a ıda verilmi tir.

Biyobelirteçler

Grup içi kar ıla tırmada, her grubu kendi içerisinde IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF'nin ölçüm zamanları arasındaki fark yönünden de erlendirmede GR1 için 0. ve 120. dakika arasındaki anlamlılık “e le tirilmi t testi” ile; GR2, GR3 ve GR4 için ise 0 ve 120. dakika ile tedavi sonrası 8. gün arasındaki anlamlılık “general linear model” ile analiz edildi. IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF için elde edilen de erlerin gruplar arası kar ıla tırmasında “tek yönlü varyans analizi” kullanıldı. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu kar ıla tırma için “Bonferroni testi” kullanıldı.

Sürfaktan (SF) analizleri

SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D için gruplar arası genel kar ıla tırmalarda “tek yönlü varyans analizi” kullanıldı. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu kar ıla tırma testlerinden “Bonferroni testi” kullanıldı.

Kan gazı analizleri

Tüm grupların kan gazı parametrelerinin 0. dakikadaki de erlerini gruplar arası kar ıla tırmada ve GR1'in 120. dakika de erleri ile GR2, GR3 ve GR4'ün KTT'nin tedavi sonrası 8. gün de erlerinin gruplar arası kar ıla tırmasında “tek yönlü varyans analizi” testi kullanıldı. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu kar ıla tırma için “Tukey testi” kullanıldı.

BAL sıvısı miktarı

BAL sıvısının miktarı açısından gruplar arası de erlendirmede “tek yönlü varyans analizi” kullanıldı.

Histopatolojik muayene

Histopatolojik bulguların gruplar arası de erlendirmelerinde alveol ödemi, alveol parçalanması, alveol kanaması ve mononükleer hücre infiltrasyonu bulgularının anlamlılıkları “Kruskall Wallis testi” ile analiz edildi. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu kar ıla tırma testi olarak “Bonferroni testi” kullanıldı. Atalektazi bulgularının gruplar arası kar ıla tırmasında da “Fisher's exact testi” ile analizler gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalı mada elde edilen klinik muayene, hematolojik analiz, biyobelirteçler, kan gazı, radyolojik, BAL, histopatolojik muayene ve istatistik analiz bulguları aşağıda verilmiştir.

4.1. Klinik Muayene Bulguları

KTT öncesi

Gruplardaki sıçanların 0. dakikadaki klinik muayene parametreleri dikkate alındığında solunum frekansının GR2 ve GR3'te referans aralığının altında olduğu ve vücut sıcaklığının da benzer şekilde GR2, GR3 ve GR4'te de referans aralığının altında olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların 0. dakikadaki klinik muayene bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri.

	GR1	GR2	GR3	GR4	Referans aralığı
P (dk)	124±43	85±29	94±36	76±13	70-120
R (dk)	92±17	*64±4	*59±8	72±8	71-146
T (°C)	36,51±0,59	*33,23±0,38	*32,65±1,3	*32,46±0,49	35-37
KDS (sn)	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn
SpO₂ (%)	76,37±17,07	80,5±17,28	88,33±4,92	88,33±6,12	95-100

P: Nabız, R: Solunum, T: Vücut sıcaklığı, KDS: Kapillar dolum zamanı, SpO₂: Saturasyon, *: Referans aralığı dışında.

KTT sonrası

GR1'de, KTT sonrası vücut sıcaklığı ve KDS'nin normal nabız ve solunum frekansları ile SpO₂'nin referans aralığının altında olduğu görüldü. Solunum frekansı farklı dakika aralıklarında değişim gösterdi. SpO₂ değerinin 120. dakikada bile referans aralığının altında olduğu belirlendi (Tablo 4).

GR2'de, KTT sonrası nabız ve solunum frekanslarında değişimler görüldü. SpO₂ değeri 120. dakika aralığına kadar sürekli olarak referans aralığından düşüktü. Vücut sıcaklığı da gruptaki sıçanlarda hep referans değerinden düşük olarak belirlendi (Tablo 5).

Tablo 4. GR1'e ait KTT sonrasında 120. dakikaya kadarki elde edilen klinik bulgular.

	15. dk	30. dk	45. dk	60. dk	75. dk	90. dk	105. dk	120. dk	Referans aralı ı
P (dk)	*57±28	71±27	92±16	116±26	92±15	79±26	95±32	104±51	70-120
R (dk)	*68±10	*61±18	*69±7	73±11	80±13	77±10	*67±4	71±6	71-146
T (°C)	36,6 ±0,38	36,85 ±0,72	36,35 ±0,65	36,88 ±0,42	36,98 ±0,34	36,5 ±0,46	35,93 ±0,42	35,63 ±0,89	35-37
KDS (sn)	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn
SpO₂ (%)	*66,85 ±25,3	*77,5 ±16,03	*81,33 ±12,11	*89 ±6,51	*70,83 ±20,05	*67,83 ±20,54	*74,83 ±10,96	*76 ±13,49	95-100

P: Nabız, **R:** Solunum, **T:** Vücut sıcaklı ı, **KDS:** Kapillar dolum zamanı, **SpO₂:** Saturasyon, *: Referans aralı ı dı ında.

Tablo 5. GR2'ye ait KTT sonrasında 120. dakikaya kadarki elde edilen klinik bulgular.

	15. dk	30. dk	45. dk	60. dk	75. dk	90. dk	105. dk	120. dk	Referans aralı ı
P (dk)	79±25	82±21	71±20	94±48	*64±16	71±17	70±10	72±19	70-120
R (dk)	*54±15	*53±11	*48±18	*63±20	71±15	*57±13	*62±10	*54±16	71-146
T (°C)	*33,26 ±0,41	*33,01 ±0,67	*33,15 ±0,1	*32,98 ±0,34	*32,86 ±0,6	*33,25 ±0,76	*33,2 ±0,14	*33,28 ±0,36	35-37
KDS (sn)	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn
SpO₂ (%)	*78,5 ±22,42	*82,5 ±14,8	*75,16 ±22,67	*83 ±12,85	*82,33 ±10,21	*82,66 ±8,93	*87,5 ±6,18	*90 ±3,74	95-100

P: Nabız, **R:** Solunum, **T:** Vücut sıcaklı ı, **KDS:** Kapillar dolum zamanı, **SpO₂:** Saturasyon, *: Referans aralı ı dı ında.

Tablo 6. GR3'e ait KTT sonrasında 120. dakikaya kadarki elde edilen klinik bulgular.

	15. dk	30. dk	45. dk	60. dk	75. dk	90. dk	105. dk	120. dk	Referans aralı ı
P (dk)	93±36	82±18	77±21	81±21	75±18	*67±15	79±26	81±22	70-120
R (dk)	*62±2	*58±6	*57±18	71±6	*70±17	*63±11	*58±7	*60±17	71-146
T (°C)	*32,48 ±1,04	*33,16 ±1,3	*32,81 ±0,48	*32,66 ±0,56	*33,08 ±0,86	*32,36 ±0,37	*33,3 ±0,81	*34,63 ±1,67	35-37
KDS (sn)	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn
SpO₂ (%)	*70,66 ±22,01	*80,5 ±16,81	*90,66 ±7,94	*88,16 ±4,21	*89,33 ±6,43	*86,16 ±5,77	*66,83 ±11,82	*90,33 ±5,5	95-100

P: Nabız, **R:** Solunum, **T:** Vücut sıcaklı ı, **KDS:** Kapillar dolum zamanı, **SpO₂:** Saturasyon, *: Referans aralı ı dı ında.

Tablo 7. GR4'e ait KTT sonrasında 120. dakikaya kadarki elde edilen klinik bulgular.

	15. dk	30. dk	45. dk	60. dk	75. dk	90. dk	105. dk	120. dk	Referans aralı ı
P (dk)	118±35	89±13	91±13	93±13	94±6	77±13	110±11	89±11	70-120
R (dk)	74±11	71±13	*68±4	*68±3	*69±4	*47±9	80±11	72±9	71-146
T (°C)	*32,71 ±0,53	*32,86 ±0,73	*32,26 ±0,74	*32,25 ±0,38	*32,81 ±0,48	*32,35 ±0,5	*32 ±1,41	*32,83 ±0,98	35-37
KDS (sn)	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn	1-2 sn
SpO₂ (%)	*73,5 ±8,91	*92,83 ±2,48	*84,16 ±8,2	*79,66 ±8,91	*81,66 ±7,86	*92,16 ±6,64	95,33 ±4,5	96,66 ±2,06	95-100

P: Nabız, **R:** Solunum, **T:** Vücut sıcaklı ı, **KDS:** Kapillar dolum zamanı, **SpO₂:** Saturasyon, *: Referans aralı ı dı ında.

4.2. Hematolojik Analiz Bulguları

KTT öncesi

Grupların hematolojik parametrelerinin ortalama değerleri dikkate alındığında; GR1 ve GR3'ün PLT değerinin referans aralığının altında olduğu ve GR3'ün RBC, Hgb ve Hct değerlerinin de referans aralığından düşük olduğu belirlendi. Diğer parametrelere ait değerler ise referans aralıklarındaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların KTT öncesi hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

Parametreler	GR1	GR2	GR3	GR4	Referans aralığı
WBC (10 ⁹ /L)	3,26±1,67	5,46±1,53	2,63±2,02	4,27±1,24	1,96-8,25
Neu (10 ⁹ /L)	1,2±0,76	2,50±1,23	1,08±0,76	1,54±0,44	0,22-6,3
Lym (10 ⁹ /L)	1,63±0,75	2,18±0,72	1,27±1,13	2,35±0,98	0,91-12,2
Mon (10 ⁹ /L)	0,15±0,08	0,4±0,26	0,15±0,11	0,2±0,07	0,08-2,3
Eos (10 ⁹ /L)	0,23±0,21	0,3±0,16	0,08±0,06	0,09±0,03	0,01-1,01
Bas (10 ⁹ /L)	0,05±0,03	0,07±0,02	0,04±0,04	0,07±0,03	0-0,2
RBC (10 ¹² /L)	6,08±2,57	7,45±0,58	*4,63±3,59	7,71±0,59	5,27-9,65
Hgb (g/L)	119,33±49,33	143,66±8,54	*89±67,3	148,16±11,92	137-176
Hct (%)	34,11±14,06	41,28±2,13	*25,7±19,72	42,68±3,24	32,6-52,5
PLT (10 ⁹ /L)	*204,16±248,53	587,66±294,5	*220,66±322,53	260,16±265,36	250-1.500

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Basofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, *: Referans aralığı dışında.

KTT sonrası

GR1'in 120. dakikadaki hematolojik analiz bulguları incelendiğinde; bu gruptaki olgulara ait hematolojik parametrelerin ortalama değerlerinin referans aralığında olduğu belirlendi (Tablo 9).

Tablo 9. GR1'deki sıçanların KTT sonrası 120. dakikadaki hematolojik analiz bulguları.

Parametreler	Ort±Std	Referans Aralığı
WBC (10 ⁹ /L)	5,25±3,03	1,96-8,25
Neu (10 ⁹ /L)	3,45±1,94	0,22-6,3
Lym (10 ⁹ /L)	1,17±1,41	0,91-12,2
Mon (10 ⁹ /L)	0,51±0,66	0,08-2,3
Eos (10 ⁹ /L)	0,02±0,02	0,01-1,01
Bas (10 ⁹ /L)	0,08±0,06	0-0,2
RBC (10 ¹² /L)	5,83±2,59	5,27-9,65
Hgb (g/L)	116,33±49,05	137-176
Hct (%)	32,65±14,41	32,6-52,5
PLT (10 ⁹ /L)	721±381,14	250-1.500

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Basofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, *: Referans aralığı dışında.

KTT'nin tedavisi sonrası

GR2, GR3 ve GR4'ün olgularına ait ortalama değerler incelendi inde; tüm gruplarda WBC ve Hgb değerlerinin, GR'3 ve GR4'te Mon değerinin ve GR3'ün PLT değerinin referans aralıklarından düşük olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların KTT tedavisi sonrası 8. gündeki hematolojik analiz değerlerinin ortalama ve standart sapmaları.

