



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AURAPTEN'İN AKUT RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU SONRASI GELİŞEN
KARDİYAK DİSFONKSİYONDAKİ ETKİLERİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

Dr. Furkan DİNÇER
UZMANLIK TEZİ

Ocak 2024
BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AURAPTEN'İN AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU SONRASI GELİŞEN
KARDİYAK DİSFONKSİYONDAKİ ETKİLERİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

Dr. Furkan DİNÇER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Ocak 2024

BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı : Furkan DİNÇER

Anabilim Dalı/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Başlığı : Aurapten'in Akut Respiratuvar Distres Sendromu Sonrası
Gelişen Kardiyak Disfonksiyondaki Etkileri: Deneysel Bir
Çalışma

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Tez Savunma Tarihi : 08/01/2024

Bu tez 08/01/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/ oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ (Danışman)

Üye Doç. Dr. Semih BOLU

DEKANLIK ONAYI

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

BAİBÜ TIP FAKÜLTESİ DEKANI

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Aurapten’in Akut Respiratuvar Distres Sendromu Sonrası Gelişen Kardiyak Disfonksiyondaki Etkileri: Deneysel Bir alıŐma” baŐlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, baŐkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya baŐka bir üniversitede bir tez çalıŐması olarak sunulmadığını beyan ederim.

08 Ocak 2024

Dr. Furkan DİNÇER

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ'a,

Klinik deneyim, bilgi ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım eğitim – öğretim sorumlularım değerli hocalarım Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR, Prof. Dr. Mustafa DİLEK, Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY, Doç. Dr. Semih BOLU ve Dr. Öğr. Üyesi Meyri Arzu YOLDAŞ'a, Doç. Dr. Fatma HANCI, Dr. Ayşegül DANIŞ ve Dr. Sinan TAŞ'a

Tez sürecimde laboratuvar değerlendirmeleri aşamasından özverili çalışmasıyla yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Doç. Dr. Erkan KILINÇ'a,

Tez çalışmamın histopatolojik aşamalarının gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Selma ERDOĞAN DÜZCÜ'ye,

Uzmanlık sürecinde çalışma ortamını keyifli hale getiren, sevinçlerimizi ve dertlerimizi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşirelerimiz ve personellerimize,

Her zaman ve her konuda en büyük destekçilerim olan, varlıklarıyla güç veren sevgili babam Yahya DİNÇER, sevgili annem Emine DİNÇER, kardeşlerim Melike, Merve ve Senanur'a,

Hayat arkadaşım Zülal DİNÇER ve tabiki sadece var oluşuyla bile içime huzur veren, hayatıma anlam katan kızım Beren'e teşekkür ederim.

ÖZET

Dr.Furkan DİNÇER, Aurapten'in Akut Respiratuvar Distres Sendromu Sonrası Gelişen Kardiyak Disfonksiyondaki Etkileri: DeneySEL Bir Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2024

Amaç: Çocuk yoğun bakım ünitelerine yatışların en önemli nedenlerinden birisi olan ARDS tablolarında pro-inflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin ve oksidan/anti-oksidan dengesizlikleri gelişmektedir, bu dengesizlikler ve oluşan hipoksemi vücutta değişik organları etkileyebilmektedir. ARDS sırasında gelişen kardiyak disfonksiyon mortalite oranlarını arttırması açısından önemlidir. Auraptene bir kumarin türevidir, yapılan çalışmalar aureptenin çok değişik etkileri olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmadaki amacımız, antioksidan, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri olan auraptenin akut akciğer hasarına bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağını test etmektir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 40 adet erkek Wistar cinsi rat 5 gruba bölündü. Akut akciğer hasarı intratrakeal LPS ile oluşturuldu. Serumdan alınan örneklerde TNF- α , IL-10, TAS, TnT ve N-terminal-proBNP seviyeleri çalışıldı. Akciğer ve kalpten alınan örnekler hematoksil-eozin boyası ile boyanarak incelendi.

Bulgular: LPS+dexametazon ve LPS+Aurepten gruplarındaki TNF- α değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 40.5 ± 13.8 vs. 87.9 ± 24.6 pg/ml, $p < 0.001$) ve 57.6 ± 17.6 vs. 87.9 ± 24.6 pg/ml, $p = 0.007$). Yine LPS+dexametazon ve LPS+Aurepten gruplarındaki IL-10 değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 21.2 ± 6.8 vs. 45.9 ± 18.3 pg/ml, $p < 0.001$ ve 29.8 ± 6.7 vs. 45.9 ± 18.3 pg/ml, $p = 0.029$). Buna karşılık LPS+dexametazon grubundaki TAS değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda yüksek (8.6 $\pm$ 2.7 vs. 4.2 $\pm$ 2.1 U/ml, $p < 0.001$), LPS+Aurepten grubunda ise anlamlı olmayan bir yükselme vardı (5.8 $\pm$ 1.4 vs. 4.2 $\pm$ 2.1 U/ml, $p = 0.708$).

LPS+dexametazon ve LPS+Aurepten gruplarındaki BNP değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 0.3 ± 0.1 vs. 0.8 ± 0.4 ng/ml, $p=0.011$ ve 0.4 ± 0.2 vs. 0.8 ± 0.4 ng/ml, $p=0.046$). Aynı şekilde LPS+dexametazon ve LPS+Aurepten gruplarındaki TnT değerleri de LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 48.7 ± 13.4 vs. 87.7 ± 26.2 pg/ml, $p=0.001$ ve 62.1 ± 18.7 vs. 87.7 ± 26.2 pg/ml, $p=0.045$).

LPS+dexametazon ve LPS+Aurepten gruplarındaki kardiyak dejenerasyon skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 0 ± 0 vs. 1.25 ± 0.46 , $p<0.001$ ve 0.28 ± 0.48 vs. 1.25 ± 0.46 , $p=0.005$). LPS+dexametazon ve LPS+Aurepten gruplarındaki kardiyak disorganizasyon skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 0.14 ± 0.37 vs. 1.12 ± 0.64 , $p=0.006$ ve 0.14 ± 0.37 vs. 1.12 ± 0.64 , $p=0.006$). LPS+dexametazon ve LPS+Aurepten gruplarındaki kardiyak konjesyon skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 1.57 ± 0.53 vs. 2.75 ± 0.46 , $p=0.003$ ve 1.42 ± 0.53 vs. 2.75 ± 0.46 , $p=0.002$). LPS+Aurepten gruplarındaki kardiyak inflamasyon skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (0 ± 0 vs. 0.62 ± 0.74 , $p=0.036$).

Sonuç: Bu çalışma ARDS'ye sekonder bir myokardiyal hasarın gelişebileceğine işaret etmektedir. Aureptenin inflamasyonu baskılayıcı ve antioksidan etkileri ile hem ARDS'de hem de bu tabloya sekonder gelişen myokardiyal hasarın tedavi edilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelime: Aurepten, akut akciğer hasarı, kardiyak disfonksiyon, TNF- α , IL-10, TAS, BNP, Troponin T

ABSTRACT

Dr. Furkan DINCER, Effects of Auraptene on Cardiac Dysfunction After Acute Respiratory Distress Syndrome: An Experimental Study, Bolu Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2024

Background: Proinflammatory/anti-inflammatory cytokine and oxidant/anti-oxidant imbalances develop in ARDS, which is one of the most important reasons for hospitalization in pediatric intensive care units. These imbalances and the resulting hypoxemia can affect different organs in the body. Cardiac dysfunction during ARDS is important in terms of increasing mortality rates. Auraptene is a coumarin derivative, and studies have found that aureptene has a wide range of effects. The aim of this study was to test whether aurapten, which has antioxidant, immunomodulatory and anti-inflammatory effects, can be used in the treatment of cardiac dysfunction due to acute lung injury.

Materials and Methods: A total of 40 male Wistar rats were divided into 5 groups. Acute lung injury was induced by intratracheal LPS. Serum samples were analyzed for TNF- α , IL-10, TAS, TnT and N-terminal-proBNP levels. Samples from the lung and heart were stained with hematoxylin-eosin stain.

Results: TNF- α levels in the LPS+dexamethasone and LPS+Aureptene groups were significantly lower than in the LPS group (40.5 ± 13.8 vs. 87.9 ± 24.6 pg/ml, $p < 0.001$) and (57.6 ± 17.6 vs. 87.9 ± 24.6 pg/ml, $p = 0.007$, respectively).

Again, IL-10 levels in LPS+dexamethasone and LPS+Aureptene groups were significantly lower than in LPS group (21.2 ± 6.8 vs. 45.9 ± 18.3 pg/ml, $p < 0.001$ and 29.8 ± 6.7 vs. 45.9 ± 18.3 pg/ml, $p = 0.029$, respectively).

In contrast, TAS values in the LPS+dexamethasone group were significantly higher than

in the LPS group (8.6 ± 2.7 vs. 4.2 ± 2.1 U/ml, $p < 0.001$). There was a non-significant increase in the LPS+Aureptene group (5.8 ± 1.4 vs. 4.2 ± 2.1 U/ml, $p = 0.708$).

BNP values in the LPS+dexamethasone and LPS+Aureptene groups were significantly lower than in the LPS group (0.3 ± 0.1 vs. 0.8 ± 0.4 ng/ml, $p = 0.011$ and 0.4 ± 0.2 vs. 0.8 ± 0.4 ng/ml, $p = 0.046$, respectively).

Similarly, TnT values in LPS+dexamethasone and LPS+Aureptene groups were significantly lower than those in LPS group (48.7 ± 13.4 vs. 87.7 ± 26.2 pg/ml, $p = 0.001$ and 62.1 ± 18.7 vs. 87.7 ± 26.2 pg/ml, $p = 0.045$, respectively).

Cardiac degeneration scores in the LPS+dexamethasone and LPS+Aureptene groups were significantly lower than in the LPS group (0 ± 0 vs. 1.25 ± 0.46 , $p < 0.001$ and 0.28 ± 0.48 vs. 1.25 ± 0.46 , $p = 0.005$, respectively).

Cardiac disorganization scores in the LPS+dexamethasone and LPS+Aureptene groups were significantly lower than in the LPS group (0.14 ± 0.37 vs. 1.12 ± 0.64 , $p = 0.006$ and 0.14 ± 0.37 vs. 1.12 ± 0.64 , $p = 0.006$, respectively).

Cardiac congestion scores in the LPS+dexamethasone and LPS+Aureptene groups were significantly lower than in the LPS group (1.57 ± 0.53 vs. 2.75 ± 0.46 , $p = 0.003$ and 1.42 ± 0.53 vs. 2.75 ± 0.46 , $p = 0.002$, respectively).

Cardiac inflammation scores in the LPS+Aureptene groups were significantly lower than in the LPS group (0 ± 0 vs. 0.62 ± 0.74 , $p = 0.036$).

Conclusion: This study suggests that myocardial damage may develop secondary to ARDS. It suggests that Aureptene can be used in the treatment of both ARDS and myocardial damage secondary to this picture with its inflammation suppressing and antioxidant effects.