Parametreler	GR2	GR3	GR4	Referans aralığı
WBC (10 ⁹ /L)	*1,94±1,28	*1,89±1,03	*1,82±0,79	1,96-8,25
Neu (10 ⁹ /L)	0,79±0,59	0,78±0,38	0,75±0,31	0,22-6,3
Lym (10 ⁹ /L)	0,91±0,44	0,97±0,6	0,96±0,46	0,91-12,2
Mon (10 ⁹ /L)	0,13±0,12	*0,06±0,04	*0,03±0,02	0,08-2,3
Eos (10 ⁹ /L)	0,06±0,09	0,05±0,02	0,04±0,02	0,01-1,01
Bas (10 ⁹ /L)	0,04±0,05	0,01±0,009	0,02±0,01	0-0,2
RBC (10 ¹² /L)	6,33±1,01	6,12±0,42	6,69±0,56	5,27-9,65
Hgb (g/L)	*130±20,68	*122,66±7,96	*135,66±8,57	137-176
Hct (%)	37,7±5,79	35,83±2,18	39,01±3,43	32,6-52,5
PLT (10 ⁹ /L)	499±370,38	*205,83±62,4	256,16±147,6	250-1.500

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Basofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, *: Referans aralığı dışında.

4.3. Biyobelirteç ve Sürfaktan (SF) Analiz Bulguları

KTT öncesi

Tüm gruplardaki sıçanlara ait KTT öncesi IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF değerleri ve bu değerlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 11, 12, 13 ve 14'te verilmiştir.

Tablo 11. Gruplara ait sıçanların KTT öncesindeki IL-6 düzeyleri ve grupların IL-6 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel IL-6 Değerleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	5,87±0,91
	5,65	6,99	5,51	6,86	4,57	5,65	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	5,31±0,4
	4,71	5,38	5,92	5,11	5,51	5,24	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	6,27±1,21
	5,92	8,72	5,78	5,92	5,92	5,38	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	5,58±1,25
	6,32	5,65	5,51	4,84	5,11	6,05	

Tablo 12. Gruplara ait sıçanların KTT öncesindeki IL-8 düzeyleri ve grupların IL-8 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel IL-8 De erleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	84,45±54,67
	119,63	162,16	31,45	46,73	33,42	113,32	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	35,09±17,05
	23,65	32,93	63,45	13,08	40,07	37,36	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	39,6±14,17
	13,59	47,71	32,43	48,7	48,21	46,97	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	71,5±24,41
	41,06	60,77	48,45	89,02	92,8	96,91	

Tablo 13. Gruplara ait sıçanların KTT öncesindeki D-Dimer düzeyleri ve grupların D-Dimer düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel D-Dimer De erleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	952,44±1145,88
	84,39	102,49	406,83	1098,96	3135,51	886,46	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	956,92±561,51
	1098,96	1995,33	843,96	801,46	388,61	613,25	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	908,11±375,03
	765,04	807,53	1611,39	1020,03	655,75	588,97	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	680,46±393,01
	801,46	886,46	789,32	354,06	1169,27	82,21	

Tablo 14. Gruplara ait sıçanların KTT öncesindeki VEGF düzeyleri ve grupların VEGF düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel VEGF De erleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	14,21±4,77
	13,26	23,4	14,82	12,48	10,4	10,92	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	13,19±3,75
	13,78	16,99	16,44	8,58	8,58	14,82	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	20,2±9,14
	33,34	16,44	10,4	16,44	29,81	14,82	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	17,04±8,82
	13,52	24,24	14,56	8,84	9,88	31,2	

KTT olu umu

Tüm gruplardaki sıçanlara ait KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF de erleri ile bu de erlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 15, 16, 17 ve 18’de verilmi tir. GRI’deki sıçanların 120. dakikadaki SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D de erleri ve bu de erlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 19’da yer almaktadır.

Tablo 15. Gruplara ait sıçanların KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki IL-6 düzeyleri ve grupların IL-6 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel IL-6 De erleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	9,22±8,06
	25,61	6,46	5,11	7,13	5,78	5,24	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	5,73±0,78
	5,38	5,24	5,24	5,38	5,92	7,26	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	6,53±1,84
	7,53	5,24	4,71	6,72	9,64	5,38	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	6,24±1,25
	5,92	7,26	5,65	4,98	8,26	5,38	

Tablo 16. Gruplara ait sıçanların KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki IL-8 düzeyleri ve grupların IL-8 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel IL-8 De erleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	84,87±70,38
	181,31	168,54	29,07	52,15	45,99	32,19	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	58,18±14,45
	56,83	71,65	56,09	77,97	40,07	46,48	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	26,6±14,55
	42,04	39,33	17,41	25,95	31,69	3,19	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	37,74±20,82
	20,53	65,66	56,09	20,69	17,73	45,74	

Tablo 17. Gruplara ait sıçanların KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki D-Dimer düzeyleri ve grupların D-Dimer düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel D-Dimer De erleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	1264,49±890,57
	449,33	400,76	983,6	2809,75	1506,67	1436,87	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	609,06±581,58
	1553,21	1068,6	312,31	4,71	290,52	425,04	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	369,01±99,62
	516,11	330,46	461,47	261,47	354,06	290,52	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	797,88±442,44
	295,97	335,91	1471,77	880,39	1026,1	777,18	

Tablo 18. Gruplara ait sıçanların KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki VEGF düzeyleri ve grupların VEGF düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel VEGF De erleri						Grup Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	17,86±10,89
	38,49	19,22	13,26	12,22	16,71	7,28	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	13,72±4,2
	11,96	12,48	11,7	12,22	11,7	22,29	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	21,9±6,27
	23,4	14,82	15,34	24,51	31,63	21,73	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	18,14±9,05
	28,97	29,25	10,4	10,14	11,44	18,66	

Tablo 19. GR1'e ait sıçanların KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D düzeyleri ile ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri.

	SF-A (pg/ml)	SF-B (ng/ml)	SF-C (ng/ml)	SF-D (pg/ml)
GR1-1	996,78	0,44	0,35	1570,72
GR1-2	143,24	0,17	0,07	1025,79
GR1-3	121,53	0,14	0,08	883,53
GR1-4	2807,12	0,23	0,44	1257,07
GR1-5	767,53	0,18	0,24	503,21
GR1-6	766,02	0,18	0,14	1099,83
Ort±Std	933,7±985,27	0,22±0,11	0,22±0,15	1056,69±358,75

KTT'nin tedavisi sonrası

GR2, GR3 ve GR4'ün sıçanlarına ait KTT'nin tedavi sonrası 8. gündeki IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF de erleri ile bu de erlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 20, 21, 22 ve 23'te verilmi tir. GR2, GR3 ve GR4'e ait sıçanların 8. gündeki SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D de erleri ile bu de erlerin ortalama ve standart sapmaları da Tablo 24, 25 ve 26'da yer almaktadır.

Tablo 20. Gruplara ait sıçanlarda KTT'nin tedavisi sonrası 8. gün IL-6 düzeyleri ve grupların IL-6 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel IL-6 De erleri						Grup Ort±Std
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	5,94±0,58
	6,86	5,65	6,19	6,05	5,78	5,11	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	6,54±1,3
	7,26	6,32	5,11	5,51	8,72	6,32	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	5,65±0,74
	6,46	5,65	5,92	4,57	4,98	6,32	

Tablo 21. Gruplara ait sıçanlarda KTT'nin tedavisi sonrası 8. gün IL-8 düzeyleri ve grupların IL-8 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel IL-8 De erleri						Grup Ort±Std
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	108,43±66,53
	124,05	101,64	14,93	206,46	143,02	60,53	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	90,23±61,69
	148,65	181,68	34,9	51,66	86,17	38,35	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	82,31±39,92
	101,01	142,64	48,45	105,11	46,97	49,68	

Tablo 22. Gruplara ait sıçanlarda KTT'nin tedavisi sonrası 8. gün D-Dimer düzeyleri ve grupların D-Dimer düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel D-Dimer De erleri						Grup Ort±Std
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	1448,03±858,83
	366,77	1937,15	941,1	1785,9	928,96	2728,3	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	356,37±190,98
	190,67	310,49	734,68	285,07	314,12	303,23	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	1091,08±459,79
	1062,53	479,68	1320,52	874,32	1844,08	965,39	

Tablo 23. Gruplara ait sıçanlarda KTT'nin tedavisi sonrası 8. gün VEGF düzeyleri ve grupların VEGF düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (pg/ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel VEGF Değerleri						Grup Ort±Std
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	12±3,63
	19,22	11,18	11,44	10,14	9,1	10,92	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	24,41±16,6
	41,92	11,18	15,6	14,56	49,21	14,04	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	15,27±11,4
	38,06	12,74	14,04	9,62	7,8	9,36	

Tablo 24. GR2'ye ait sıçanların KTT'nin tedavisi sonrası 8. gün SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D düzeyleri ile ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

	SF-A (pg/ml)	SF-B (ng/ml)	SF-C (ng/ml)	SF-D (pg/ml)
GR2-1	536,58	4,04	0,13	1672,21
GR2-2	239,9	0,22	0,06	1194,68
GR2-3	178,87	0,17	0,13	1136,44
GR2-4	216,19	0,26	0,07	1875,21
GR2-5	142,96	0,24	0,07	1859,4
GR2-6	283,36	0,2	0,03	1016,64
Ort±Std	266,31±141	0,85±1,56	0,08±0,04	1459,09±386,93

Tablo 25. GR3'e ait sıçanların KTT'nin tedavisi sonrası 8. gün SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D düzeyleri ile ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

	SF-A (pg/ml)	SF-B (ng/ml)	SF-C (ng/ml)	SF-D (pg/ml)
GR3-1	450,87	0,13	0,12	1166,39
GR3-2	390,47	0,24	0,06	504,19
GR3-3	598,7	0,22	0,24	1782,86
GR3-4	551,95	0,17	0,04	719,63
GR3-5	591,13	0,1	0,03	554,01
GR3-6	301,67	0,13	0,02	864,39
Ort±Std	480,79±120,23	0,165±0,05	0,08±0,08	931,91±480,51

Tablo 26. GR4'e ait sıçanların KTT tedavisi sonrası 8. gün SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D düzeyleri ile ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

	SF-A (pg/ml)	SF-B (ng/ml)	SF-C (ng/ml)	SF-D (pg/ml)
GR4-1	246,04	0,41	0,15	1616,47
GR4-2	295	0,27	0,12	1247,92
GR4-3	99,1	0,23	0,06	1697,17
GR4-4	468,1	0,17	0,06	534,12
GR4-5	119,34	0,29	0,07	1508,32
GR4-6	100,98	0,25	0,03	1689,68
Ort±Std	221,42±146,12	0,27±0,08	0,08±0,04	1382,28±447,61

KTT öncesi, KTT olu mu sonrası ve KTT'nin tedavisi sonrası gruplardaki IL-6, IL8, D-Dimer, VEGF ve SF düzeyleri Tablo 27, 28, 29, 30 ve 31'de verilmiştir.

Tablo 27. Gruplardaki IL-6 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

Gruplar	KTT öncesi	KTT olu mu sonrası	KTT'nin tedavisi sonrası
GR1	5,87±0,91	9,22±8,06	-
GR2	5,31±0,4	5,73±0,78	5,94±0,58
GR3	6,27±1,21	6,53±1,84	6,54±1,3
GR4	5,58±1,25	6,24±1,25	5,65±0,74

Tablo 28. Gruplardaki IL-8 düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri.

Gruplar	KTT öncesi	KTT olu umu sonrası	KTT'nin tedavisi sonrası
GR1	84,45±54,67	84,87±70,38	-
GR2	35,09±17,05	58,18±14,45	108,43±66,53
GR3	39,6±14,17	26,6±14,55	90,23±61,69
GR4	71,5±24,41	37,74±20,82	82,31±39,92

Tablo 29. Gruplardaki D-Dimer düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri.

Gruplar	KTT öncesi	KTT olu umu sonrası	KTT'nin tedavisi sonrası
GR1	952,44±1145,88	1264,49±890,57	-
GR2	956,92±561,51	609,06±581,58	1448,03±858,83
GR3	908,11±375,03	369,01±99,62	356,37±190,98
GR4	680,46±393,01	797,88±442,44	1091,08±459,79

Tablo 30. Gruplardaki VEGF düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri.

Gruplar	KTT öncesi	KTT olu umu sonrası	KTT'nin tedavisi sonrası
GR1	14,21±4,77	17,86±10,89	-
GR2	13,19±3,75	13,72±4,2	12±3,63
GR3	20,2±9,14	21,9±6,27	24,41±16,6
GR4	17,04±8,82	18,14±9,05	15,27±11,4

Tablo 31. Gruplardaki SF düzeylerinin ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) de erleri.

Gruplar	SF-A (pg/ml)	SF-B (ng/ml)	SF-C (ng/ml)	SF-D (pg/ml)
GR1	933,7±985,27	0,22±0,11	0,22±0,15	1056,69±358,75
GR2	266,31±141	0,85±1,56	0,08±0,04	1459,09±386,93
GR3	480,79±120,23	0,165±0,05	0,08±0,08	931,91±480,51
GR4	221,42±146,12	0,27±0,08	0,08±0,04	1382,28±447,61

statistiksel olarak;

Ölçüm zamanları yönünden grup içi de erlendirmede, GR3'te D-Dimer için ölçüm zamanları arasında fark anlamlıydı ($p=0,001$). Anlamlılık 0 ve 120. dakika arasında ($p=0,040$) ve 0. dakika ile 8. gün arasında ($p=0,006$) saptandı.