Key words: Auraptene, acute lung injury, cardiac dysfunction, TNF- α , IL-10, TAS, BNP, Troponin T



KISALTMALAR

ALI: Akut akciğer hasarı

APRV: Havayolu basıncı salımlı ventilasyon

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu

AUR: Aurapten

BİPAP: İki seviyeli pozitif havayolu basıncı

BNP: B tipi natriüretik peptid

CAT: Katalaz

COX: Siklooksijenaz

CO₂: Karbondioksit

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı

CPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon

ENaC: Epitelyal sodyum kanalları

FiO₂: İnspire edilen oksijen fraksiyonu

GPx: Glutatyon peroksidaz

GST: Glutatyon S transferaz

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HFOV: Yüksek frekanslı osilatör ventilasyon

IL: İnterlökin

IP: İntraperitoneal

IRV: Ters orantılı ventilasyon

IT: İntratrakeal

İNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LPS: Lipopolisakkarit

MMP: Matrik metalloproteinaz

OCA: Obetikolik asit

Oİ: Oksijenasyon indeksi

OSİ: Oksijenasyon satürasyon indeksi

PaO2: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PALICC: Pediatrik akut akciğer hasarı konsensus konferansı

PARDS: Pediatrik akut respiratuvar distres sendromu

PBS: Fosfat tamponlu salin

PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı

SOD: Süperoksit dismutaz

TAS: Total antioksidan kapasitesi

TNF- α : Tümör nekrozis faktör α

TnT: Troponin T

UDCA: Ursadeoksikolik asit

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VE- cadherin: Vasküler endotelyal cadherin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut Respiratuar Distres Sendromunda Berlin kriterleri

Tablo 2. PARDS tanı kriterleri

Tablo 3. Gruplar arasında biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Tablo 4. Gruplar arasında akciğer histolojik skorlarının karşılaştırılması

Tablo 5. Gruplar arasında miyokardiyal histolojik skorların karşılaştırılması



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İntratrakeal yolun açılması ve kapatılması

Şekil 2. Ratların torakslarının açılması

Şekil 3. Ratların sağ ventrikülünden kan alınması

Şekil 4. Gruplar arasında TNF- α değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 5. Gruplar arasında IL-10 değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 6. Gruplar arasında TAS değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 7. Gruplar arasında BNP değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 8. Gruplar arasında TnT değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 9. Akciğer dokusundaki histolojik değişiklikleri gösteren H&E boyalı kesitler

Şekil 10. Gruplar arasında pulmoner histolojik skorların değişimi

Şekil 11. Miyokarddaki histolojik değişiklikleri gösteren H&E boyalı kesitler

Şekil 12. Gruplar arasında miyokardiyal histolojik skorların değişimi

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY BELGESİ	i
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. AKUT RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU (ARDS) TANIM VE TARİHÇESİ.....	1
1.2. PEDIATRİK ARDS (PARDS) TANISI	2
1.2.1 ÖZEL POPÜLASYONLARDA PARDS	2
1.3. ARDS PATOLOJİ	4
1.3.1. Eksüdatif Faz.....	4
1.3.2. Proliferatif Faz	5
1.3.3. Fibrotik Faz	5
1.5. ARDS YÖNETİMİ VE TEDAVİ.....	8
1.5.1. Mekanik Ventilasyon	8
1.5.2. Akciğer Koruyucu Ventilasyon.....	8
1.5.3. PEEP	9
1.5.4. Ventilasyon Modları	9
1.5.5. Nöromusküler Bloker.....	10
1.5.6. Sistemik Kortikosteroidler.....	11
1.5.7. İn hale Vazodilatörler	11
1.5.8. Diğer	11
1.5.9. Pron Pozisyonu	11
1.6. AURAPTEN.....	13
1.6.1. Aurapten ve Kanser	13
1.6.2. Aurapten ve Sinir Sistemi	13
1.6.3. Aurapten ve İmmün Sistem.....	14
1.6.4. Aurapten ve Gastrointestinal Sistem	14
1.6.5. Aurapten ve Kardiyovasküler Sistem	15
2. MATERYAL-METOD	17
2.1 DENEY GRUPLARI	17
2.2 BİYOKİMYA DEĞERLENDİRMELER.....	21

2.3 HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRMELER.....	21
3.1 BİYOKİMYASAL İNCELEMELER	23
3.2. HİSTOLOJİK İNCELEMELER.....	29
3.2.1. PULMONER HİSTOLOJİK İNCELEMELER.....	29
3.2.2. KARDİYAK HİSTOLOJİK İNCELEMELER	32
4. TARTIŞMA.....	36
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
6. KAYNAKLAR	45



1.GENEL BİLGİLER

1.1. AKUT RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU (ARDS) TANIM VE TARİHÇESİ

ARDS, alveolar epitel ve endotel hasarının neden olduğu proteinden zengin akciğer ödemiyle seyreden akut bir solunum yetmezliğidir. İlk kez 1967 yılında Ashbaugh ve ark. (Ashbaugh et al., 1967) tarafından ani başlangıçlı oksijen desteğine yanıt vermeyen hipoksemi, takipne ve akciğer kompliyansında azalma şeklinde tanımlanmıştır. ARDS'nin erken radyografik bulguları kardiyojenik pulmoner ödemden ayırt edilemeyen yaygın infiltrasyon şeklindedir, patolojik özelliklerinin de solunum sıkıntısı olan bebeklerde görülen konjestif atelektazi ve alveolar hemoraji durumlarına çok benzediği gösterilmiştir. 2012 yılında ise ARDS'nin ayrıntılı tanı yöntemi Berlin kriterleri ile daha sistematik bir hale getirilmiştir (Tablo 1) (Ranieri et al., 2012).

Akut Respiratuar Distres Sendromunda Berlin kriterleri		
Zaman	1 hafta içerisinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı	
Akciğer Görüntüleme	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite	
Ödem Kaynağı	Solunum yetmezliğinin sıvı yüklenmesi veya kalp yetmezliği ile tam olarak açıklanamaması, Diğer ödem nedenlerini dışlamak için ekokardiyografi gibi objektif ölçütlerle değerlendirme	
Oksijenizasyon	Hafif	PaO ₂ /FiO ₂ 200-300 arasında ve PEEP veya CPAP ≥ 5cmH ₂ O
	Orta	PaO ₂ /FiO ₂ 100-200 arasında ve PEEP ≥ 5cmH ₂ O
	Ağır	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 ve PEEP ≥ 5cmH ₂ O

Tablo 1. Akut Respiratuar Distress Sendromunda Berlin kriterleri

1.2. PEDİATRİK ARDS (PARDS) TANISI

Çocukluk çağında görülen ARDS'nin klinik ve laboratuvar bulgularının erişkinlerde görülenlerden farklı olduğu görülünce PARDS tanımı yapılmıştır. Özellikle Berlin kriterlerinin yetişkin çağdaki akciğer hasarı üzerine odaklanması ve pediatrik yaş grubunu tam anlamıyla kapsamaması nedeni ile 2015 yılında Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensusu Konferansı (PALICC) yapılmıştır (Jouvet et al., 2015). PARDS'nin ayrıntılı olarak tariflendiği bu konferansta perinatal akciğer hasarına (mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital pnömoni) ya da konjenital anomaliye (konjenital diyafragma hernisi) bağlı gelişen akciğer ödemi tabloları PARDS tanımı dışında tutulmuştur.

PARDS'da aşırı sıvı yüklenmesi ve kalp yetmezliğine bağlı olmayan proteinden zengin akciğer ödemi olması beklenir. Akciğer görüntülemelerinde akut parankim hasarı ve/veya yeni infiltrasyon olması gerekir. Berlin kriterlerine benzer olarak PARDS'ın akciğer hasarı sonrası 7 gün içinde gelişmesi gerekir. Hipoksemi PARDS'ın en önemli bileşenlerinden olmakla beraber hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Çocuklarda her hastayı arteriyel kan gazıyla takip etmenin zorluğundan dolayı hipokseminin derecesinde oksijenasyon indeksi ($OI=PaO_2/FiO_2$) yerine oksijenasyon satürasyon indeksi ($OSI=SpO_2/FiO_2$) kullanılabilir. Oksijen tedavisi; saturasyon değerini %88-95 arasında tutacak şekilde titre edilmelidir (Jouvet et al., 2015).

1.2.1 ÖZEL POPÜLASYONLARDA PARDS

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gelişen akut hipoksemi ve X-ray grafide sol kalp yetmezliği ile açıklanamayan infiltrasyonlar PARDS lehine değerlendirilmelidir. Altta yatan siyanotik konjenital kalp hastalıkları ile açıklanamayan; yaş, başlangıç zamanı, ödem nedeni ve görüntüleme bulguları ile PARDS kriterlerinin karşılandığı hastalarda oksijenizasyondaki ani bozulmalarda PARDS'yi düşündürmelidir. Aynı şekilde kronik akciğer hastalarında yaş, başlangıç zamanı, ödem nedeni ile PARDS

kriterlerinin karşılandığı, görüntülemeye yeni tutulum bulguları ve ani oksijenasyon bozukluğu olması da PARDS lehine değerlendirilmelidir. PARDS'nin tanı kriterleri ve PARDSdeki özel popülasyonların tanı kriterleri tablo 2'de gösterilmiştir (Jouvet et al., 2015).

PARDS Tanı Kriterleri				
Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanır			
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişmesi			
Ödem Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle açıklanamayan solunum yetmezliği			
Görüntüleme Bulguları	Akciğer parenkiminde yeni tutulum bulgularının olması			
Oksijenizasyon	Noninvaziv ventilasyon	İnvaziv ventilasyon		
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP≥ 5cm H2O PF oranı ≤ 300 SF oranı ≤ 264	Hafif	Orta	Ağır
		4<OI	8<OI<16	OI≥16
		5<OSI<7,5	7,5<OSI<12,3	OSI≥12,3
Özel Popülasyonlar				
Siyanotik kalp hastalığı	Altta yatan siyanotik konjenital kalp hastalıkları ile açıklanamayan; yaş, başlangıç zamanı, ödem nedeni ve görüntüleme bulguları ile PARDS kriterlerinin karşılandığı hastalarda ani oksijenizasyon bozukluğu gelişmesi			
Kronik akciğer hastalığı	Kronik akciğer hastalarında yaş, başlangıç zamanı, ödem nedeni ile PARDS kriterlerinin karşılandığı, görüntülemeye yeni tutulum bulguları ve ani oksijenizasyon bozukluğu olması			
Sol ventrikül disfonksiyonu	Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda akut hipoksemi ve grafide sol kalp yetmezliği ile açıklanamayan infiltrasyonlar olması			

Tablo 2. PARDS tanı kriterleri

1.3. ARDS PATOLOJİ

ARDS doğrudan ya da dolaylı bir akciğer hasarı (sepsis, nozokomiyal pnömoni, mide içeriğinin aspirasyonu, pankreatit, travma, inhalasyon yaralanması, toksik doz ilaç alımı) sonucu ortaya çıkar. Tetikleyici faktör sonrası oluşan hasar genellikle 3 fazda incelenir; bu fazlar ilk enflamatuvar yanıtla başlayan eksüdatif faz, onarım süreci ile devam eden proliferatif faz ve iyileşme fazı olarak adlandırılan fibrotik fazdır (Matthay et al., 2012). Bu enflamatuvar süreçte tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökinler (IL), diğer sitokinler, kinin, araşidonik asit metabolitleri, kompleman, endotelin, serbest oksijen radikalleri ve nitrik oksit gibi mediyatörler rol oynar (Jain & DalNogare, 2006) (Rocco et al., 2009).

1.3.1. Eksüdatif Faz

Bu faz tipik olarak solunum yetmezliği semptomların başlamasından sonraki ilk haftayı kapsar. Bu dönemde hem kapiller endotel ve hem de alveoler epitelyumun geçirgenliğinin artması sözkonusudur, bu geçirgenlik artışı interstisyel ve intraalveoler hemorajik ödeme yolaçar (Tomashefski, 2000a). Alveoler kapiller membran bütünlüğünün bozulması ile öncelikle interstisyel alana ve takiben alveoler alana çok sayıda nötrofil göç eder. Alveoler makrofaj aktivasyonu proinflatuar, antiinflatuar (IL-10 IL-11) ve sitotoksik mediatörlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) salınımına neden olur (Ichikado et al., 2000; Matthay & Zimmerman, 2005). Ekstresek doku faktörünün aktivasyonu ve plazminojen aktivatör inhibitörüyle gerçekleşen fibrinolizisin inhibisyonu fibrinden zengin hyalen membranların oluşmasına zemin hazırlar. Bu patofizyolojik değişiklikler sonuncunda tip I pnömositler ve endotelde gibi hücrelerde daha belirgin olan nekroz, hyalin membran oluşumu ve mikrotrombüslerin oluşumu gözlenmektedir. Mikrotrombüslerle tıkanan küçük damarlar ve salınımı artan vasoaktif maddelerin etkisiyle pulmoner vasküler direnç artırarak pulmoner hipertansiyon meydana gelmektedir. Bunlara ek olarak

sürfaktanın inaktivasyonu da alveolar kollapsa katkıda bulunur (Bellingan, 2002; Matthay et al., 2012; Weinacker & Vaszar, 2001).