Ölçüm zamanları yönünden gruplar arası kar ıla tırmalarda IL-8 için 0. dakikada genel kar ıla tırmada anlamlı fark ($p=0,037$) vardı ancak 2'li kar ıla tırma sonucunda gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). D-Dimer için; 8. günde ($p=0,015$) gruplar arası anlamlı fark tespit edildi. GR2 ve GR3 arasında 8. günde ($p=0,015$) anlamlı fark bulunurken, di er gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

SF düzeylerinin genel kar ıla tırmasında sadece SF-C düzeyinde anlamlı fark varken ($p=0,039$) grupların ikili kar ıla tırmalarında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

4.4. Kan Gazı Bulguları

KTT öncesi

Tüm gruplardaki sıçanlara ait KTT öncesi kan gazı parametrelerine ait de erler ile bu de erlerin ortalama ve standart sapmaları Tablo 32'de verilmi tir. Bu de erlere

göre referans aralıklar dikkate alınarak pH'nın GR4'te düşük, pO₂'nin GR1, GR2 ve GR3'te yüksek, pCO₂'nin tüm gruplarda yüksek, HCO₃'ün GR2, GR3 ve GR4'te yüksek, K⁺'un GR1 ve GR4'te düşük ve H⁺'nin GR1 ve GR3'te düşük olduğu görüldü.

Tablo 32. Grupların KTT öncesi kan gazı parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

Parametreler	GR1	GR2	GR3	GR4	Referans aralığı
pH	7,35±0,02	7,35±0,04	7,44±0,12	*7,32±0,05	7,35-7,49
pO ₂ (kPa)	*15,53±5,31	*13,43±3,93	*15,41±4,57	10,6±2,23	10,6-13,3
pCO ₂ (kPa)	*6,1±0,96	*6,88±1,14	*6,13±1,8	*7,78±1,25	4,6-5,9
HCO ₃ (mmol/L)	27,56±2,64	*28,4±4,28	*30,5±4,87	*30±2,04	22-28
Na ⁺ (mmol/L)	135,16±5,38	133±3,94	134±3,16	136±5,13	132-154
K ⁺ (mmol/L)	*4,51±0,2	4,81±0,46	4,76±1,04	*4,09±0,46	4,6-5,5
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1,22±0,26	1,22±0,26	1,2±0,13	1,25±0,27	0,9-1,3
Cl ⁻ (mmol/L)	104,16±2,13	100,16±3,76	103,5±3,61	101,66±1,21	100-110
H ⁺ (mmol/L)	*41,18±4,03	44,93±4,26	*37,66±10,51	47,8±6,17	43-57

pO₂: Parsiyal oksijen basıncı, pCO₂: Parsiyal karbondioksit basıncı, HCO₃: Bikarbonat, Na⁺: Sodyum, K⁺: Potasyum, Ca⁺⁺: Kalsiyum, Cl⁻: Klor, H⁺: Hidrojen, *: Referans aralığı dışında.

Bu ortalama değerler incelendiğinde; değerlerde çok büyük değişimlik olmadığı ancak bireysel değerlerdeki farklılıklara bağlı standart sapmaların yüksek olduğu belirlendi.

KTT sonucu

GR1'deki sıçanların KTT sonrası 120. dakikadaki kan gazı parametrelerine ait değerler Tablo 33'te verilmiştir. Bu parametrelerden pH, pO₂ ve K⁺'un düşük pCO₂'nin ise yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 33. GR1'in KTT sonucu sonrası 120. dakikadaki kan gazı parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

Parametreler	GR1	Referans aralığı
pH	*7,28±0,04	7,35-7,49
pO ₂ (kPa)	*4,16±1,48	10,6-13,3
pCO ₂ (kPa)	*9,28±1,42	4,6-5,9
HCO ₃ (mmol/L)	25,26±2,58	22-28
Na ⁺ (mmol/L)	136,83±1,16	132-154
K ⁺ (mmol/L)	*4,37±0,22	4,6-5,5
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1,22±0,17	0,9-1,3
Cl ⁻ (mmol/L)	101,16±1,72	100-110
H ⁺ (mmol/L)	48,33±7,7	43-57

pO₂: Parsiyal oksijen basıncı, pCO₂: Parsiyal karbondioksit basıncı, HCO₃: Bikarbonat, Na⁺: Sodyum, K⁺: Potasyum, Ca⁺⁺: Kalsiyum, Cl⁻: Klor, H⁺: Hidrojen, *: Referans aralığı dışında.

KTT'nin tedavisi sonrası

GR2, GR3 ve GR4'ün sıçanlarına ait KTT'nin tedavisi sonrası 8. gündeki kan gazı de erleri Tablo 34'te verilmi tir. Bu tabloya göre pH ve K⁺'un tüm gruplarda dü ük oldu u, pCO₂, HCO₃ ve Ca⁺²'nin tüm gruplarda yüksek oldu u, pO₂'nin sadece GR2'de yüksek ve Cl⁻'ün de sadece GR3'te dü ük oldu u tespit edildi. Na⁺, Cl⁻ ve H⁺ ise tüm gruplarda referans aralı ndaydı.

Tablo 34. GR2, GR3 ve GR4'ün sıçanlarının KTT'nin tedavisi sonrası 8. gündeki kan gazı parametrelerinin ortalama ve standart sapma de erleri.

Parametreler	GR2	GR3	GR4	Referans Aralı ı
pH	*7,26±0,12	*7,34±0,03	*7,29±0,1	7,35-7,49
pO ₂ (kPa)	*17,36±6,11	13,01±5,78	12,6±4,44	10,6-13,3
pCO ₂ (kPa)	*8,93±3,11	*8,22±1,05	*9,54±3,63	4,6-5,9
HCO ₃ (mmol/L)	*29,23±4,9	*33,66±3,15	*32,03±1,65	22-28
Na ⁺ (mmol/L)	142±3,28	142,33±5,85	140±4,81	132-154
K ⁺ (mmol/L)	*4,23±0,83	*3,84±0,4	*3,73±0,38	4,6-5,5
Ca ⁺² (mmol/L)	*1,38±0,09	*1,42±0,03	*1,32±0,13	0,9-1,3
Cl ⁻ (mmol/L)	104,33±5,88	*99,33±3,01	101,5±1,76	100-110
H ⁺ (mmol/L)	56,61±18,98	45,13±4,17	48,11±6,22	43-57

pO₂: Parsiyal oksijen basıncı, pCO₂: Parsiyal karbondioksit basıncı, HCO₃: Bikarbonat, Na⁺: Soydum, K⁺: Potasyum, Ca⁺²: Kalsiyum, Cl⁻: Klor, H⁺: Hidrojen, *: Referans aralı ı dı nda.

statistiksel olarak;

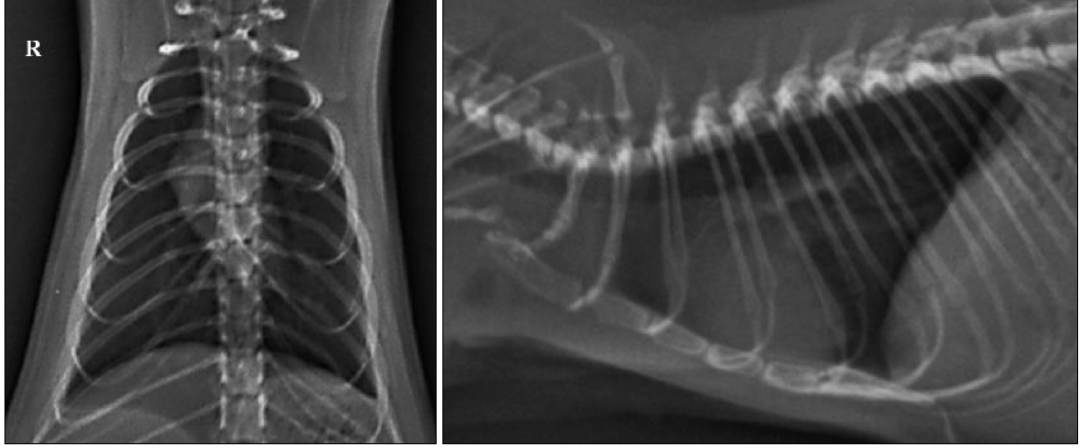
Kan gazı parametrelerinin 0. dakika de erleri gruplar arası kar ıla tırıldı nda pH ($p=0,036$), pCO₂ ($p=0,012$), Na⁺ ($p=0,001$) ve K⁺ ($p=0,004$) açısından anlamlı fark tespit edildi. Bu fark pH için GR3 ile GR4 arasında ($p=0,031$); pCO₂ için GR1 ile GR2 arasında ($p=0,033$); Na⁺ için GR1 ile GR2 ($p=0,004$), GR1 ile GR3 ($p=0,004$) ve GR1 ile GR4 arasında ($p=0,003$) ve K⁺ için GR2 ile GR4 ($p=0,005$) ve GR3 ile G4 arasında ($p=0,009$) idi.

KTT olu umu sonrası 120. dakikadaki GR1'in kan gazı parametreleri ile GR2, GR3 ve GR4'ün KTT'nin tedavisi sonrası 8. gün de erleri gruplar arası kar ıla tırıldı nda pCO₂ ($p=0,017$), Na⁺ ($p=0,015$) ve Ca⁺² ($p=0,040$) açısından anlamlı fark tespit edildi. Anlamlılık pCO₂ için GR1 ile GR2 ($p=0,036$) ve GR2 ile GR3 arasında ($p=0,021$); Na⁺ için GR2 ile GR3 ($p=0,026$) ve GR3 ile GR4 arasında ($p=0,03$) ve Ca⁺² için GR1 ile GR3 arasında ($p=0,035$) tespit edildi.

4.5. Radyolojik Bulgular

KTT öncesi

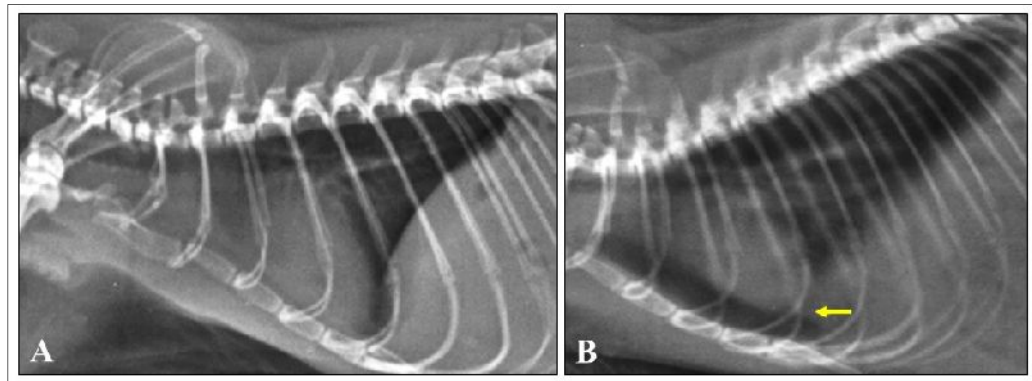
Tüm gruplardaki sıçanların 0. dakikada alınan toraksın ventrodorsal ve lateral radyografilerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (ekil 5).



ekil 5. GR4-5'e ait 0. dakikada alınmış toraksın ventrodorsal ve lateral radyografileri; toraksa ait herhangi bir patolojik bulgu olmadığını göstermektedir.