1.3.2. Proliferatif Faz

ARDS’de eksüdatif fazı takip eden 2. ve 3. haftalarda proliferatif faz gelişir. Tip 1 pn mositlerin nekrozuyla beraber alveolar lümen lökosit, eritrosit ve fibrin ile dolar. Sayıları artan tip 2 pnömositler tip 1 pn mositlere farklılaşarak alveolar epitel yüzeyini onarmaya çalışırlar (Bellingan, 2002; Matthay et al., 2012; Weinacker & Vaszar, 2001). Fibroblastlar intertisyum ve alveollerde kollajen biriktirir ve alveol duvarını kalınlaştırır. Toplam akciğer kollajen içeriği genellikle 2 haftada iki katına çıkar. Oluşan alveolar fibrozis kompliyansı azaltır ve solunum iş yükünü artırır. İnteraalveolar fibrozis, alveol boşluklarında tıkanıklı a neden olur (Y. Fukuda et al., 1985; Takahashi et al., 1994). Epitelyal hücreler alveollerdeki fibrotik dokunun üzerine doğru göç ederler ve hava yollarında reepitelizasyon gelişir, alveoler yüzeyin reepitelizasyonu intertisyumun genişlemesine neden olur (Tomashefski, 2000b).

1.3.3. Fibrotik Faz

Hasar sonrası 10. günden sonra fibrotik faz başlar, akciğerlerde parke taşı görünümü gelişir (Tomashefski, 1990). Damar yapısı myointimal kalınlaşma ve mural fibrozis nedeni ile değişmiştir (Marshall et al., 2004). Alveollerde biriken kollajen, alveol duvarını kalınlaştırır ve geri döndürülemez değişikliklere yol açar. Fibrozis akciğer kompliyansını azaltır, solunum işini artırır, tidal hacmi düşürür ve karbondioksit retansiyonuna neden olur. Ayrıca alveolar obliterasyon ve intertisyel kalınlaşma nedeni ile gaz değişimi azalır; bu değişiklikler hipoksiye ve sonuçta ventilatör ihtiya ına yolaçar (Bell et al., 1983; Montgomery et al., 1985).

1.4. ARDS PATOFİZYOLOJİSİ

ARDS gelişiminde inflamasyon, akciğer endotelyal ve epitelyal geçirgenliklerinin artması gibi çok değişik patofizyolojik bozukluklar rol oynamaktadır. Mikrobiyal ürünler veya hücre hasarı ile ilişkili endojen moleküller akciğer epiteli ve alveolar makrofajlar üzerindeki Toll-like reseptörlere bağlanarak immün yanıtı başlatırlar (Opitz et al., 2010). Patojenleri nötralize etmeye yardımcı olan lökosit proteazlar, kemokinler ve sitokinler aynı zamanda akciğer hasarının kötüleşmesine de neden olurlar (Mantovani et al., 2011). ARDS'deki temel sorun enfeksiyonla mücadele için gerekli olan immün cevap ile alveolar hasara katkıda bulunan aşırı veya düzensiz aktivasyon arasındaki hassas dengenin bozulmasıdır. ARDS'deki aşırı enflamasyona ek olarak endotelyal ve epitelyal geçirgenlik artışı akciğer mikrovasküler bariyerleri de bozmaktadır. Sağlıklı akciğerlerdeki endotel stabilizasyonuna, bu kapillerlerdeki endotel bariyer bütünlüğünü korumak için gerekli olan vasküler endotelyal cadherin (VE-cadherin) aracılık eder. Akciğer hasarı sırasında artan trombin, TNF- α , vasküler endotelyal faktörü ve akciğerlerdeki lökosit sinyalleri VE-cadherin bağlarını dengesizleştirerek endotel geçirgenliğinin artmasına ve sonuçta alveollerde sıvısının birikmesine neden olurlar (Vestweber, 2008) (Corada et al., 1999)

ARDS patogenezinde endotel geçirgenliğinin yanı sıra artan akciğer epitel geçirgenliğinin de önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (Zemans & Matthay, 2004) (Wiener-Kronish et al., 1991). Alveolar epitel bariyeri VE-cadherin yerine E-cadherin bağlantı noktalarına sahiptir ve geçirgenliği azdır. Patolojik koşullar nedeniyle oluşan nötrofil kemotaksisi hücreler arası bağlantıları bozarak apoptoza ve epitelyal hasara neden olmaktadır, bu durum epitelyal geçirgenliği arttırmaktadır (Corada et al., 1999).

Bunların dışında değişik çevresel ve genetik faktörler de ARDS'ye duyarlılığı arttırmakta veya tablonun ciddiyetine katkıda bulunabilmektedir. Apoptozisi düzenleyen FAS

yolundaki genetik varyantlar akut akciğer hasarı riski artışıyla ilişkilendirilmiştir (Glavan et al., 2011).

Pulmoner ödem, endotelyal ve epitelyal geçirgenliği artışına götüren akciğer parankim hasarından kaynaklanır. Sağlıklı bir akciğerde epitel tabakası boyunca ENaC yoluyla iyon taşınması, pulmoner sıvıyı akciğer intersistiyumuna yönlendiren bir osmotik gradient oluşturur, bu sıvı daha sonra lenfatikler tarafından emilir (Johnson et al., 2002). ARDS’de bu kapasite azalmaktadır. Bunun birçok nedeni vardır, bunların başında ENaC transkripsiyonu azalması gelmektedir, hipoksi ve hiperkapni durumlarında çalışma veriminin azalması da eklenmektedir (Vadász et al., 2007). Yüksek basınç ve yüksek hacimler alveolar epitelyuma zarar vererek hücre ölümü ve inflamasyonu tetiklerler, bu da ödem sıvısının emilimini azaltan bir diğer etken olarak karşımıza çıkmaktadır (Frank et al., 2002). Sitokin fırtınasının gözlemlendiği ARDS’de, bu sitokinler de alveolar hasara neden olarak ödem sıvısının emilimini azaltabilmektedir (Elia et al., 2003; N. Fukuda et al., 2001). Sonuçta ARDS patofizyolojisinde alveolar ödem sıvısının uzaklaştırılamamasının, endotelyal ve epitelyal bariyer hasarı ile akciğer intersistiyumundan inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin uzaklaştırılamamasının önemli etkileri vardır.

1.5. ARDS YÖNETİMİ VE TEDAVİ

Henüz ARDS'yi doğrudan tedavi edebilecek bir ilaç ya da terapi mevcut değildir. Mekanik ventilasyon tedavisi ARDS'nin tedavisinin temelini oluşturmaktadır, bu tedavi tablonun neden olduğu akciğer hasarını en aza indirmeyi ve hipoksemiye önlemeyi amaçlamaktadır (Fan et al., 2018).

1.5.1. Mekanik Ventilasyon

ARDS'nin sebep olduğu hasar sonrasında sağlam kalan etkin akciğer volümü oldukça küçüktür. Bu hasarlı akciğeri hiperinflasyon ve atelektaziden korumak mekanik ventilatörün akciğeri koruyucu tedavinin temel mekanizmasını oluşturur (Terragni et al., 2007). Bu tedavinin amacı uygun gaz değişimini sağlamak ve mekanik ventilatörün sebep olacağı akciğer hasarından korunmaktır, bu amaçla düşük tidal volümlü ventilasyon yapılmakta, hipoksemiye düzeltmek ve atelektaziye sınırlamak için de pozitif ekspirum sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanmaktadır (Fan et al., 2005).

1.5.2. Akciğer Koruyucu Ventilasyon

Akciğer koruyucu ventilasyon ARDS yönetiminin temel taşıdır. Düşük tidal hacimli ventilasyonla tedavi edilen hastalarda mortalitenin belirgin ölçüde azaldığı saptanmıştır ("Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome," 2000). Akciğer koruyucu ventilasyon uygulandığında düşük ventilasyon kaynaklı hiperkapni gelişir. Güvenli arteriyel CO₂ seviyesi, metabolik asidoz ve pH için alt sınır tanımlanmamıştır (Feihl & Perret, 1994; Tobin, 2000). Sonuç olarak, tüm ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyon kullanılması şiddetle tavsiye edilmektedir (Banavasi et al., 2021).

1.5.3. PEEP

Tidal hiperinflasyonu önlemek için düşük tidal volüm ve atelektaziyi önlemek için PEEP uygulaması akciğer koruyucu ventilasyonun ana bileşenleridir. PEEP alveollerin kollapsını önleyerek oksijenizasyonu iyileştirir, akciğerin stres ve gerginliğini azaltır. Buna karşılık PEEP kullanmanın potansiyel riskleri arasında alveolar aşırı distansiyona bağlı yaralanma, artmış intrapulmoner şant, artmış ölü boşluk ve daha yüksek pulmoner vasküler direnç bulunmaktadır (Fan et al., 2005; Plötz et al., 2004). Yüksek ve düşük PEEP'in karşılaştırıldığı bir ARDS çalışmasında yüksek PEEP ile tedavinin ciddi yan etki olmaksızın %10 mortalite azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Briel et al., 2010). Buna bağlı olarak ARDS'li tüm hastalarda yüksek PEEP ile tedavi önerilmektedir (Banavasi et al., 2021).

1.5.4. Ventilasyon Modları

ARDS'li hastalarda yaygın olarak basınç kontrollü ve hacim kontrollü ventilasyonlar uygulanmaktadır. Çoğu hastada inspiryum/ekspiryum oranı 1:2 ya da daha yüksektir, normal fizyolojik solunumdaki ekspiryum fazının inspiryum fazından daha uzun olmasını taklit eder. Ters orantılı ventilasyon (IRV) inspiryum/ekspiryum oranını terse çevirerek ortalama hava yolu basıncını, oksijenlenmeyi ve gaz değişimini artırır. Hava yolu basıncı salınımlı ventilasyon (APRV) ise aralıklı salınım fazı ile sürekli bir pozitif basınç kullanır, bu yöntemde yeterli akciğer hacmini korumak için uzun bir süre CPAP uygulanarak ve kısa bir süre basıncı düşürerek karbondioksitin çoğunun uzaklaştırılması sağlanır. Ayrıca ilave basınç desteği ile hastanın spontan inspiryum yapmasına izin verir (Narendra et al., 2017). Bu özelliklere rağmen IRV ve APRV konvansiyonel ventilatör modlarına göre mortalite, uyum ve oksijenizasyon açısından bir fark göstermemişlerdir (González et al., 2010).

Diğer taraftan yüksek frekanslı osilatör ventilasyon (HFOV) çok düşük tidal hacimlerin (1-2 ml/kg) kullanıldığı bir ventilasyon modudur, hastalar yüksek frekanslarda (3-15 Hz) solutulmaktadır. Sıklıkla geleneksel akciğer koruyucu ventilasyon ile yanıt alınamayan hastalarda HFOV'nin düşünülebileceğini belirtmektedir (Fan et al., 2018; Narendra et al., 2017).

1.5.5. Nöromusküler Bloker

ARDS'li hastalarda düşük tidal volüme bağlı hiperkarbi, yüksek metabolik hız ve ciddi bir inflamatuvar süreç vardır. Bunlara bağlı olarak hastalarda ventilasyon dürtüsü artarak hasta ventilatör uyumsuzluğu oluşmakta, bunun sonucunda da barotravma ve volütravma meydana gelebilmektedir (Wei et al., 2020). Nöromusküler blokerler ARDS'nin erken döneminde uygulandığında düz kasları gevşeterek daha iyi hasta ventilatör senkronizasyonu sağlayabilirler. Aynı zamanda proinflamatuvar cevabı da azaltır (Wei et al., 2020). Yapılan bir çalışmada plaseboya göre nöromusküler bloker verilen hastalarda 90 günlük mortalitede azalma olduğu ve ventilatörde daha kısa süre kaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma ventilasyonla tedavi edilen ARDS vakalarının erken safhalarında bir nöromusküler bloke edici ajanı uygulanmasının sonuçları daha da iyileştirebileceğini göstermiştir (Papazian et al., 2010). Buna karşılık orta ile şiddetli ARDS'li hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada erken ve sürekli nöromusküler blokaj infüzyonu alan hastalarda 90 günlük mortalitenin değişmediğini göstermiştir ("Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome," 2019). Sonuç olarak; kardiyovasküler yan etkileri de göz önüne alındığında nöromusküler blokajın hasta ventilatör uyumsuzluğu ve yüksek barotravma riski olan hastalarda klinisyen tecrübesi doğrultusunda yapılması önerilmektedir (Wei et al., 2020)(Banavasi et al., 2021).