KTT olumu

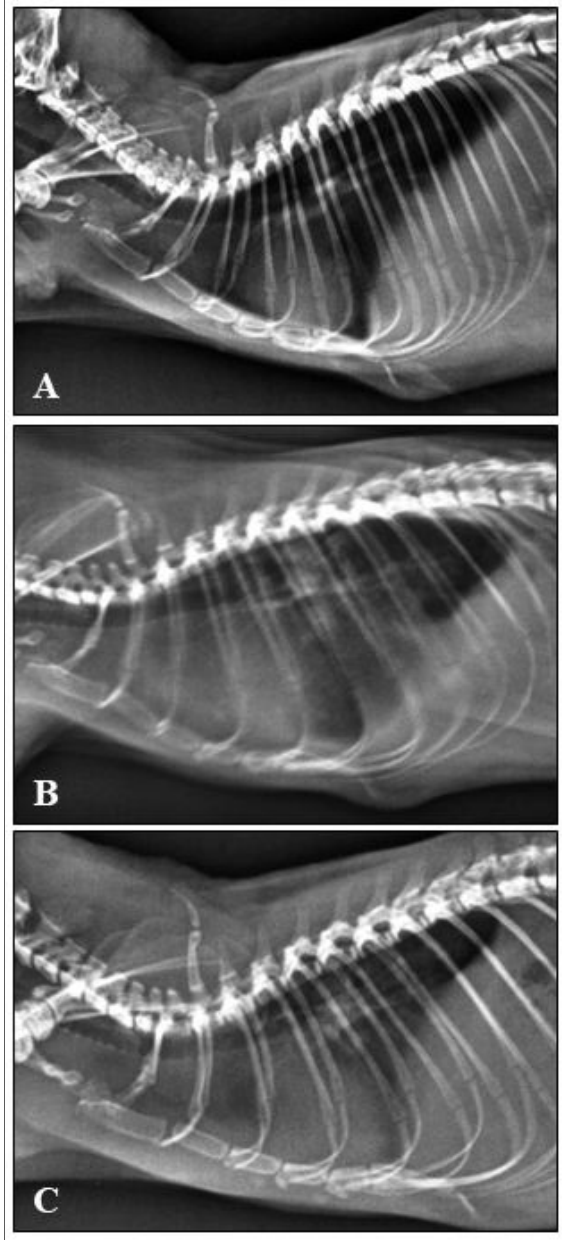
KTT olumunu takiben tüm gruplardaki sıçanların 120. dakikada alınan radyografilerinde en belirgin bulgu PK'ya bağlı radyoopasite artıydı (alveolar akciğer deseni). Mortal olgularda pnömotoraks (ekil 6), akciğer atelektazisi ve yoğun torakal radyoopasite artışı dikkati çekti. Kosta kırığı sadece GR1'deki 1 sıçanda görüldü.



ekil 6. GR2'de KTT sonrası ölen bir sıçanın lateral radyografileri. **A.** KTT öncesi alınan radyografi, **B.** KTT sonrası 120. dakikada alınan radyografilerde pnömotoraks bulgusu, pnömotoraksa bağlı kalbin apeksinin sternumdan yükselmesi (ok).

KTT'nin tedavisi sonrası

GR2, GR3 ve GR4'teki sıçanların 120. dakikadaki radyografileri ile KTT'nin tedavisi sonrası alınan radyografileri karşılaştırıldığında akciğer dokusunda meydana gelen alveolar desendeki radyoopasitenin azaldığı görüldü (ekil 7). Radyolojik olarak, gruplar arasında önemli bir farklılık saptanmadı.



ekil 7. GR3-1'e ait lateral toraks radyografileri: **A.** KTT öncesi toraksın normal görünümü, **B.** KTT'ye bağlı ekilen akciğer sahasında yaygın opasite artışı, **C.** KTT'nin tedavisi sonrası akciğer sahasındaki artışta meydana gelen azalma.

4.6. BAL Sıvısı Bulguları

Tüm gruplardaki sıçanlara ait BAL sıvı miktarları ve gruplardan elde edilen ortalama BAL sıvı miktarları Tablo 35’te verilmiştir. Hava yollarının yıkanması ve BAL sıvısının toplanması esnasında KTT’nin tedavi edildiği GR2, GR3 ve GR4’teki sıçanların sağ akciğer hava yollarına sıvı girişinin daha az olduğu belirlendi.

Tablo 35. Gruplara ait sıçanlardan elde edilen bireysel BAL sıvı miktarları ile BAL sıvılarının grup ortalaması (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (ml).

Gruplar	Gruplardaki Sıçanların Bireysel BAL Sıvısı Miktarları						Ort±Std
GR1	GR1-1	GR1-2	GR1-3	GR1-4	GR1-5	GR1-6	3,85±0,77
	3	4,5	4,7	3,5	3	4,4	
GR2	GR2-1	GR2-2	GR2-3	GR2-4	GR2-5	GR2-6	4,03±0,75
	3	3,2	4,4	4,8	4,2	4,6	
GR3	GR3-1	GR3-2	GR3-3	GR3-4	GR3-5	GR3-6	3,63±1,15
	3,4	3,6	4,2	4,5	1,5	4,6	
GR4	GR4-1	GR4-2	GR4-3	GR4-4	GR4-5	GR4-6	4,36±0,44
	4,4	3,6	4,4	5	4,4	4,4	

statistik olarak;

BAL sıvısının miktarı açısından gruplar arası değerlendirilmede anlamlı fark belirlenmedi ($p=0,478$).

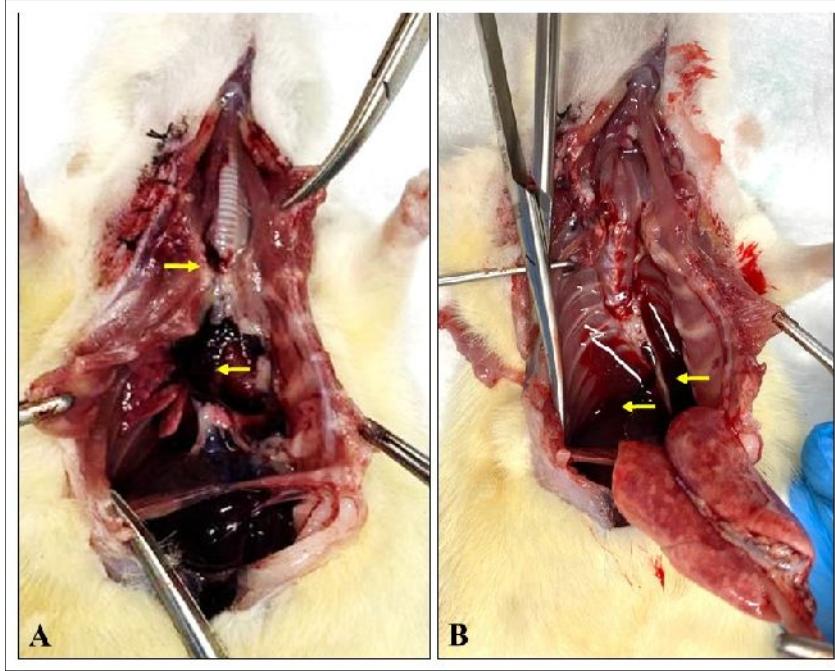
4.7. Histopatolojik Muayene Bulguları

Makroskopik bulgular

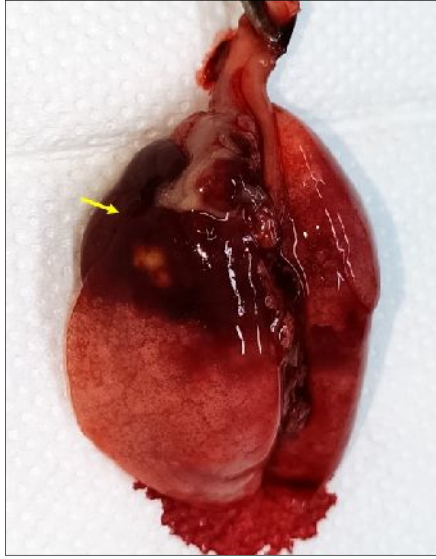
Çalışma gruplarındaki toplam n sayılarına ulaşmak için GR1’de 8, GR2’de 11, GR3’te 9 ve GR4’te 9 adet olmak üzere toplam 37 adet sıçan çalışmada kullanıldı.

GR1: Bu grupta 2 sıçan çalışma esnasında öldü ve yerlerine yeni sıçanlara KTT yapılarak gruptaki eksik sıçan sayısı tamamlandı. Ölümler KTT’yi takiben eklendi ve ölen sıçanlara nekropsi yapıldığında hava yollarında kanama ve sağ akciğer loperupturuna bağlı sağ hemotoraks tespit edildi (ekil 8).

KTT sonrası 120. dakikada tüm sıçanlar kurban edildiğinde makroskopik olarak; sağ akciğer dokusunda (özellikle kaudal ve orta loplarda) lokal kanama odakları, toraks içerisine serbest kan, sağ akciğer dokusunda kontüze alanlar ve peteiller, trakea içerisinde fibrin ve toraks duvarında ekimoz saptandı (ekil 9).



ekil 8. GR1'e ait KTT sonrası ölen farklı sıçanlara ait nekropsi görüntülerinde **A.** Trakeal kanama (sağ ok) ve sağ akciğer kanaması (sol ok), **B.** Plevral boşlukta kan (hemotoraks) (sol oklar).

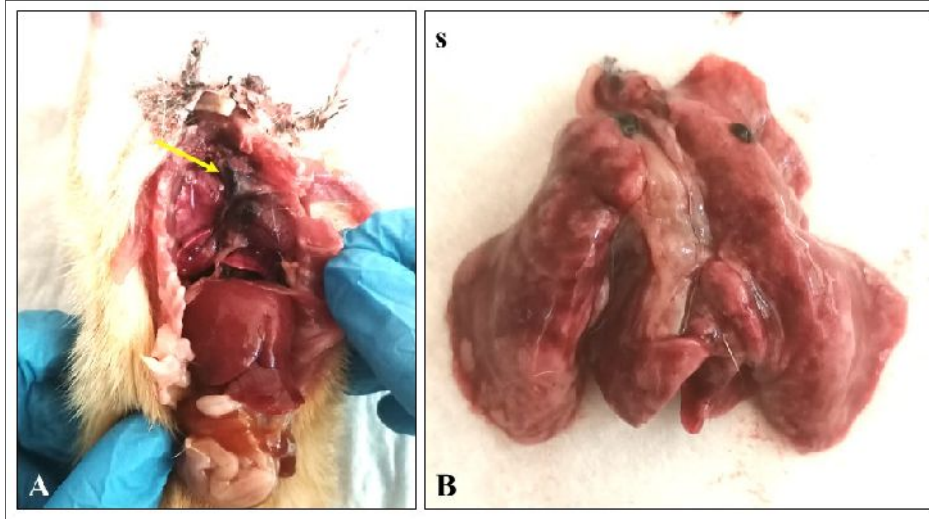


ekil 9. GR1-2'ye ait 120. dakikadaki sakrifikasyon sonrası akciğerin postmortem görüntüsü. Sağ akciğer kranial lobunda PK'ya bağlı gelişen ataletazik alan (ok).

GR2: Bu grupta 5 sıçan çalışması esnasında öldü ve yerlerine yeni sıçanlara KTT yapılarak gruptaki eksik sıçan sayısı tamamlandı. Ölümler 3 sıçanda KTT'yi takiben 2 sıçanda KTT tedavisi esnasında gelişti. KTT'yi takiben ölen sıçanların nekropsisinde; generalize intraatorakal kanama, kranial akciğer loblarında kontüzyon, pulmoner arter rupturu, sağ akciğer dokusunda amfizem ve hematom

bulguları tespit edildi (ekil 10). Tedavi esnasında ölen sıçanlarda KTT'ye ba lı ekillenmi geni atalektazi ve akci er loplarında kanama alanları görüldü.

KTT tedavisi bittikten sonra 8. günde sakrifikasyonlar sonrası yapılan nekropsilerde; özellikle sa akci er loplarında minimal renk de i ikli i ve kontüze alanlar fark edildi (ekil 11).



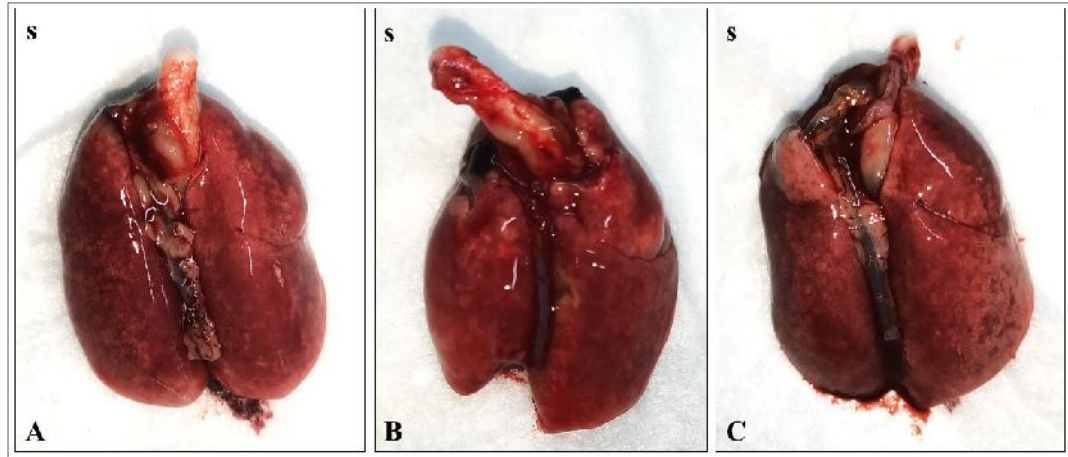
ekil 10. GR2'de KTT sonrası tedavi esnasında ölmü bir sıçanın nekropsi görüntüsü. **A.** Plevral bo lukta kanama (ok), **B.** Sa akci erde amfizem ve atalektazik alanlar (s: sa).