1.5.6. Sistemik Kortikosteroidler

Güçlü antiinflamatuvar etkileri nedeniyle sistemik kortikosteroidler ARDS'li hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan bazı çalışmalar bu tedavinin etkili olabileceğini öne sürmüştür (Khan et al., 2021; Villar et al., 2020). Metilprednizolon tedavisine erken başlamanın (<3 gün) geç başlamaya (>7 gün) kıyasla mekanik ventilasyonda kalma süresini ve hastane mortalitesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Meduri et al., 2016). Ancak inflamatuvar yanıt baskılandığından dolayı hastane kaynaklı enfeksiyonlar açısından dikkatli olunması önerilmiştir (Banavasi et al., 2021). Buna karşılık steroidlerin ARDS'li hastaların 60 günlük mortalitesinde belirgin bir fark oluşturmadığı yapılan çok merkezli ve plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir (Khan et al., 2021).

1.5.7. İn hale Vazodilatörler

İnhale nitrik oksit ve prostasiklinlerin pulmoner kan damarlarını genişleterek ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu iyileştirebileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda inhale vazodilatörlerin mortaliteye herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (Cherian et al., 2018). Dirençli hipoksemi ve önceden bilinen pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda özel bir uygulama sistemi gerektirmemesi nedeni ile inhale prostasiklinler inhale nitrik oksit yerine tercih edilebilir (Cherian et al., 2018).

1.5.8. Diğer

Asprin, intravenöz salbutamol, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, makrolid grubu antibiyotikler, sürfaktan, aktive protein C gibi birçok farmakolojik tedavi denenmiş, ancak hiçbirinin ARDS'li hastalarda kanıtlanmış bir yararı olmadığı gösterilmiştir (Kor et al., 2011).

1.5.9. Pron Pozisyonu

Pron pozisyonu 1970'lerden beri ARDS'li hastalarda gaz değişimini iyileştirmek için kullanılmaktadır (Piehl & Brown, 1976). Bu pozisyon ventral ve dorsal

transpulmoner basınç farkını, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu ve akciğer kompresyonunu azaltmaktadır (Albert & Hubmayr, 2000). Supin pozisyonda kalbin ağırlığı ve arka abdominal iç organlar dorsal akciğerleri sıkıştırarak dorsal plevral basıncı arttırmaktadır. Pron pozisyon kalp ve abdominal iç organların basıncını azaltarak dorsal ve ventral plevral basınçlar arasındaki farkı azaltır, böylece ventilasyon daha eşit dağılır. Ventral alveollerin aşırı gerilmesinin azalmasına yol açar ve önceden atelektaziye uğramış dorsal alveollerde havalanmaya katılır. Ayrıca bu yöntemle dorsal alveoller pulmoner kan akışı dorsal yönde olduğundan daha fazla perfüze olacaktır (Scholten et al., 2017). Pron pozisyon proinflatuar sitokinlerde azalma yaparak ve pulmoner dolaşımı koruyarak sağ ventrikül disfonksiyonunda iyileşmeye de katkı sağlamaktadır (Guérin, 2014). Yapılan çalışmalarda akciğer koruyucu ventilasyon ve yüksek PEEP ile beraber kullanıldığında pron pozisyonun mortalitede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Beitler et al., 2014; Sud et al., 2014). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da COVID-19 şüpheli entübe olmayan 50 hipoksemik hastada pron pozisyonundan sonra satürasyonda anlamlı artış olduğu görülmüştür (Caputo et al., 2020). Sonuç olarak; pron pozisyonu orta ve şiddetli ARDS hastalarında yüz/boyun travması, omurga instabilitesi, yüksek kafa içi basıncı, masif hemoptizi, CPR ve defibrilasyon yüksek riski olmayan hastalarda ihtiyatlı bir şekilde kullanımının fayda sağladığı gösterilmiştir.

1.6. AURAPTEN

Kumarinler Apiceae, Rutaceae ve Composita ailelerinde bulunan doğal bir bileşik sınıfıdır. Auraptene (7-geranyloxy coumarin)'de fenolik hidrojen yerine geranil grup içeren bir kumarin türevidir (Genovese & Epifano, 2011). İlk olarak 1930 yılında Citrus Aurantium'dan izole edilmesine rağmen farmakolojik etkileri ancak 1991 yılında tariflenmiştir (*NII-Electronic Library Service*, n.d.). Günümüzde portakal, greyfurt ve limon gibi birçok bitkiden izole edilen Auraptenin antidiyabetik, antiprotozoal, antibakteriyel, antifungal, antileishmanial, antiinflamatuvar, antihelicobacter ve immünmodülatör gibi çok değişik etkileri tespit edilmiştir (Bibak et al., 2019). Auraptene sadece akut değil birçok kronik hastalık üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Derosa et al., 2016).

1.6.1. Auraptene ve Kanseri

Yapılan çalışmalarda auraptene'in göğüs kanserinde cyclin D1, matriks metalloproteinaz (MMP)-9, MMP-2 ve vascular endothelial growth factor (VEGF)-1 düzeyini azaltarak; kolorektal kanserlerde siklooksijenaz (COX)-2 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) inhibisyonu yaparak, gastrik kanserlerde Helicobacter Pylori inhibisyonu, ERK ½ ve IL-8 üretimini baskılayarak ve p53 gen ekspresyonunu artırarak antikanser aktivite gösterdiği saptanmıştır (Salari et al., 2020)(Kohno et al., 2006)(Sekiguchi et al., 2010)(Moon et al., 2015).

1.6.2. Auraptene ve Sinir Sistemi

İskemi santral sinir sistemindeki inflamasyonun en iyi temsilidir. İskemik olay sonrası lökosit ve mikroglia gibi antiinflamatuvar hücreler aktive olur ve beyin dokusunda birikirler. İskemi sürecinde ortaya çıkan moleküller immün sistemi aktive eder, bu sayede doku hasarı meydana getirirler (Iadecola & Anrather, 2011). Bu doku hasarı sonucu kaybedilen nöronlar mortalite ve morbiditeye katkıda bulunurlar. Auraptene'in antiinflamatuvar etkinliği düşünülerek yapılan çalışmada; iskemi gelişen beyinde auraptenin

hipokampüste mikrogial aktivasyonu baskılayarak ve astrositlerdeki COX-2 ekspresyonunu azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği saptanmıştır (Okuyama et al., 2013)(Murakami et al., 2000).

1.6.3. Aurapten ve İmmün Sistem

İmmün sistem alerjenler, bakteriler, virüsler, parazitler ve diğer enflamatuar uyaranlar gibi çeşitli patojenlere karşı vücudu savunmada önemli bir rol oynar. Lenfositlerin iki alt tipi B ve T lenfositler sırasıyla hümmoral ve hücreyel immüniteden sorumludur (Gleeson, 2007). T helper (Th) hücreleri belirgin bağışıklık yanıtının ve geniş biyolojik etkinin indüklenmesinde merkezi rol oynayan CD4⁺ T lenfositlerinin alt grubudur (Annunziato et al., 2010). Th1 hücreleri hücre içi patojenlere ve tümörlere karşı IL-2 ve IFN- γ üretir (Abbas et al., 1996). Th2 hücreleri de ekstrasellüler enfeksiyonlara, astım ve atopik dermatit gibi alerjik reaksiyonlara karşı IL-4, IL-5, IL-13 üretimini arttırırlar (Braun et al., 1997). Yapılan çalışmalar Auraptenin Th1 yanıtını güçlendirerek ve Th2 yanıtını baskılayarak etki gösterdiği saptanmıştır (Askari et al., 2018). Diğer yandan alerjik reaksiyonlar gibi Th2'nin baskın olduğu durumlarda auraptenin terapötik etkinliği olduğu gösterilmiştir (Askari et al., 2018).

1.6.4. Aurapten ve Gastrointestinal Sistem

Kolestaz; safra asit salgısındaki oluşum ya da salgılanma bozukluğuna bağlı sistemik ya da intrahepatik toksik safra asit birikimidir (Trauner et al., 1998). Biriken toksik safra asitleri hepatosit hasarına, ardından biliyer fibroz ve kronik karaciğer hasarına neden olurlar (K. S. Wang et al., 2017). Kolestatik karaciğer hastalıklarının tedavisinde ursodeoxycholic acid (UDCA) ve obeticholicacid (OCA) kullanılır (Cheng et al., 2017). OCA agonisti olan farnesoid X reseptörü (FXR) hepatositlerde safra asit konsantrasyonunu azaltır, bu sayede kolestazın progresyonu azaltılır (Neuschwander-Tetri, 2015). Auraptende bir FXR agonisti gibi toksik safra asitlerinin sentezini inhibe edebildiği gösterilmiştir.

Auraptan toksik safra asitleri karaciğerden uzaklaştırabilmektedir, bu sayede karaciğer rejenerasyonu artırılabilir (Gao et al., 2017).

1.6.5. Auraptan ve Kardiyovasküler Sistem

ARDS akut başlangıçlı bir hipoksemi yaparak kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Hipoksinin sebep olduğu kardiyak etkiler hipoksiye maruz kalma süresine ve şiddetine bağlıdır. Hipoksi ve iskemi sıklıkla birbiri yerine kullanılan kelimeler olsa da gerçekte hipoksemide tüm myokard etkilenmekte, iskemide ise genellikle koroner arterin beslediği alan etkilenmektedir. Hafif düzeyde hipoksiye maruz kalma, geçici süreyle yüksek rakımlı yerde bulunma gibi geri dönüşümlü kalp dokusunun yeniden şekillenmesine neden olabilir Akut bir hipoksiye maruz kalma durumunda periferik kemoreseptörler aktive olur ve vagal baskılanma gerçekleşir. Sonuç olarak sistemik oksijen dağıtımını sürdürmek için kalp hızında ve debisinde artış görülür Şiddetli ve uzun süren hipoksemide ise myokard hücreleri aerobik moddan anaerobik moda geçer, bu durumda myositlerin ATP ve kreatin fosfat şeklinde enerji üretme kapasiteleri düşer. Enerjinin giderek azalması serbest oksijen radikallerinin birikimine, kalsiyum homeostazisinin ve kasılma fonksiyonunun bozulmasına, membran bütünlüğünün kaybına ve sonuçta kalp hücrelerinin ölümüne yol açmaktadır (Lopaschuk et al., 1992).

Citrus ailesine ait bitkilerin kardiyoprotektif etkileri vardır (Yamada et al., 2011). Bu kardiyoprotektif etkilerin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesini düşürerek ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesini yükselterek lipid profilini iyileştirme, antiinflamatuvar, antiiskemik ve antitrombotik etkiler gibi mekanizmalarla olduğu gösterilmiştir (Gaziano, 1999; Roza et al., 2007). Dünyadaki en yaygın kardiyovasküler hastalık olan hipertansiyon endotel disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi diğer hastalıkların gelişimi için bir risk faktörüdür (Veeramani et al., 2012).

Aurapten'in hipertansiyon oluşturulmuş ratlarda ortalama sistolik kan basıncını düşürerek kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Razavi et al., 2015).

Diğer bir çalışmada ise miyokard enfarktüsü sonrası gelişen kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan auraptenin miyokardiyal hücre çapı ve perivasküler fibrozu önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (Sunagawa et al., 2014).

Akciğer kaynaklı hastalıkların yol açtığı kardiyak disfonksiyon mortalite oranlarını arttırması açısından önemlidir, bu tablonun gelişmesi enfeksiyöz patojene (Corrales-Medina et al., 2013) , sistemik inflamasyona (Mann, 2002), endotelyal disfonksiyonuna (Aliberti & Ramirez, 2014), artmış protrombotik duruma (Corrales-Medina et al., 2013), kardiyak stresi arttıran artmış kardiyak oksijen ihtiyacına ve hipoksemiye bağlıdır (Corrales-Medina et al., 2013). Sepsisteki önemli hedef organlardan birisi de kalptir. Ağır sepsis tablosu sepsis ile birlikte kardiyovasküler sistem veya respiratuvar sistem disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır, respiratuvar sistem disfonksiyonu akut akciğer hasarına işaret etmektedir. Sepsis kaynaklı kardiyak disfonksiyonun gelişmesinde sitokinler ve kompleman immün yanıtı, oksidatif stres, apoptoz ve enerji metabolizması bozuklukları rol oynamaktadır (Cimolai et al., 2015), bu değişikliklerin yol açtığı mikrosirkülasyon bozukluğu ve endotelyal disfonksiyon myokardın oksijen kullanımını bozmaktadır (A Potz et al., 2016). Akut akciğer hasarındaki miyokardiyal hasarın nedeni ise T helper hücreleri tarafından tetiklenen dengesiz sitokin fırtınası (Huang et al., 2020; Wong et al., 2004), respiratuvar disfonksiyon ve hipoksemdir (Zheng et al., 2020).