GR3: Bu grupta 3 sıçan çalı ma esnasında öldü ve yerlerine yeni sıçanlara KTT yapılarak gruptaki eksik sıçan sayısı tamamlandı. Bu 3 sıçanda ölüm KTT olu umu esnasında ekillendi. Bu sıçanların nekropsisinde; generalize hemotoraks ve PK, sa akci erde kranial lop rupturu ve sa hemotoraks bulguları saptandı.

KTT tedavisi bittikten sonra 8. günde sakrifikasyonlar sonrası yapılan nekropsilerde; sa kranial akci er loplarında atalektazik ve kontüzyon alanlar ile birlikte plevral adezyonlarla kar ıla ıldı (ekil 11).

GR4: Bu grupta da 3 sıçan çalı ma esnasında öldü ve yerlerine yeni sıçanlara KTT yapılarak gruptaki eksik sıçan sayısı tamamlandı. Ölen bu 3 sıçanın nekropsilerinde; sa hemotoraks, intratrakeal kan, sa akci erde generalize kontüze alanlar, akci er lop rupturu ve kardiyak temponat saptandı.

KTT tedavisi bittikten sonra sakrifikasyonları takiben yapılan nekropside sa akci er loplarında atalektaziye ba lı renk de i ikli i, PK'ya ba lı akci er dokusunda yer yer belirgin kontüze alanlar saptandı (ekil 11).



ekil 11. KTT'nin tedavisi bittikten sonra 8. gün GR2, GR3 ve GR4'ün sakrifikasyonları sonrası alınan postmortem makroskopik görünümlemler. **A.** GR2-3'e ait sa akci er loplarında minimal renk de i ikli i, **B.** GR3-5'e ait muhtemelen atalektaziye ba lı sa akci er hacminde azalma, **C.** GR4-1'e ait sa akci erin kranial lobunda PK'ya ba lı ekillenmi renk de i iklikleri (s: sa).

Mikroskopik bulgular

Gruplardaki sıçanların akci erlerine ait mikroskopik bulgular a a ıda Tablo 36, 37, 38 ve 39'da verilmi tir. Bu bulgulara göre mononükleer hücre infiltrasyonu ve alveol parçalanması GR1'de yo undu. Tedavi grupları olan GR2, GR3 ve GR4 bulgularında ise fokal ve genel atalektazik alanlar daha fazla ve alveol parçalanması ve alveol kanaması da GR1'e göre daha minimize olarak belirlendi.

Tablo 36. GR1'e ait olguların mikroskopik görünümlemlerine ili kin detaylar.

	Alveol ödemi	Alveol parçalanması	Alveol kanaması	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Atalektazi
GR1-1	0	3	3	++	-
GR1-2	0	3	0	+++	-
GR1-3	0	2	0	+++	-
GR1-4	3	3	3	+++	-
GR1-5	0	2	0	+++	-
GR1-6	0	3	1	++	fokal

Açıklama; 0: patoloji yok, 1: tek tük, 2: aralıklı, 3: geni , -: yok, +: hafif, ++: orta, +++: iddetli.

Tablo 37. GR2'ye ait olguların mikroskopik görünümlemlerine ili kin detaylar.

	Alveol ödemi	Alveol parçalanması	Alveol kanaması	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Atalektazi
GR2-1	0	3	1	+	fokal
GR2-2	0	2	0	+	genel
GR2-3	0	2	0	++	fokal
GR2-4	0	2	1	++	genel
GR2-5	0	2	1	++	genel
GR2-6	0	2	0	+	fokal

Açıklama; 0: patoloji yok, 1: tek tük, 2: aralıklı, 3: geni , -: yok, +: hafif, ++: orta, +++: iddetli.

Tablo 38. GR3'e ait olguların mikroskopik görünümüne ili kin detaylar.

	Alveol ödemi	Alveol parçalanması	Alveol kanaması	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Atalektazi
GR3-1	0	2	0	+	fokal
GR3-2	2	3	1	+	fokal
GR3-3	0	2	0	++	fokal
GR3-4	2	2	0	+	-
GR3-5	2	2	0	+	genel
GR3-6	0	2	0	+	-

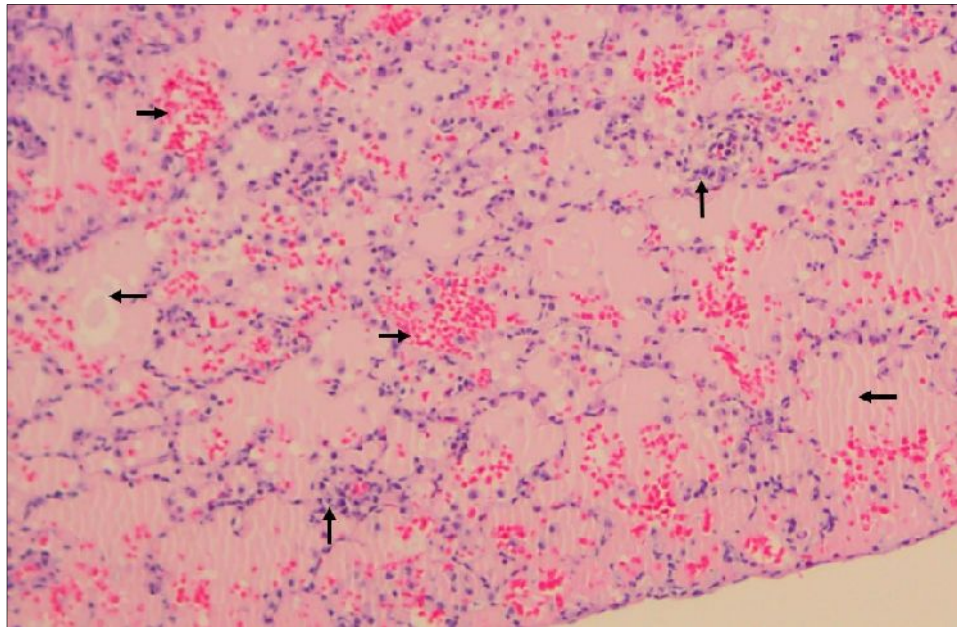
Açıklama; 0: patoloji yok, 1: tek tük, 2: aralıklı, 3: geni , -: yok, +: hafif, ++: orta, +++: iddetli.

Tablo 39. GR4'e ait olguların mikroskopik görünümüne ili kin detaylar.

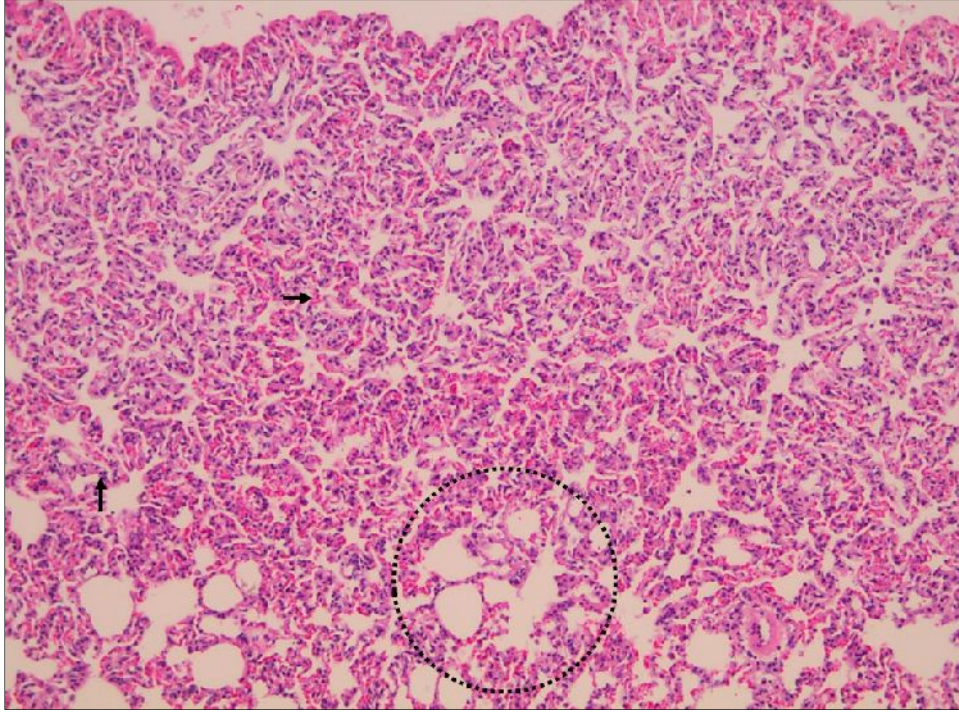
	Alveol ödemi	Alveol parçalanması	Alveol kanaması	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Atalektazi
GR4-1	0	2	0	+	genel
GR4-2	0	2	0	++	fokal
GR4-3	0	2	0	+	fokal
GR4-4	0	2	0	+	-
GR4-5	0	2	0	+	genel
GR4-6	0	1	0	+	fokal

Açıklama; 0: patoloji yok, 1: tek tük, 2: aralıklı, 3: geni , -: yok, +: hafif, ++: orta, +++: iddetli.

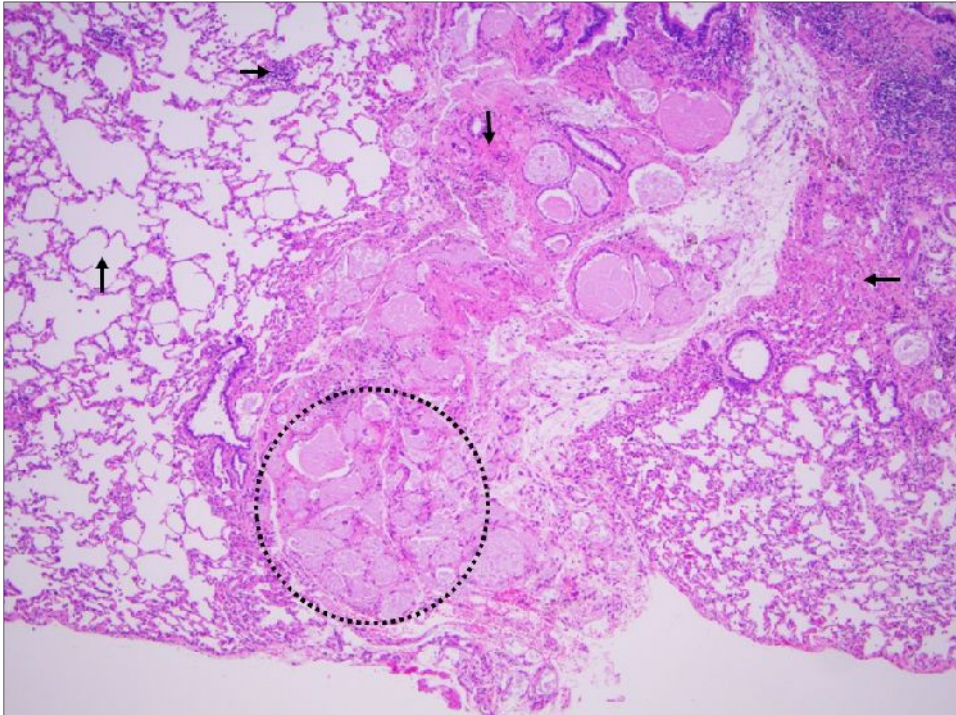
GR1, GR2, GR3 ve GR4'e ait mikroskopik görünlere ili kin örnekler ekil 12, 13, 14 ve 15'te verilmi tir.