Bu çalışmadaki amacımız, antioksidan, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri olan auraptenin akut akciğer hasarına bağlı kalp fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağını test etmektir.

2. MATERYAL-METOD

Bu çalışmanın protokolü Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (2022/15) tarafından onaylandı ve Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi BAP kurulu tarafından desteklendi (2023-TUP-6.12.56-0001). Ratların bakımı ve uygulanacak olan tüm cerrahi işlemler hayvan hakları evrensel bildirgesine uygun olarak planlandı. Ratlara standart laboratuvar koşullarında (nisbi nem %50-70, oda sıcaklığı $19\pm 2^{\circ}\text{C}$ ve 12-h ışık, 12-h karanlık döngüsü) bakım yapıldı, standart bir diyet ve su ad libitum ile beslendi.

Bu deneyde kullanılan LPS (E.coli O55:B5) Santa Cruz Biotechnology (Dallas, TX, USA), Aurapten Cayman (Michigan, USA), rat IL-10, TNF- α , NT-proBNP ve Troponin T ELISA test kitleri Nepenthe Araştırma Teknolojileri (Kocaeli, Türkiye) ve rat TAS ELISA kiti BT LAB (Shanghai, China)'dan temin edildi.

2.1 DENEY GRUPLARI

200-250 gram ağırlığındaki erkek Wistar cinsi ratlar Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden satın alındı. Toplam 40 adet rat randomize bir şekilde 5 gruba eşit olarak bölündü (n=8).

a. Kontrol grubu (Sham+vehicle) (n=8): Bu gruptaki sıçanlara intratrakeal (IT) yoldan 150 μl fosfat tamponlu salin (PBS) uygulandı, 60 dakika sonra ise 0,2 ml vehicle solüsyonu (PBS içinde %1 DMSO) intraperitoneal (i.p.) yolla verildi. İntratrakeal yol literatüre uygun şekilde açıldı (Shan et al., 2017) (Liang et al., 2020). İntratrakeal yol IM 90/10 mg/kg xylazine/ketamin anestezisi altında boyun orta hattına bir insizyon yapıp (Şekil 1a) trakeayı diseksiyon yoluyla görünür hale getirildikten sonra (Şekil 1b) trakeaya bir kanül (22 G) yerleştirilerek açıldı (Şekil

1c). İntratrakeal instilasyon uygulamasından sonra insize edilen alan 3/0 suture ile kapatıldı (Şekil 1d).



Şekil 1: İntratrakeal yolun açılması ve kapatılması

b. Model grup (LPS+vehicle) (n=8): Bu gruptaki ratlara IT yoldan 150 µl hacminde LPS (5 mg/kg) uygulandı ve 60 dakika sonra ise 0,2 ml vehicle solüsyonu (PBS içinde % 1 DMSO) intraperitoneal (i.p.) yolla verildi.

c. Aurap LPS grup (LPS+aurapten) (n=8): Bu gruptaki ratlara IT yoldan 150 µl hacminde LPS (5 mg/kg) uygulandı, 60 dakika sonra ise 0,2 ml hacminde aurapten (10 mg/kg dozda) i.p. yolla verildi (Arabi et al., 2021).

d. Dex grup (LPS+deksametazon) (n=8): Bu gruptaki ratlara IT yoldan 150 µl hacminde LPS (5 mg/kg) uygulandı, 60 dakika sonra ise 0,2 ml hacminde deksametazon (5 mg/kg dozda) i.p. yolla verildi (X. Q. Wang et al., 2008) (Lee et al.,

2020). Deksametazon'un LPS ile indüklenmiş akut akciğer hasarında tedavi edici etkisi olduğu bilindiği için bu grup pozitif kontrol olarak tasarlandı.

e. Aurapten tek başına (Sham+aurapten) (n=8): Bu gruptaki ratlara IT yoldan 150 µl PBS uygulandı, 60 dakika sonra ise 0,2 ml hacminde aurapten (10 mg/kg dozda) i.p. yolla uygulandı. Bu grup aurapten'in ilgili parametrelerin bazal değerleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için oluşturulmuştur.

İntratrakeal uygulamadan 24 saat sonra intramüsküler yoldan 90/10 mg/kg xylazine/ketamin kombinasyonu ile tüm ratların anestezileri yapıldı ve sakrifiye edildi. Ratların toraksları açıldı (Şekil 2), biyokimyasal analizler için sağ ventrikülden 5 ml kan alındı (Şekil 3), alınan kanlar 4000 rpm 10 dk santrifüj edildikten sonra çalışılncaya kadar ependorf tüplerde -80°C'de saklandı. Ardından ratların akciğer ve kalpleri çıkarıldı, bu organlar histopatolojik değerlendirme için %10' luk tamponlu formaldehid içinde fikse edildi ve parafin bloklara gömüldü. Tüm cerrahi girişimler laboratuvar ortamında ve steril koşullar altında yapıldı.



Şekil 2: Ratların torakslarının açılması



Şekil 3: Ratların sağ ventrikülünden kan alınması

2.2 BİYOKİMYA DEĞERLENDİRMELER

Alınan kanlar, ölçümler satın alınan kitlerinin çalışma talimatlarına uygun olarak yapıldı.

2.3 HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

Ratlardan elde edilen akciğer ve kalp dokuları %10'luk formalin içinde fikse edildi. Akciğer dokuları kesilerek en geniş yüzeyleri görülecek şekilde doku takibine alındı, takip sonrasında parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen-eozin boyası ile boyandı. Tüm kesitler LEICA DM 2000 LED marka ışık mikroskopunda değerlendirildi. INFINITY 3 ANALYZE Release 6.5 görüntüleme sistemi ile fotoğraflandı.

Akciğer dokusunun patolojik incelemesinde konjesyon, hemoraji, alveol içerisinde lipit yüklü makrofajların kümelenmesi, granülom, bronkoalveoler proliferasyon (alveol duvarında fibroblast ve histiosit), alveol duvar kalınlaşması, bronş ve damar çevresi lenfosit varlığı, abse formasyonu, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, alveoler boşluklar ve bronşial lümenlerde eksuda varlığı ve fibrozis semikantitatif olarak değerlendirilerek 0-4 olarak semikantitatif skorlandı (0:Minimal hasar, 1:hafif hasar, 2:orta derecede hasar, 3: şiddetli hasar ve 4: maksimum hasar (Mei et al., 2017) (Joly-Guillou et al., 1997) (Ema et al., 2017).

Kalp dokusunun incelemesinde kas hücrelerinde sitoplazmik vakuolizasyon, dejenerasyon, disorganizasyon, myonekroz, inflamasyon, ödem, vasküler yapılarda konjesyon ve hemoraji alanları 0-3 arasında semikantitatif olarak skorlandı (0:Patoloji, 1: hafif (fokal) patoloji, 2: orta (multifokal) patoloji ve 3:şiddetli (diffüz) patoloji) (Kelishomi et al., 2008) (Khodir et al., 2016) (Karakişi et al., 2020).

2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz değerlendirmesinde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama+standart sapma olarak ifade edildi. Grupların normal dağılıma uygunluğunu analiz etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı ve varyansın homojenliği kontrol edildi. Deney gruplarından elde edilen verilerin normal dağılım göstermesi durumunda üç yada daha fazla grubun karşılaştırılmasında kullanılan One-Way ANOVA testi ve devamında post-hoc Tukey testi; normal dağılım göstermemesi durumunda ise bu testin non-parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis H testi kullanıldı ve farklı gruplar post-hoc Dunn testi ile belirlendi. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

3. SONUÇLAR

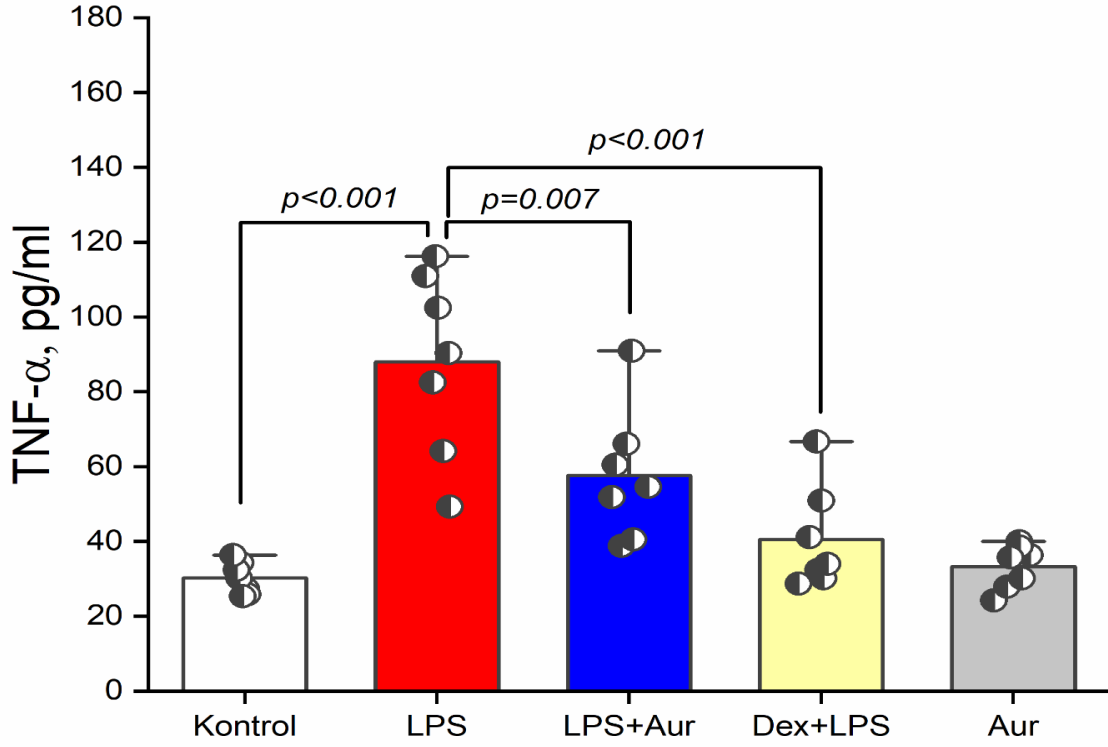
3.1 BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Gruplar arasında TNF- α değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$).

LPS ile kontrol grupları arasında TNF- α değerleri açısından anlamlı bir fark vardı (87.9 ± 24.6 vs. 30.2 ± 4.2 pg/ml, $p<0.001$). LPS+dexametazon grubundaki TNF- α değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (40.5 ± 13.8 vs. 87.9 ± 24.6 pg/ml, $p<0.001$). TNF- α değerleri aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (57.6 ± 17.6 vs. 87.9 ± 24.6 pg/ml, $p=0.007$) (Tablo 3) (Şekil 4).