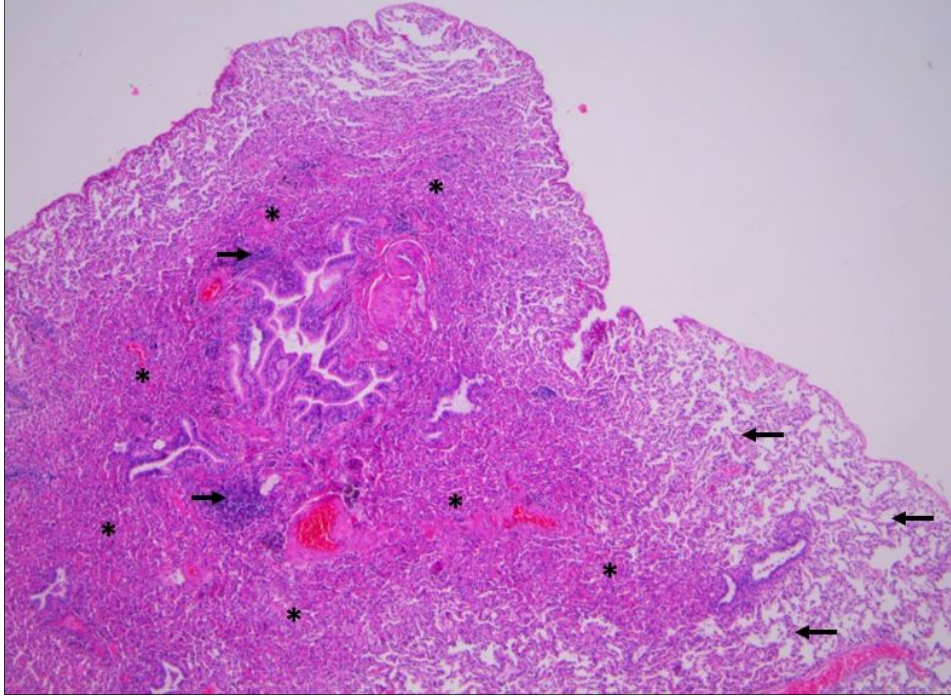
ekil 12. GR1-4'ün 120. dakikadaki sakrifikasyon sonrası hazırlanan akci er preparatının mikroskopik görüntüsü. Yaygın alveol ödemi (sola oklar), alveol kanaması (sa a oklar) ve iddetli mononükleer hücre infiltrasyonu (yukarı ok) görülmekte (H&E, X100).



ekil 13 . GR2-5'in KTT tedavisi sonrasındaki akci erine ait mikroskopik görüntü. Genel atalektazik görünüme ilave olarak, aralıklı alveol parçalanması (çember), tek tük alveol kanaması (sa a ok) ve orta derece mononükleer hücre infiltrasyonu (yukarı ok) görülmekte (H&E, x100).



ekil 14. GR3-2'nin KTT tedavisi sonrası akci erlerin ait mikroskopik görüntüde; aralıklı alveol ödemi (çember), tek tük alveol kanaması (a a 1 ok), hafif derece mononükleer hücre infiltrasyonu (sa ok), fokal atalektazik alan (sol ok) ve alveol parçalanması (yukarı ok) görülmekte (H&E, x40).



ekil 15. GR4-1'e KTT tedavisi sonrası akci gere ait mikroskopik görüntü. Hafif derece mononükleer hücre infiltrasyonu (sa oklar), genel atalektazik alan (asteriksler) ve alveol parçalanması (sola oklar) görülmekte (H&E, x40).

statistiksel olarak;

Alveol parçalanması ($p=0,041$) ve mononükleer hücre infiltrasyonu ($p=0,003$) için gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Alveol parçalanması yönünden anlamlı fark ($p=0,028$) GR1 ile GR4 arasındaydı. Mononükleer hücre infiltrasyonu için GR1 ile GR3 ($p=0,007$) ve GR1 ile GR4 ($p=0,007$) arasında anlamlı fark tespit edildi.

5. TARTI MA VE SONUÇ

Travmaya ba lı olu an ölümlerin büyük ço unlu u KTT nedenlidir (Kurt ve ark., 2016). Multiple travmalı hastaların yakla ık üçte birinde toraks travması görülür (Raghavendran ve ark., 2008; Yücel ve ark., 2008). Toraks travması ile birlikte görülen en yaygın patolojiler; kosta kırığı, pnömotoraks ve PK'dır (Raghavendran ve ark., 2008; Störmann ve ark., 2017). Travmanın şiddetine ba lı KTT bulguları farklılık gösterse de KTT sonucu olu an PK'ya ba lı akci er dokusunda ilerleyen endotel hasarı yüksek morbidite ve mortalite nedenidir (Raghavendran ve ark., 2008). PK sonrası görülen en önemli bulgu pnömoni ve ARDS'dir (Störmann ve ark., 2017). Toraks travması sonrası olu an PK'nın fizyopatolojik görünümüne yönelik çalı malar literatürde bulunsa da (Kurt ve ark., 2016; Störmann ve ark., 2017), sunulan bu çalı mada farklı olarak, KTT sonucu olu an PK'nın kan gazı, biyobelirteç ve SF analizleri ile histopatolojik muayene bulguları ele alındı.

nsanlarda toraks travması sonrası olu an ARDS ve ventilasyon/perfüzyon uyumsuzlu unu de erlendirmek için deneysel çalı malardan elde edilen veriler göz önüne alınmaktadır (Kurt ve ark., 2016; Topcu-Tarladacalisir ve ark., 2014). Ayrıca, KTT sonrası görülen fizyopatolojik de i iklikleri önlemek, hastaları etkin tedavi etmek ve yeni tedavi yöntemleri geli tirmek için deneysel çalı malara ihtiyaç duyulmaktadır (Yücel ve ark., 2008). Bu nedenle, KTT'nin zaman içinde fizyolojik parametrelerde meydana getirdi i de i iklikleri tespit etmek, PK tedavisinde ayrı ve birlikte kullanılan metilprednizolon ve N-asetilsistein'in etkinli ini de erlendirmek için sıçanlarda bu deneysel çalı ma planlandı.

Deneysel çalı malarda toraks duvarına uygulanan travma unilateral ya da bilateral (sa ve sol hemitoraks) yapılmaktadır (Topcu-Tarladacalisir ve ark., 2014). Sağ toraks travmasında nadiren kalbin travmatik lezyonlarıyla kar ıla ılır. Bu yüzden deneysel PK çalı malarında travma yapacak nesne sağ toraks bölgesine uygulanır (Yücel ve ark., 2008). Sunulan çalı mada sıçanların sağ toraks duvarına KTT uygulanarak PK olu turuldu. Travma sonrası vagal yanıtı ba lı olarak bradikardi,

ta ikardi, hipotansiyon ve apne olur. KTT sonrası SpO₂ seviyesinde ani düme ile ventilasyon ve perfüzyon yetmezliği en yaygın görülen bulgulardır (Topcu-Tarladacalisir ve ark., 2014; Yücel ve ark., 2008). PK'ya bağlı hipoksemi, hiperkarbi, solunum sayısında artışı ve pulmoner hacim yetersizliğine bağlı farklı fizyopatolojik bulgular olur (Raghavendran ve ark., 2008). Daha önce rapor edildiği gibi (Yücel ve ark., 2008), bu çalışmada da, KTT sonrası 120. dakikaya kadar 15'er dakika aralıklarla vital parametreler takip edildi. Özellikle grupların klinik muayene bulgularında (nabız ve solunum frekansları ile vücut sıcaklığı) bireysel farklılıklar görülse de KTT sonrası tüm gruplardaki sıçanların SpO₂ değerleri KTT sonrası 120. dakikaya kadar genelde referans değerinin altında seyretti. Kan gazı parametreleri içerisinde pH ve pO₂ değerlerinde düme ve pCO₂ değerlerinde de artış görüldü.

Toraks travması sonrası ARDS'li hastalarda kortikosteroid kullanımının akciğer seviyesini iyileştirdiği ve travmaya bağlı oluşabilecek mortaliteyi azalttığı bilinir. Perakut ya da akut akciğer hasarlı olgularda SF düzensizliğini tedavi etmek için yüksek doz kortikosteroid kullanılarak alveollerde doymu fosfatidilkolin miktarı artırılmaktadır. Dekametazon tedavisi, bronkoalveoler bölükta inflamatuvar hücrelerin toplanmasını azaltmaktadır. Metilprednizolon, pulmoner vasküler geçirgenliği azaltmakta ancak akciğer dokusunda travmaya bağlı oluşan nötrofil göçünü önleyememektedir. Travma sonrası kullanılacak kortikosteroide dozu, alım sıklığı, uygulama şekli ve zamanı ile kortikosteroidin tipi KTT sonrası etkin tedavi planlaması açısından önemlidir (Chen ve ark., 2003). Sunulan çalışmada, KTT sonrası günde 1 kez olarak GR2'de tek başına ve GR4'te N-asetilsistein ile birlikte metilprednizolon tedavisi uygulandı. N-asetilsistein antioksidandır ve sitokin ekspresyonunu önleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Ayrıca akciğer hasarında alveol epitel hücrelerinin apoptozisini de önler. Ancak N-asetilsistein'in akciğer tip II pnömositleri üzerine etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışmada bulunmaktadır (Müller ve ark., 2001; Topcu-Tarladacalisir ve ark., 2014). Sunulan çalışmada, tedavi gruplarındaki sıçanların tedavi sonrası pH, pCO₂ ve HCO₃ değerlerinin referans aralığında olmadığı ancak pO₂ değerinin tüm gruplarda normal referans aralığında olduğu belirlendi. Bu durum tedavi grupları arasında istatistiksel olarak incelendiğinde, sadece pCO₂ değerinde anlamlıydı ($p=0,017$).

Toraks travması sonrası alveol kapiller permeabilite artar ve travmaya karşı inflamatuvar cevap olur (Störmann ve ark., 2017). Lokal ya da sistemik inflamatuvar cevap olumunda travmanın şiddeti, akciğerdeki hasarın büyüklüğü ve ARDS'nin klinik varlığı önemlidir (Kurt ve ark., 2016). Ayrıca travma sonrası akut dönemde koagülasyon anormallikleri görülür. KTT sonrası ARDS'li hastalarda tanısal duyarlılığı yüksek, cevap alınabilen, kolaylıkla ölçülebilen ve travma-analiz aralığı geni biyobelirteçlerin ele alınması gerekir. Ancak hangi biyobelirteç(ler)in ele alınması gerektiği tam bilinmediği için travmalı hastalarda yapılan laboratuvar analizlerde ne kadar fazla sitokin ele alınırsa o kadar fazla detay bilgi elde edilmiş olur (Störmann ve ark., 2017). Bu literatür verileri temelinde, sunulan çalışmada, biyobelirteç olarak IL-6, IL-8, D-Dimer ve VEGF ele alındı. Bu biyobelirteçlerin kan plazmalarındaki düzeyleri KTT öncesi, KTT sonrası 120. dakika ve KTT'nin farklı ilaçlarla tedavisi sonrası 8. günde karşılaştırılarak değerlendirildi.

Akciğer hastalıklarında ve toraks travması sonucu oluşan PK'lı olgularda proinflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeyi yükselmektedir. Bu nedenle sistemik inflamatuvar cevaba başlı olarak hasarlı akciğer dokusuna mononükleer hücre infiltrasyonu olmaktadır. IL-6 ve diğer sitokinlerin hasarlı akciğer dokusunda artması nedeniyle akciğer dokusunun iyileşmesi de önlenir (Kurt ve ark., 2016). Travma sonrası ARDS'li hastaların plazma ve BAL sıvılarında (Niesler ve ark., 2014; Störmann ve ark., 2017) ve multiple organ yetmezliği olan hastaların kan plazmalarında IL-6 düzeyinin yükseldiği bildirilir (Störmann ve ark., 2017). İnflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu önlemede kortikosteroidlerin etkili olduğu belirtilir (Sone ve ark., 2016). Sunulan çalışmadaki tüm gruplarda KTT sonrası 120. dakikada IL-6 düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi. Metilprednizolon ile birlikte Nasetilsistein tedavisinin (GR4) IL-6 seviyesinde düşme meydana getirdiği görüldü. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$).

Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-8, oksidatif stres mediatörlerinde artışa neden olmakta ve lokal travma durumlarında inflamatuvar hücrelerin bölgeye toplanmasında anahtar rol oynamaktadır (Qian ve ark., 2011). IL-8 de diğer sitokinler gibi ARDS'li hastaların plazma ve BAL sıvılarında yükselmektedir. Bu nedenle travma sonrası ARDS'den üphelenilen hastalarda IL-8 düzeyinde artış olabileceği düşünülmelidir (Qian ve ark., 2011; Störmann ve ark., 2017). Bir biyobelirteç olarak

IL-8 seviyesinde görülen travma sonrasındaki de i ikli in prognostik açıdan önemli olup olmadığı tartışılmalıdır (Qian ve ark., 2011). Sunulan çalışmadaki tüm gruplarda plazma IL-8' de erlerinde KTT sonrası 120. dakikada anlamlı bir yükseklik görülmedi. Tedavi uygulanan gruplarda, tedavi sonrası IL-8 de erleri yüksek olarak saptandı. Bu durum grupların genel kar ıla tırmasında istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,037$).

Travmadan hemen sonra ölçülen serum D-Dimer düzeyinin hastaların yaralanma iddeti skorları ile ili kili oldu unu görülerek D-Dimer'in biyobelirteç olabilece i dü ünülmü tür. Hastaların D-Dimer düzeylerini de erlendirirken fiziki muayene bulgularının göz önüne alınması gerekir. KTT sonucu olu an endotel hasarı pıhtıla mayı tetiklemekte, fibrinolizi arttırmakta ve serum D-Dimer düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (Nakama, Yamamoto, Izawa, Tanimura, & Mato 2021). D-Dimer düzeyi, iddetli travma sonrası pik yaptı ı için venöz trombozdan üphelenilen hastalarda iyi bir biyobelirteç olabilir (Iyama, Inokuma, Sato, Yamano, Tajima, Hirao, & Tasaki 2019). Glukokortikoidlerin yüksek dozda kullanımı venöz tromboembolizm ve kardiyovasküler patolojilerin görünürlü ü açısından önemlidir (Van Zaane, Nur, Squizzato, Gerdes, Büller, Dekkers, & Brandjes 2010). Sunulan çalışmadaki grupların D-Dimer düzeyleri incelendi inde, tedavi sonrası metilprednizolon kullanılan GR2 ve GR4'te D-Dimer düzeylerinde yükseklik görüldü. D-Dimer'in ölçüm zamanları yönünden yapılan istatistiksel analizde, tedavi sonrasında GR2 (metilprednizolon) ve GR3 (N-asetilsistein) arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,015$).

PK'lı hastalarda ARDS olu umundaki patofizyolojik olaylar tam belinmese de ARDS görülen birçok akci er hastalı ında biyobelirteç olarak VEGF ele alınmaktadır. Travma sonrası endotel ve epitel hasarın yayılımına ba lı olarak kılcal damarlarda koagülasyon i levi tetiklenir (Qian ve ark., 2011; Störmann ve ark., 2017). PK'lı olgularda alveol tip II hücreleri ve alveol makrofajları dahil birçok hücreden VEGF salgılanır (Störmann ve ark., 2017). Çalışmadaki tüm gruplarda KTT sonrası 120. dakikada plazma VEGF düzeylerinde artı görüldü. Ancak tedavi sonrası sadece N-asetilsistein kullanılan GR3'te VEGF seviyesi yüksek olarak belirlendi.

SF, alveol yüzeyini örter, hava-alveol ara yüzeydeki yüzey gerilimini azaltarak küçük alveollerin kollapsını ve büyük alveollerin ise geni lemesini önler. Çe itli

akci er hastalıklarında serum SF-A düzeyinin arttı ı görülmü bunun nedeni olarak alveoller ile damarların hasarlı bazal membranları tarafından dola ıma ve alveol bo lu una SF-A'nın sızması oldu u dü ünülmü tür (Kurt ve ark., 2016; Sone ve ark. 2013; Sone ve ark., 2016). SF, alveollerde gaz de i imini kolayla tırdı ı için SF olmadı ya da travma sonrası SF'nin azaldı ı hastalarda ARDS görülmektedir. SF-A ve SF-D, özellikle üst solunum yollarının konak savunmasını sürdürmek için infeksiyöz ajanlara kar ı akut faz reaktanı olarak salınır. SF-B ve SF-C'nin akci er dokusunda koruyucu etkisi oldu u bildirilir (Kurt ve ark., 2016). KTT sonrası olu an SF yetmezli ini de erlendirmek için BAL sıvısından SF analizleri yapılmaktadır (Raghavendran ve ark., 2008). Sunulan çalı mada, KTT sonrası SF tiplerinin alveollerdeki miktarını ölçmek ve KTT olgularında tedavinin etkinli ini de erlendirmek için spesifik Elisa kitleri kullanılarak gruplardaki sıçanların BAL sıvılarındaki SF-A, SF-B, SF-C ve SF-D düzeyleri belirlendi. PK sonrası tek doz metilprednizolon uygulamanın alveollerdeki SF miktarını arttırmadı ı, en az 3 doz kortikosteroid uygulanması sonrasında alveollerdeki SF miktarının arttı ı bildirilir (Chen ve ark., 2003). Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri olan N-asetilsistein ile tedavi edilmi KTT'li sıçanlarda alveol epitelinin apopitozisinin azaldı ı ve SF'nin arttı ı bildirilir (Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014). nsanlarda PK sonrası 6. saatte SF-D ve IL-6 seviyelerinde yükselme oldu u, travma sonrası 24. saatte ve 7. günde SF-D ve IL-6 düzeyinin yüksek kaldı ı bildirilir (Kurt ve ark., 2016). Sıçanlarda yapılan bir çalı mada, PK sonrası 48 ve 72. saatlerde SF yetmezli ini görüldü ü ifade edilir (Raghavendran ve ark., 2008). Sunulan çalı mada, uygulanan tedavi sonuçlarına göre GR1'de KTT sonrası 120. dakika yüksek olan SF-A de eri, metilprednizolon kullanılan gruplarda (GR2 ve GR4) daha dü üktü. SF-D de eri N-asetilsistein kullanılan GR3'te GR1'e göre daha dü ük olarak belirlendi. SF-B, tüm tedavi gruplarında yüksek iken, SF-C de eri tedavi gruplarında daima dü ük olarak tespit edildi. Bu durum istatistik olarak sadece SF-C'de anlamlı fark olarak saptandı ($p=0,039$).

Toraks travması sonucu akci er dokusunda do rudan hasar meydana gelir. Hasarlı akci er dokusunun histopatolojik incelemesinde travma iddetine ba lı farklı bulgular elde edilir (Störmann ve ark., 2017; Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014). KTT sonrası akci er laserasyonu, hematoma ve damar yırtılmasına ba lı aktif kanama

görülebilmektedir. PK'lı olgularda en sık görülen mortal patolojiler akci er laserasyonu ve hemotorakstır (Yücel ve ark., 2008). PK, akci er dokusunun sıvı miktarında artma, bron ve bron iyollerde kan ve ödem sıvısı birikimi ve akci er dokusunda konsolidasyon ve atalektazi meydana getirir (Kurt ve ark., 2016; Störmann ve ark., 2017). nflamatuvar cevabın derecesine göre akci er dokusunun hasarlı kısmında mononükleer hücre infiltrasyonu belirlenir (Störmann ve ark., 2017). Sunulan çalı mada, KTT'nin yaptığı ı travmatik patolojiler nedeniyle GR1'de 2, GR2'de 5, GR3'te 3 ve GR4'te 3 adet olmak üzere toplam 13 adet sıçanda ölüm görüldü. Sıçanların nekropsilerinde hava yollarında kanama, hemotoraks, toraks duvarında ekimoz, PK, pulmoner arter rüptürü, akci er amfizemi, hematoma ve akci er lop rüptürü gibi patolojiler tespit edildi.

PK'lı olgularda akci er dokusunda görünen belirli bir hasar olmasa da alveol ve intersitisyel dokularda patolojiler ile kar ıla ılır. PK'nın tipik bulguları; alveol ve kan damarlarının yırtılması, atelektazi, alveol içinde ve interstisyel bölgede ödem ve kanama ile birlikte mononükleer hücre infiltrasyonudur (Kurt ve ark., 2016; Sone ve ark. 2013; Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014). PK'lı hastalarda özellikle bronkoalveoler ve interstisyel patolojilerin olabilece i akla getirilmelidir (Sone ve ark. 2013). Bu literatür bilgileri temelinde, sunulan çalı mada, histopatolojik olarak alveol ödemi, alveol parçalanması, alveol kanaması, mononükleer hücre infiltrasyonu ve atalektazi bulguları ele alındı. Kontrol grubu olan GR1'deki histopatolojik bulgular tedavi gruplarına göre daha iddetliydi. Metilprednizolon kullanımı akci erlerde histolojik iyile meyi arttırmakta, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu geriletmektedir (Chen ve ark., 2003). N-asetilsistein'in travma sonrası erken dönemde kullanımı alveol yırtılması, alveol ödemi ve alveol kanaması gibi patolojilerin tedavisinde yararlı olmaktadır (Topcu-Tarlacalisir ve ark., 2014). Çalı madaki tedavi gruplarının histopatolojik bulguları dikkate alındı nda, GR1'de tespit edilmi olan patolojik bulguların düzelme e iliminde oldu u görüldü. statistiksel olarak histopatolojik bulgular gruplar arası kar ıla tırıldı nda alveol parçalanması yönünden GR1 ile GR4 arasında ($p=0,028$) ve mononükleer hücre infiltrasyonu yönünden GR1 ile GR3 ($p=0,007$) ve GR1 ile GR4 ($p=0,007$) arasında anlamlı fark tespit edildi.

Sunulan çalı manın bulguları de erlendirildi inde kar ıla ılan kısıtlanmalar a a ıdaki gibidir.

- Bu tez çalı masında sunulan bazı parametrelerin de erlendirilmesinde grupların n sayılarının yeterli olmadığı dü ünülebilir. Ancak, grupların n sayıları etik açıdan hayvan sarfını en azda tutmak için benzer deneysel çalı malar ı ı nda istatistiksel uygunluk testi yapılarak belirlenmiştir.
- SF tiplerinin de erlendirilmesinde BAL sıvısında bulunan SF miktarı ile birlikte kan plazma SF miktarı da analiz edilmelidir. Fakat çalı ma, proje bütçesi sınırlı olduğu için SF tipleri sadece BAL sıvısında analiz edilebilmiştir.
- Farklı çalı malarda alınan kan, vd. örneklerin numune alım zaman aralıkları az veya çok farklılık göstermektedir. Zaman, emek ve finans olanakları çerçevesinde numune alım aralıkları KTT öncesi, KTT sonrası 120. dakika ve KTT'nin tedavisi sonrasındaki gün olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu tez çalı masının bulguları a a ıdaki gibi özetlenebilir:

- Deneysel olarak sıçanlarda sağ toraks bölgesi üzerine a ırlık dü ürülerek PK olu turulabilir.
- KTT sonrası PK olu umunu klinik olarak de erlendirmede sıçanların SpO₂ bulguları en gerçekçi bilgiyi sunmaktadır.
- Kan gazı parametreleri PK'nın tanısı ve uygulanan tedavinin etkinli inin de erlendirmesinde önemli bulgular sunmaktadır.
- KTT olu umu sonrası akut dönemde IL-6 düzeyinde yükselme meydana gelmesine rağmen PK olgularında metilprednizolon ve N-asetilsistein tedavisinin etkinli inin de erlendirilmesinde IL-6 tek ba ına yeterli bulunmamıştır.
- Çalı mada elde edilen IL-8 düzeyi de, KTT olu umu sonrası anlık olarak yüksek saptanmadığı için PK'nın tanısına yönelik biyobelirteç olarak sadece IL-8'i de erlendirmek yanıltıcı olabilir.
- D-Dimer seviyesinin kandaki düzeyini belirleyerek PK'lı olguların metilprednizolon kullanımı ile etkin tedavi edilebilece i sonucunu çıkarmak erken bir de erlendirme olur.
- VEGF, akut PK de erlendirilmesinde kullanılması yararlı bir biyobelirteçtir ancak PK tedavisinde N-asetilsistein tek ba ına kullanılıyorsa biyobelirteç olarak VEGF düzeyinin anlamı olabilece i dü ünülmemelidir.
- SF-A düzeyinin KTT sonrası PK'lı olgularda yükselmesi önemli olabilir, dikkate alınması önerilir.