	Kontrol	LPS	LPS+Aur	LPS+Dex	Aur	p
TNF- α	30.2 ± 4.2	87.9 ± 24.6	57.6 ± 17.6	40.5 ± 13.8	33.2 ± 5.9	<0.001
IL-10	18.2 ± 4.7	45.9 ± 18.3	29.8 ± 6.7	21.2 ± 6.8	15.4 ± 3.6	<0.001
TAS	9.2 ± 2.7	4.2 ± 2.1	5.8 ± 1.4	8.6 ± 2.7	8.9 ± 2.6	0.001
BNP	0.2 ± 0.07	0.8 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.09	0.002
TnT	32.1 ± 6.9	87.7 ± 26.2	62.1 ± 18.7	48.7 ± 13.4	28.9 ± 6.9	<0.001

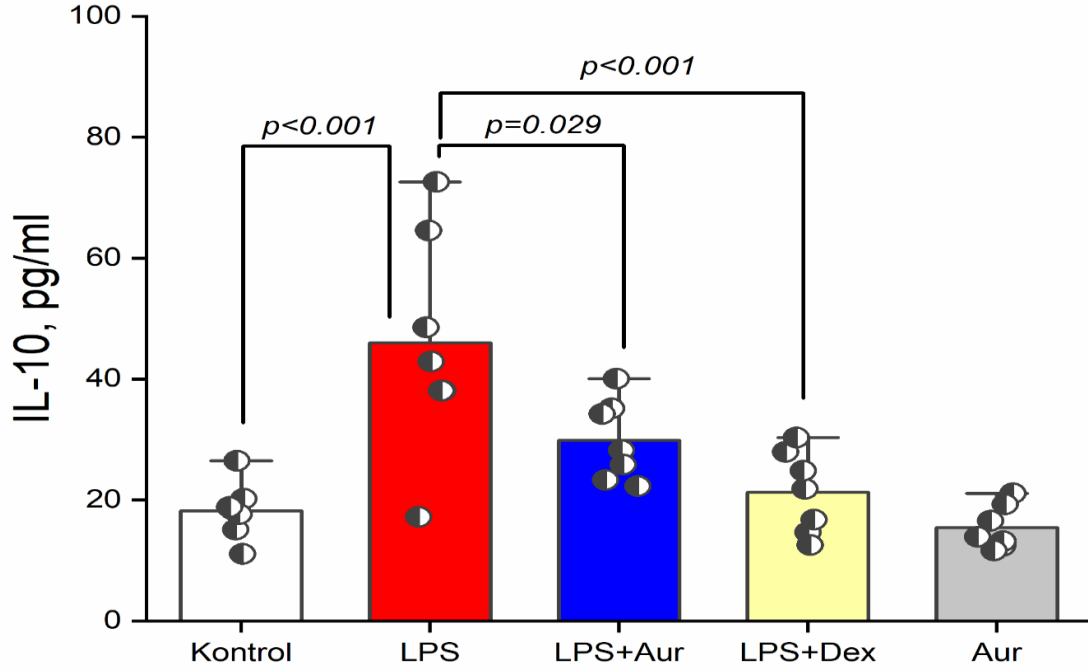
Tablo 3: Gruplar arasında biyokimyasal verilerin karşılaştırılması (LPS:Lipopolisakkarid, Aur:Aurepten, Dex:Dexametazon)



Şekil 4: Gruplar arasında TNF- α değerlerinin karşılaştırılması

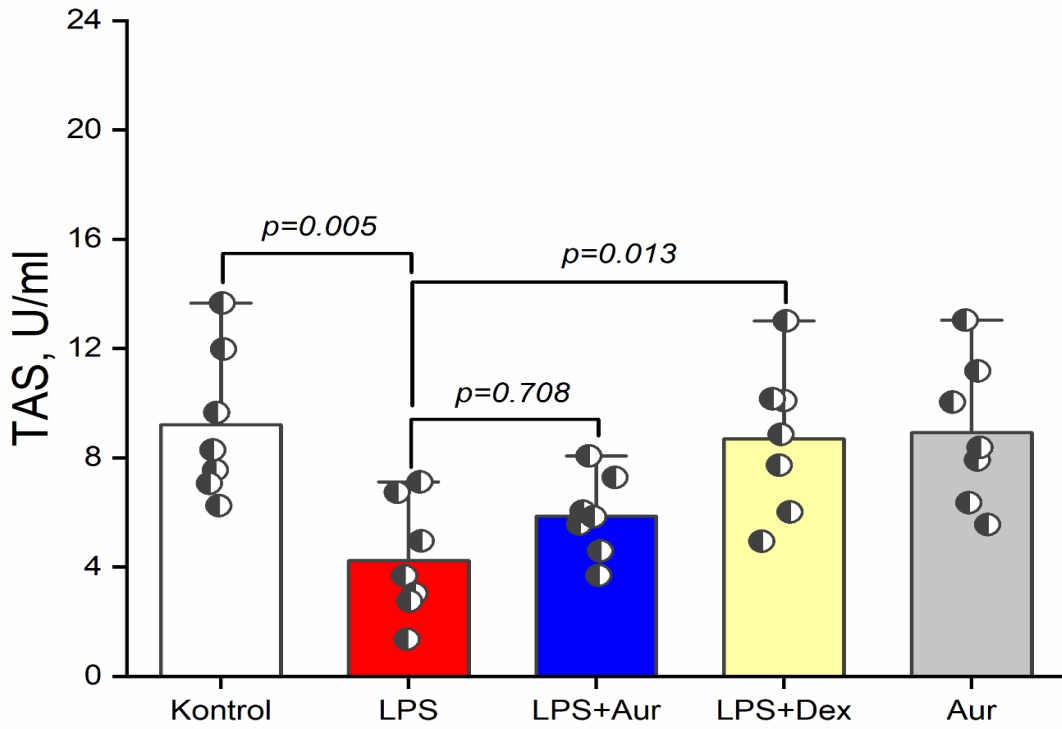
Gruplar arasında IL-10 değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$).

LPS ile kontrol grupları arasında IL-10 değerleri açısından anlamlı bir fark vardı (45.9 ± 18.3 vs. 18.2 ± 4.7 pg/ml, $p<0.001$). LPS+dexametazon grubundaki IL-10 değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (21.2 ± 6.8 vs. 45.9 ± 18.3 pg/ml, $p<0.001$). IL-10 değerleri aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (29.8 ± 6.7 vs. 45.9 ± 18.3 pg/ml, $p=0.029$) (Tablo 3) (Şekil 5).



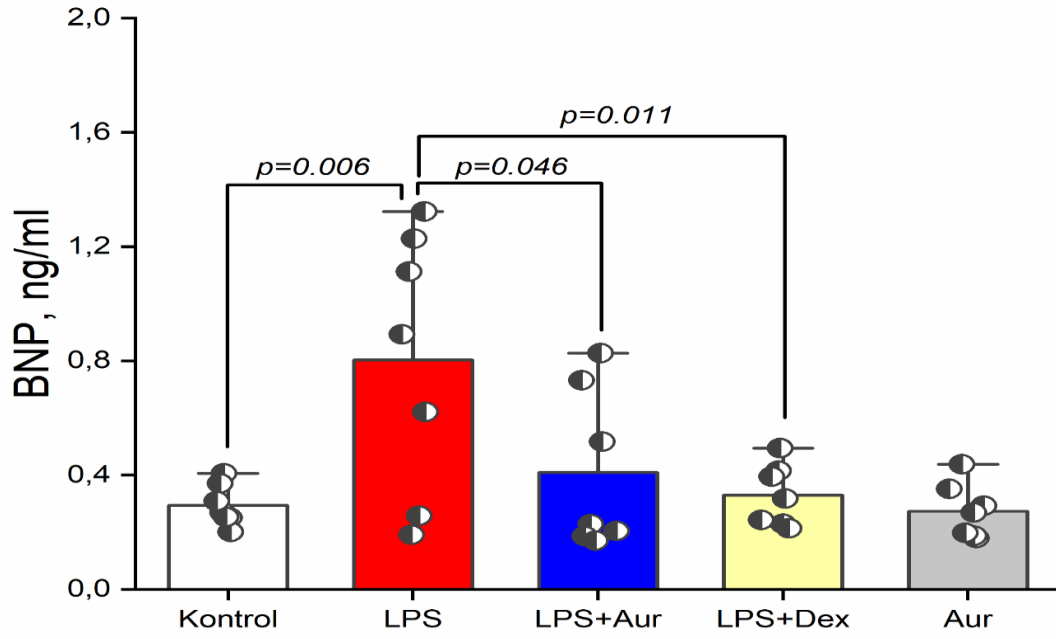
Şekil 5: Gruplar arasında IL-10 değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında TAS değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında TAS değerleri açısından anlamlı bir fark vardı (4.2 ± 2.1 vs. 9.2 ± 2.7 U/ml, $p=0.005$). LPS+dexametazon grubundaki TAS değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (8.6 ± 2.7 vs. 4.2 ± 2.1 U/ml, $p<0.001$). Buna karşılık TAS değerleri LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (5.8 ± 1.4 vs. 4.2 ± 2.1 U/ml, $p=0.708$) (Tablo 3) (Şekil 6).



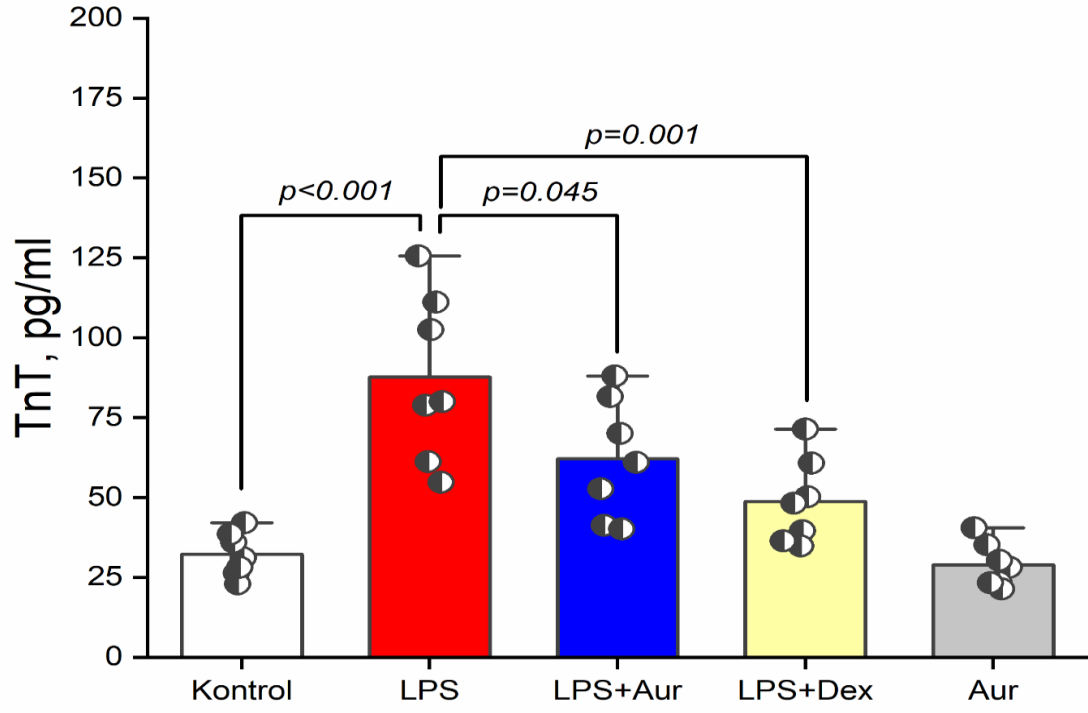
Şekil 6: Gruplar arasında TAS değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında BNP değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.002$). LPS ile kontrol grupları arasında BNP değerleri açısından anlamlı bir fark vardı (0.8 ± 0.4 vs. 0.2 ± 0.07 ng/ml, $p=0.006$). LPS+dexametazon grubundaki BNP değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (0.3 ± 0.1 vs. 0.8 ± 0.4 ng/ml, $p=0.011$). BNP değerleri aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (0.4 ± 0.2 vs. 0.8 ± 0.4 ng/ml, $p=0.046$) (Tablo 3) (Şekil 7).



Şekil 7: Gruplar arasında BNP değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında troponin T değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında troponin T değerleri açısından anlamlı bir fark vardı (87.7 ± 26.2 vs. 32.1 ± 6.9 pg/ml, $p<0.001$). LPS+dexametazon grubundaki troponin T değerleri LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (48.7 ± 13.4 vs. 87.7 ± 26.2 pg/ml, $p=0.001$). TnT değerleri aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (62.1 ± 18.7 vs. 87.7 ± 26.2 pg/ml, $p=0.045$) (Tablo 3) (Şekil 8).