- PK'lı olguların tedavisinde tek başına uygulanan metilprednizolon SF-A de erinde, N-asetilsisteinin ise SF-D de erini azaltıyor gözükmektedir.
- Çalı mada KTT'de uygulanan tüm tedavi yöntemleri sonrasında SF-B düzeyinde yükselme, SF-C düzeyinde ise azalma oldu u saptanmaktadır.
- Farklı mikroskopik parametreler ele alınarak histopatolojik incelemelerin detaylandırılması KTT'nin olu umu ve KTT'de uygulanan tedavi etkinli inin de erlendirilmesinde önemli bilgiler sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Acencio, M.M.P., Vargas, F.S., Marchi, E., Carnevale, G.G., Teixeira, L.R., Antonangelo, L., & Broaddus, V.C. (2007) Pleural mesothelial cells mediate inflammatory and profibrotic responses in talc-induced pleurodesis. *Lung*, 185(6), 343-348. doi: 10.1007/s00408-007-9041-y.
- Bhatia, R.K., Pallister, I., Dent, C., Jones, S.A., & Topley, N. (2005) Enhanced neutrophil migratory activity following major blunt trauma. *Injury*, 36(8), 956-62. doi: 10.1016/j.injury.2005.03.009.
- Camcıo lu, Y., & Deniz, G. (2007) Temel immünoloji. stanbul: stanbul Tıp Kitabevi.
- Chen, C.M., Wang, L.F., Su, B., & Hsu, H.H. (2003) Methylprednisolone effects on oxygenation and histology in a rat model acute lung injury. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 16(4), 215-220. doi: 10.1016/S1094-5539(03)00027-0.
- Ganie, F.A., Lone, H., Lone, G.N., Wani, M.L., Singh, S., Dar, A.M., Wani, N., Wani, S.N., & Nazeer, N. (2013) Lung contusion: A clinico-pathological entity with unpredictable clinical course. *Bulletin of Emergency and Trauma*, 1(1), 7-16.
- Gönül, R., Koenhems, L., Or, M.E., Uysal, A., Sönmez, K., Gürel, A., Ba cıgil, A.F., Özgür, N.Y., Yardibi, H., & Altunatmaz, K. (2010) Biochemical and cytological analysis of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and effects on arterial blood gases in dogs with lower respiratory airway disease. *Revue de Medicine Veterinaire*, 161(5), 233-238.
- Iyama, K., Inokuma, T., Sato, S., Yamano, S., Tajima, G., Hirao, T., & Tasaki, O. (2018). Novel screening criteria for post-traumatic venous thromboembolism by using D-dimer. *Acute Medicine & Surgery*, 6(1), 40-48. doi: 10.1002/ams2.375.
- Johna, S., O'Callaghan, T., Cemaj, S., & Catalano, R. (2002) Effect of tissue injury on D-Dimer levels: a prospective study in trauma patients. *Medical Science Monitor*, 8(1), CR5-8.
- Köylü, H. (2014) Klinik anlatımlı tıbbi fizyoloji. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Kurdak, S., & Co kun, F. (2019) Normal akci erin yapı ve fonksiyonu. *Gö üs hastalıkları içinde (s.A1-A24)*. stanbul: Kare Yayıncılık.
- Kurt, A., Turut, H., Acipayam, A., Kirbas, A., Yuce, S., Cure, M.C., & Cure, E. (2016) Investigation of surfactant protein-D and interleukin-6 levels in patients with blunt chest trauma with multiple rib fractures and pulmonary contusions: a cross-sectional study in Black Sea Region of Turkey. *British Medical Journal Open*, 6(10), e011797. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011797.
- Müller, B., Oske, M., Hochscheid, R., Seifart, C., Barth, P.J., Garn, H., & Wichhert, P.V. (2001) Effect of N-acetylcysteine treatment on NO₂-impaired type II pneumocyte surfactant metabolism. *European Journal of Clinical Investigation*, 31(2), 179-188. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00776.x.
- Nakama, R., Yamamoto, R., Izawa, Y., Tanimura, K., & Mato, T. (2021) Serum D-dimer

- level as a biomarker for identifying patients with isolated injury to prevent unnecessary whole-body computed tomography in blunt trauma care. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 29(1), 12. doi: 10.1186/s13049-020-00815-9.
- Niesler, U., Palmer, A., Fröba, J.S., Braumüller, S.T., Zhou, S., Gebhard, F., Knöferl, M.W., & Seitz, D.H. (2014) Role of alveolar macrophages in the regulation of local and systemic inflammation after lung contusion. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76(2), 386-393. doi: 10.1097/TA.0b013e3182aaa499.
- Qian, J.K., Lu, S.Q., Zhao, Y.M., & Lu, J.H. (2011) Expression patterns of plasma von Willebrand factor and serum interleukin-8 in patients with early-stage severe pulmonary contusion. *World Journal of Emergency Medicine*, 2(2), 122-126.
- Raghavendran, K., Davidson, B.A., Knight, P.R., Wang, Z., Helinski, J., Chess, P.R., & Notter, R.H. (2008) Surfactant dysfunction in lung contusion with and without superimposed gastric aspiration in a rat model. *Shock*, 30(5), 508-517. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181673fc5.
- Raghavendran, K., Notter, R.H., Davidson, B.A., Helinski, J.D., Kunkel, S.L., & Knight, P.R. (2009) Lung Contusion: Inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. *Shock*, 32(2), 122-130. doi: 10.1097/SHK.0b013e31819c385c.
- Riva, N., Vella, K., Hickey, K., Bertu, L., Zammit, D., Spiteri, S., Kitchen, S., Makris, M., Ageno, W., & Gatt, A. (2018) Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D-dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P-selectin. *Journal of Clinical Pathology*, 71(11), 1015-1022. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205293.
- Sehlmeyer, K., Ruwisch, J., Roldan, N., & Lopez-Rodriguez, E. (2020) Alveolar dynamics and beyond - the importance of surfactant protein C and cholesterol in lung homeostasis and fibrosis. *Frontiers in Physiology*, 11, 386. doi: 10.3389/fphys.2020.00386.
- Shorr, R.M., Crittenden, M., Indeck, M., Hartunian, S.L., & Rodriguez, A (1987) Blunt thoracic trauma. Analysis of 515 patients. *Annals of Surgery*, 206(2), 200-205. doi: 10.1097/00000658-198708000-00013.
- Sone, K., Akiyoshi, H., Shimizu, J., Cao, Z., Li, Y., Tanaka, T., Hayashi, A., Sugii, S., & Ohashi, F. (2013) Surfactant protein-A concentration in sera from dogs with pulmonary parenchymal diseases. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 75(6), 685-691. doi: 10.1292/jvms.12-0255.
- Sone, K., Akiyoshi, H., Hayashi, A., & Ohashi, F. (2016) Evaluation of serum surfactant protein-A with exacerbation in canine eosinophilic pneumonia. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78(1), 143-146. doi: 10.1292/jvms.14-0643.
- Störmann, P., Lustenberger, T., Relja, B., Marzi, I., & Wutzler, S. (2017) Role of biomarkers in acute traumatic lung injury. *Injury*, 48(11), 2400-2406. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.041.
- Tafel, O., Latzin, T., Paul, K., Winter, T., Woischnik, M., & Griese M. (2008) Surfactant proteins SP-B and SP-C and their precursors in bronchoalveolar lavages from children with acute and chronic inflammatory airway disease. *BMC Pulmonary Medicine*, 8, 6. doi: 10.1186/1471-2466-8-6.
- Todd, D.A., Marsh, J.M., George, A., Henderson, N.G., Barr, H., Sebastian, S., Clark,

- G.T., Koster, G., Clark, H.W., & Postle, A.D. (2010) Surfactant phospholipids, surfactant proteins, and inflammatory markers during acute lung injury in children. *Pediatric Critical Care Medicine*, 11(1), 82-91. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181ae5a4c.
- Topcu-Tarladacalisir, Y., Tarladacalisir, T., Sapmaz-Metin, M., Karamustafaoglu, A., Uz, Y.H., Akpolat, M., Cerkezkayabekir, A., & Turan, F.N. (2014) N-Acetylcysteine counteracts oxidative stress and protects alveolar epithelial cells from lung contusion-induced apoptosis in rats with blunt chest trauma. *Journal of Molecular Histology*, 45(4), 463-471. doi: 10.1007/s10735-014-9563-6.
- Tsangaris, I., Galiatsou, E., Kostanti, E., & Nakos, G. (2007) The effect of exogenous surfactant in patients with lung contusions and acute lung injury. *Intensive Care Medicine*, 33(5), 851-855. doi: 10.1007/s00134-007-0597-z.
- Van Zaane, B., Nur, E., Squizzato, A., Gerdes, V.E.A., Büller, H.R., Dekkers, O.M., & Brandjes, D.P.M. (2010) Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(11), 2483-2493. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x.
- Wutzler, S., Lehnert, T., Laurer, H., Lehnert, M., Becker, M., Henrich, D., Vogl, T., & Marzi, I. (2011) Circulating levels of clara cell protein 16 but not surfactant protein D identify and quantify lung damage in patients with multiple injuries. *The Journal of Trauma*, 71(2), E31-E36. doi: 10.1097/TA.0b013e3181f6f0b4.
- Yıldırım, N. (2017) Solunum sisteminin klinik fizyolojisi. *Toraks Cerrahisi Bülteni*, 10, 1-8.
- Yücel, O., Genç, O., Özcan, A., Çaylak, H., Gözübüyük, A., Gürkök, S., Kavaklı, K., & Dakak, M. (2008) The blunt thoracic trauma model on rat lungs: an experimental study. *Gülhane Tıp Dergisi*, 50, 249-252.

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

SİMGELER

\pm	: Artı-eksi birimi
$>$: Büyüktür
$<$: Küçüktür
$^{\circ}$: Derece
%	: Yüzde birimi
®	: Tescilli birimi
C	: Santigrat
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
Cl ⁻	: Klor
cm	: Santrimetre
dk.	: Dakika
g	: Gram
H ⁺	: Hidrojen
HCO ₃	: Bikarbonat
im.	: intramuskuler
ip.	: intraperitoneal
jul	: birimi
K ⁺	: Potasyum
kg	: Kilogram
kPa	: Kilopaskal
L	: Litre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
Na ⁺	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
ng	: Nanogram
no	: Numara
p	: P birimi
pg	: Pikogram
pCO ₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
pH	: Potansiyel hidrojen
pO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
s	: Saniye
SpO ₂	: Oksijen saturasyonu
xg	: Çarpı birimi

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi
Alv M	: Alveol makrofajı
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendromu

Ark.	: Arkada ları
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
Bas	: Basofil
BBA	: Biyobelirteç analizi
CFT	: Kapillar dolum süresi
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
Eos	: Eozinofil
GR1	: Grup 1
GR2	: Grup 2
GR3	: Grup 3
GR4	: Grup 4
H&E	: Hematoksilen eozin
Hct	: Hematokrit
Hem	: Hematolojik analiz
Hgb	: Hemogloblin
HP	: Histopatolojik muayene
IL	: nterlökin
KG	: Kan gazı analizi
KTT	: Künt toraks travması
Lym	: Lenfosit
Mon	: Monosit
Neu	: Nötrofil
Ort	: Ortalama
P	: Pulzasyon
PK	: Pulmoner kontüzyon
PLT	: Trombosit
PMN	: Polimorf nükleer hücre
R	: Respirasyon
RBC	: Eritrosit
Rönt	: Röntgen muayenesi
S	: Sa
SF	: Sürfaktan
Std	: Standart sapma
T	: Beden ısısı
TLR	: Toll benzeri reseptör
WBC	: Total lökosit
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü

8. EKLER

EK 1.

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/ 20
Konu: Araştırma Projeniz

28.01.2020

Sayın Prof. Dr. Fadıl ÖZYENER

Yürütücüsü olduğunuz “*Kümt Toraks Travmasında Metilprednizolon ve N-asetilsistein’in Etkinliğinin Araştırılması*” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 28.01.2020 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY
HADYEK Başkanı

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görüle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Kımt Toraks Travmasında Metilprednizolon ve N-acetilsistein'in Etkinliğinin Araştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ	Prof. Dr. Fadil ÖZYENER
	KURUMU	BUÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dokt. Öğr. Hakan SALCI
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Hakan SALCI'nın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.03.2020 – 01.03.2022
KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	24 Adet Erkek – Dişi Sıçan	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	09.01.2020

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020 - 02 / 04	Tarih : 28.01.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi. 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GOKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Murat YALÇIN Üye	Veteriner-Fizyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Doç. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye İşıl SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

9. TE EKKÜR

Her zaman oldu u gibi bugünlere gelmemde emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen anne ve babama olan minnettarlı ımı belirterek;

Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda ilk danışmanım olan Emekli Ö retim Üyesi Sayın Hocam Prof.Dr. Kasım ÖZLÜK'e ve u an ki danışmanım olan Sayın Hocam Prof.Dr. Fadıl ÖZYENER'e, çalı mamın histopatolojik bulgularında yardımcı olan Doç.Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIO LU'na, istatistik analizlerde destek veren Doç.Dr. Güven ÖZKAYA'ya, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda ders alma ve tez a amalarında emeklerini esirgememi tüm Ö retim Üyeleri ile akademik ve idari personele, tezimin çalı ma kısmında bana yardımcı olan kendi asistanlarıma, yo un tez çalı ma temposu içerisinde bana katlanan e im Sinem'e ve tezimi çalı ırken üzümlere de olsa beraber geçirmem gereken zamanlarından aldığım o lum Taha ve kızım Zeynep'e çok te ekkür ederim.

Bu Doktora Tezi sizlerin eseridir.

10. ÖZGEÇM

İlk, orta, lise ve üniversite eğitimimi Bursa'da, üniversite eğitimimi Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde tamamladım. Vatani görevimi Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde (GATA) Yedek Subay olarak yaptım. Akademik olarak, Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda Dr., Yard.Doç.Dr., Doç. ve Prof.Dr. ünvanlarımı aldım. Halen Prof.Dr. ünvanı ile aynı Anabilim Dalı'nda Öğretim Üyesi olarak akademik yaşıma devam etmekteyim. Evli ve 2 çocuk babasıyım.