Şekil 8: Gruplar arasında TnT değerlerinin karşılaştırılması

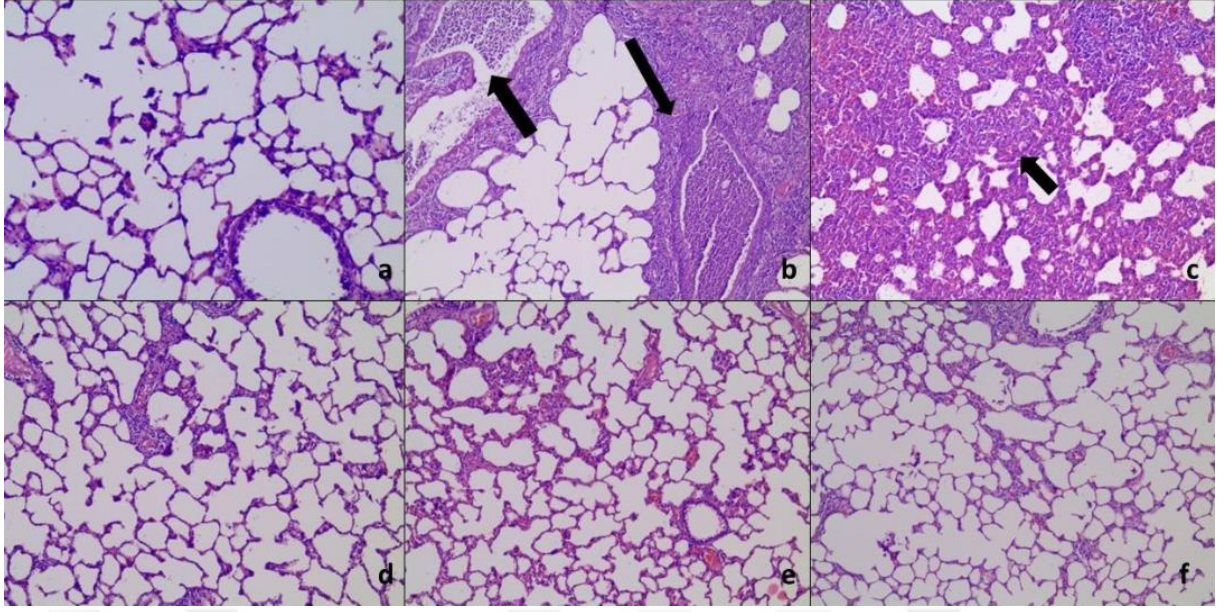
3.2. HİSTOLOJİK İNCELEMELER

3.2.1. PULMONER HİSTOLOJİK İNCELEMELER

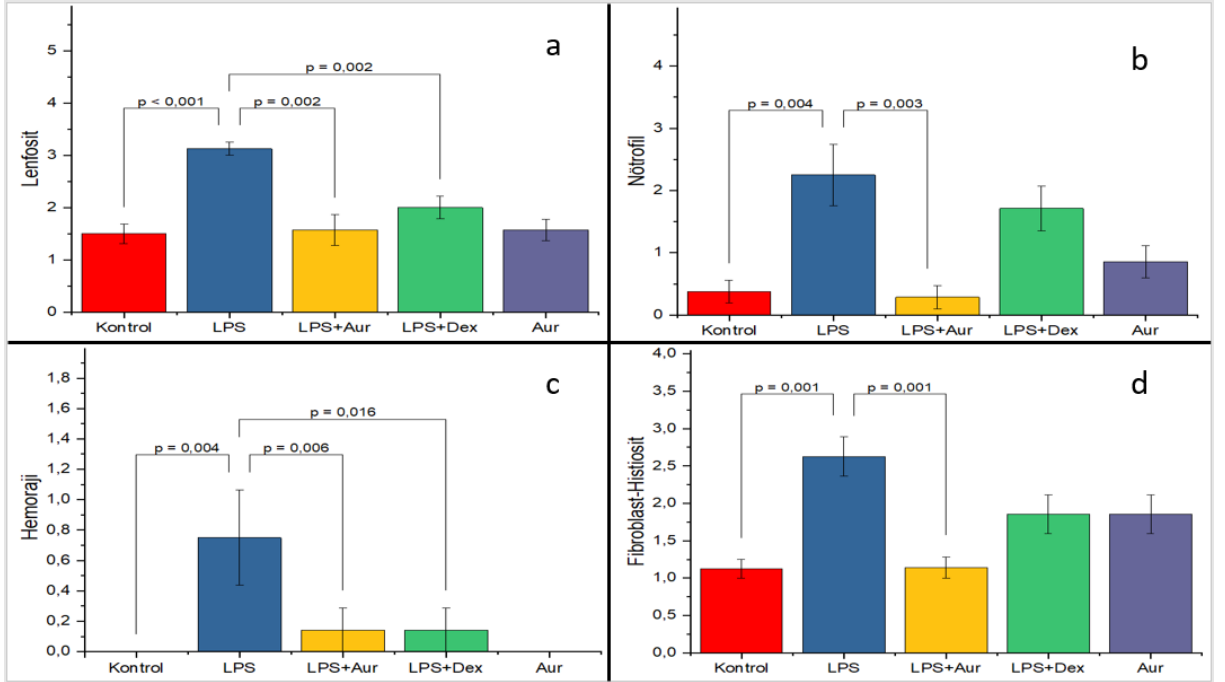
İlk önce oluşturulan akut akciğer hasarının histolojik incelemesi yapıldı. Gruplar arasında pulmoner lenfosit skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında lenfosit skorları açısından anlamlı bir fark vardı (1.5 ± 0.53 vs. 3.12 ± 0.35 , $p<0.001$) (Şekil 9a, 9b). LPS+dexametazon grubundaki lenfosit skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (2 ± 0.57 vs. 3.12 ± 0.35 , $p=0.002$) (Şekil 9f). Lenfosit skorları aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (1.57 ± 0.78 vs. 3.12 ± 0.35 , $p=0.002$) (Tablo 4) (Şekil 10a) (Şekil 9d, 9e).

Özellikler	Kontrol	LPS	LPS+Aur	LPS+Dex	Aur	p
Lenfosit	1.5 ± 0.53	3.12 ± 0.35	1.57 ± 0.78	2 ± 0.57	1.57 ± 0.53	<0.001
Nötrofil	0.37 ± 0.51	2.25 ± 1.38	0.28 ± 0.48	1.71 ± 0.95	0.85 ± 0.69	0.001
Hemoraji	0 ± 0	1.37 ± 1	0 ± 0	0.14 ± 0.37	0.57 ± 0.78	0.002
Fibroblast ve Histiosit	1.12 ± 0.35	2.62 ± 0.74	1.14 ± 0.37	1.85 ± 0.69	1.85 ± 0.69	0.001
Konjesyon	1.25 ± 0.7	2.25 ± 0.7	1.71 ± 0.75	1.85 ± 0.69	0.8 ± 0.69	0.015
Abse	0 ± 0	1 ± 1.41	0 ± 0	1.28 ± 1.11	0 ± 0	0.003
Makrofaj	0.25 ± 0.46	1.25 ± 0.88	0.42 ± 0.53	0.42 ± 0.53	0.57 ± 0.53	0.069

Tablo 4: Gruplar arasında akciğer histolojik skorlarının karşılaştırılması (LPS:Lipopolisakkarid, Aur:Aurepten, Dex:Dexametazon)



Şekil 9: Akciğer dokusundaki histolojik değişiklikleri gösteren H&E boyalı kesitler (a: Kontrol grubu, HEX100; b: LPS grubu: Yoğun lenfosit ve nötrofillerin eşlik ettiği inflamasyon ve alveol duvar kalınlaşması, HEX100; c: LPS grubu: Hemoraji ve alveol duvarında fibroblast ve histiyositlerle birlikte kalınlaşma, HEX100; d: Kontrol+Aurapten grubu, HEX100; e: Aurepten grubu, HEX100; f: Pozitif kontrol (LPS+dexametazon) grubu, HEX100)



Şekil 10: Gruplar arasında pulmoner histolojik skorların değişimi

Gruplar arasında pulmoner nötrofil skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında nötrofil skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0.37 ± 0.51 vs. 2.25 ± 1.38 , $p=0.004$) (Şekil 9a, 9b). Nötrofil skorları LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (0.28 ± 0.48 vs. 2.25 ± 1.38 , $p=0.003$). Buna karşılık nötrofil skorları LPS grubuna göre LPS+dexametazon grubunda anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (1.71 ± 0.95 vs. 2.25 ± 1.38 , $p=0.44$) (Tablo 4) (Şekil 10b).

Gruplar arasında pulmoner hemoraji skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.002$). LPS ile kontrol grupları arasında hemoraji skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0 ± 0 vs. 1.37 ± 1 , $p=0.004$) (Şekil 9c). LPS+dexametazon grubundaki hemoraji skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (0.14 ± 0.37 vs. 1.37 ± 1 , $p=0.016$). Hemoraji skorları aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (0 ± 0 vs. 1.37 ± 1 , $p=0.006$) (Tablo 4) (Şekil 10c).

Gruplar arasında pulmoner fibroblast ve histiosit skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında fibroblast ve histiosit skorları açısından anlamlı bir fark vardı (1.12 ± 0.35 vs. 2.62 ± 0.74 , $p=0.001$) (Şekil 9c). Fibroblast ve histiosit skorları LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda anlamlı oranda düşüktü (1.14 ± 0.37 vs. 2.62 ± 0.74 , $p=0.001$). Buna karşılık fibroblast ve histiosit skorları LPS grubuna göre LPS+dexametazon grubunda anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (1.85 ± 0.69 vs. 2.62 ± 0.74 , $p=0.066$) (Tablo 4) (Şekil 10d).

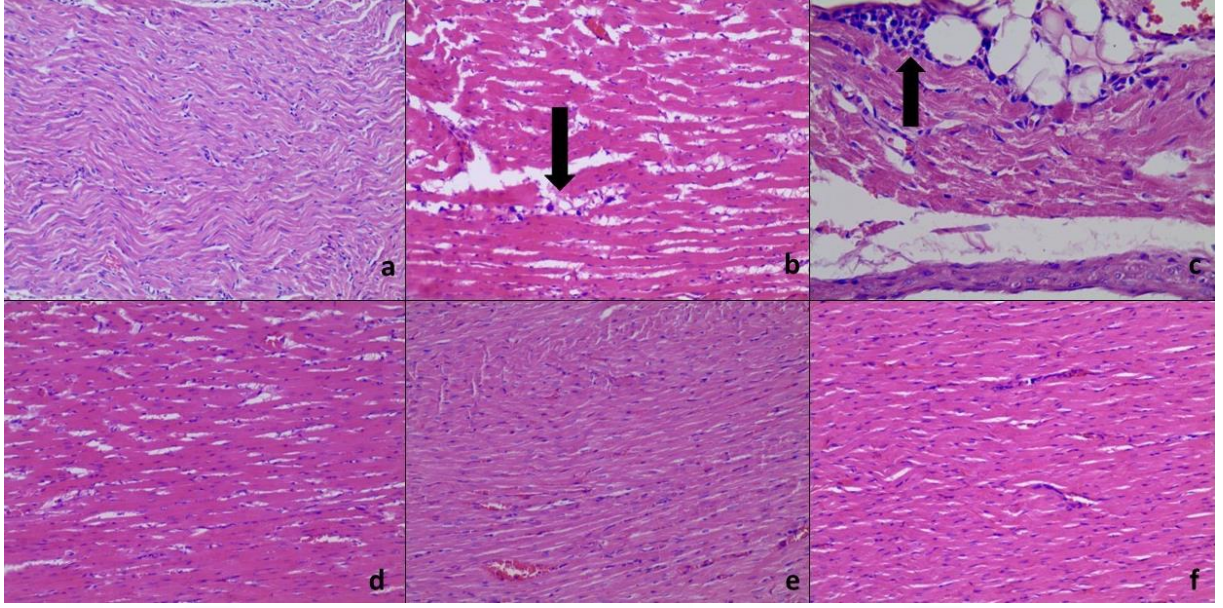
Gruplar arasında pulmoner konjesyon skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında konjesyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (1.25 ± 0.7 vs. 2.25 ± 0.7 , $p=0.019$), diğer gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında pulmoner abse skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.003$), ancak bu farklılık sadece LPS+dexametazon ile Aurepten grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktaydı (0 ± 0 vs. 1.28 ± 1.11 , $p=0.009$), diğer gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında pulmoner makrofaj skorları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.069$).

3.2.2. KARDİYAK HİSTOLOJİK İNCELEMELER

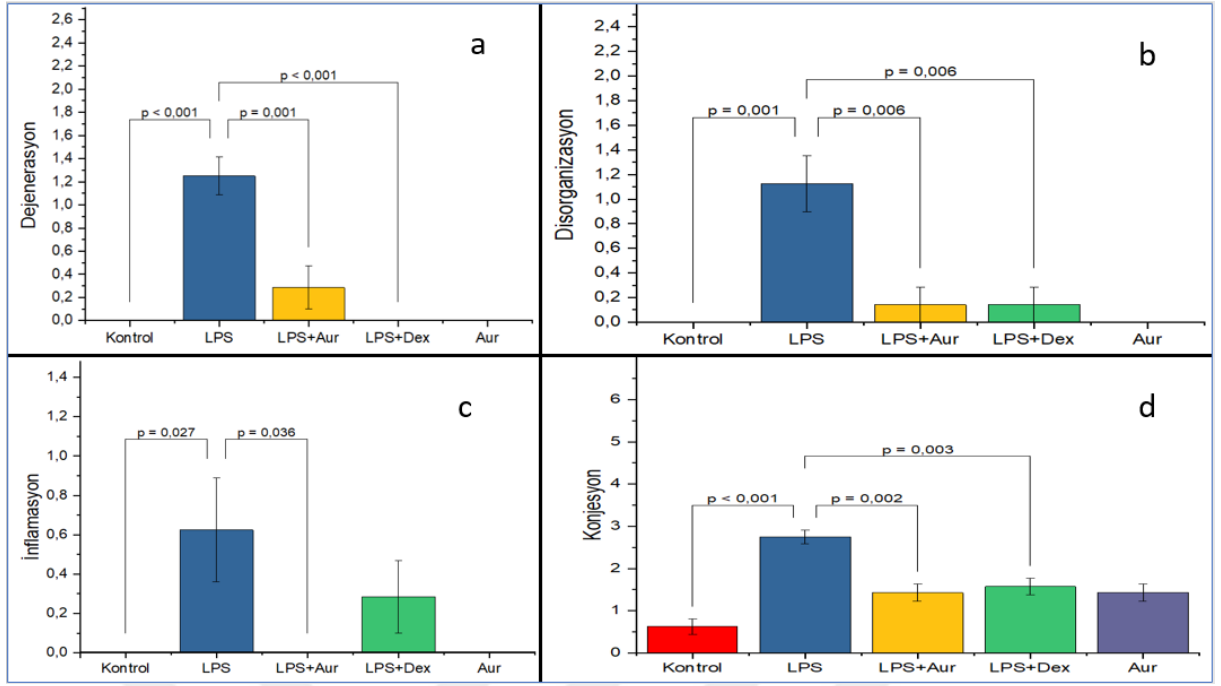
Bu aşamada oluşturulan akut akciğer hasarına sekonder gelişen kardiyak hasara ait histolojik değişikliklere ait incelemeler yapıldı. Gruplar arasında kardiyak dejenerasyon skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında dejenerasyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0 ± 0 vs. 1.25 ± 0.46 , $p<0.001$) (Şekil 11a, 11b). LPS+dexametazon grubundaki dejenerasyon skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (0 ± 0 vs. 1.25 ± 0.46 , $p<0.001$) (Şekil 11f). Dejenerasyon skorları aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (0.28 ± 0.48 vs. 1.25 ± 0.46 , $p=0.005$) (Tablo 5) (Şekil 12a). (Şekil 11d, 11e).



Şekil 11: Miyokardtaki histolojik değişiklikleri gösteren H&E boyalı kesitler (a: Kontrol grubu, HEX200, b: LPS grubu, kas liflerinde dejenerasyon ve sitoplazmik vakuolizasyon, HEX200, c: LPS grubu, kas lifleri arasında inflamasyon, HEX400, d: Kontrol+Aurepten grubu, HEX200, e: Aurepten grubu, HEX200, f: Pozitif kontrol (LPS+Dexametazon), HEX200)

Özellik	Kontrol	LPS	LPS+Aur	LPS+Dex	Aur	p
Dejenerasyon	0±0	1.25±0.46	0.28±0.48	0±0	0±0	<0.001
Disorganizasyon	0±0	1.12±0.64	0.14±0.37	0.14±0.37	0±0	<0.001
İnflamasyon	0±0	0.62±0.74	0±0	0.28±0.48	0±0	0.021
Konjesyon	0.62±0.51	2.75±0.46	1.42±0.53	1.57±0.53	1.42±0.53	<0.001
Vakuolizasyon	0±0	0.5±0.5	0.42±0.53	0.14±0.37	0±0	0.045
Hemoraji	0±0	0.75±0.88	0.14±0.37	0.14±0.37	0±0	0.042
Nekroz	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	1

Tablo 5. Gruplar arasında miyokardiyal histolojik skorların karşılaştırılması (LPS:Lipopolisakkarid, Aur:Aurepten, Dex:Dexametazon)



Şekil 12. Gruplar arasında miyokardiyal histolojik skorların değişimi

Gruplar arasında kardiyak disorganizasyon skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında disorganizasyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0 ± 0 vs. 1.12 ± 0.64 , $p = 0.001$). LPS+dexametazon grubundaki disorganizasyon skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (0.14 ± 0.37 vs. 1.12 ± 0.64 , $p = 0.006$). Disorganizasyon skorları aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (0.14 ± 0.37 vs. 1.12 ± 0.64 , $p = 0.006$) (Tablo 5) (Şekil 12b).

Gruplar arasında kardiyak inflamasyon skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p = 0.021$). LPS ile kontrol grupları arasında inflamasyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0 ± 0 vs. 0.62 ± 0.74 , $p = 0.027$) (Şekil 15c). İnflamasyon skorları LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda anlamlı oranda düşüktü (0 ± 0 vs. 0.62 ± 0.74 , $p = 0.036$). Buna

karşılık inflamasyon skorları LPS grubuna göre LPS+dexametazon grubunda anlamlı bir farklılık göstermemekteydi (0.28 ± 0.48 vs. 0.62 ± 0.74 , $p=0.35$) (Tablo 5) (Şekil 12c).

Gruplar arasında kardiyak konjesyon skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). LPS ile kontrol grupları arasında konjesyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0.62 ± 0.51 vs. 2.75 ± 0.46 , $p<0.001$). LPS+dexametazon grubundaki konjesyon skorları LPS grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (1.57 ± 0.53 vs. 2.75 ± 0.46 , $p=0.003$). Konjesyon skorları aynı şekilde LPS grubuna göre LPS+Aurepten grubunda da anlamlı oranda düşüktü (1.42 ± 0.53 vs. 2.75 ± 0.46 , $p=0.002$) (Tablo 5) (Şekil 12d).

Gruplar arasında kardiyak vakuolizasyon skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.045$). Gruplardan sadece LPS ile kontrol grupları arasında vakuolizasyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0 ± 0 vs. 0.5 ± 0.5 , $p=0.025$) (Şekil 11b), diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Gruplar arasında kardiyak hemoraji skorları açısından anlamlı bir fark saptandı ($p=0.042$). Gruplardan sadece LPS ile kontrol grupları arasında vakuolizasyon skorları açısından anlamlı bir fark vardı (0 ± 0 vs. 0.75 ± 0.88 , $p=0.027$), diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 5).

Gruplar arasında kardiyak nekroz skorları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=1$) (Tablo 5).

4. TARTIŞMA

Akut akciğer hasarı (ALI), alveollerin primer veya sekonder nedenlere sitokin fırtınası ve oksidatif strese maruz kalarak endotelyal ve epitelyal bariyerlerin hasar görmesi ile karakterizedir (Reiss et al., 2012). ARDS, ALI'nin ilerlemiş bir formudur, bu tabloda maruz kalınan sitokinler ve oksidatif stres sadece akciğerleri değil, tüm organları etkileyebilmektedir. PARDS çocukluk çağındaki morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden birisidir (López-Fernández et al., 2012). Değişik etyolojik nedenlere sekonder başlayan bu süreçte gerçekleşen sitokin fırtınası ve artan serbest oksijen radikallerinin etkisiyle akciğer parenkimi hasarlanmakta ve alveollerde ödem oluşmaktadır (Jain & DalNogare, 2006) (Rocco et al., 2009) (Quinlan et al., 1997).(Chow et al., 2003). Bu durum ventilasyon/perfüzyon dengesizliği oluşturarak hipoksemiye yol açmaktadır, PARDS'ın önemli bileşenlerinden birisi olan hipoksemi, tablonun şiddeti ile ilişkilidir. ARDS'yi doğrudan tedavi edebilecek bir ilaç mevcut değildir, tedavi yaklaşımının temelini inflamatuvar yanıtı baskılamak, oksidan/antioksidan dengeyi sağlamak ve hipoksiden korunmak şeklindedir (Fan et al., 2018; Khemani et al., 2015). Bu hastalarda özellikle hipoksemiye düzeltmek amacıyla değişik ventilasyon stratejileri uygulanmaktadır (Terragni et al., 2007). (Fan et al., 2005). Günümüzdeki teknolojik ilerlemeye rağmen maalesef PARDS'nin etkili bir tedavisinin olmaması (Baron & Levy, 2016) hem PARDS'nin ve hem de eşlik eden tablolarının patolojik süreçlerini anlamayı daha değerli kılmaktadır, elde edilebilecek olan bulgular bu tabloları tedavi etmeyi sağlayacak yeni yöntemlerin geliştirilmesine imkan sağlayacaktır.

Sepsis kaynaklı ARDS tablosunun gelişmesine bakteriyel endotoksinler ve ekzotoksinler, aşırı sitokin salınımı ve uygun olmayan antiinflamatuvar yanıt neden olmaktadır (Sagy et al., 2013). Gelişen PARDS günümüz teknoloji ve tedavi

olanaklarına rağmen hala yüksek bir mortaliteye sahiptir. Mortalitenin yüksek olmasında akciğer kaynaklı hastalıkların neden olduğu kardiyak disfonksiyonun önemli bir yeri vardır (Zimmerman et al., 2009). ARDS sonrası gelişen kardiyak disfonksiyon enfeksiyöz patojene (Corrales-Medina et al., 2013), sistemik inflamasyona (Mann, 2002), endotel disfonksiyonuna (Aliberti & Ramirez, 2014), artmış protrombotik duruma (Corrales-Medina et al., 2013), yüksek kardiyak oksijen ihtiyacına bağlıdır (Corrales-Medina et al., 2013). Akut akciğer hasarlarındaki miyokardiyal hasardan özellikle T helper hücreleri tarafından tetiklenen sitokin fırtınası, respiratuvar disfonksiyon ve hipokseminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Huang et al., 2020; Wong et al., 2004; Zheng et al., 2020). Pro-inflamatuvar/antiinflamatuvar sitokin fırtınasının baskılanamaması ile oluşan oksidatif stres ARDS tablosunun kötüleşmesine ve multiorgan yetmezliğinin gelişmesine neden olmaktadır (Sagy et al., 2013). Buradan yola çıkarak antioksidan, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri olan auroptenin (Bibak et al., 2019; Derosa et al., 2016) ARDS sonrası gelişen kardiyak disfonksiyondaki etkisini araştırdık.

Makrofajlar, zararlı patojenlere karşı korunmada rol alan en önemli hücrelerden birisidir. Bu hücreler uyarıldıklarında temel savunma sistemini harekete geçirmek için TNF- α ve IL-1 gibi çeşitli pro-inflamatuvar sitokinler salgırlar, bu sayede zararlı etken ortadan kaldırılabilecektir (Daniels et al., 1990; Dinarello, 1989). Akut akciğer hasarında artan en önemli pro-inflamatuvar sitokin TNF- α 'dır. Çalışmamızda da LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında en önemli pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α değerlerinin arttığı saptanmıştır, histolojik olarak da bu tablolarda pulmoner lenfosit, nötrofil, hemoraji, konjesyon, fibroblast ve histiosit skorlarının arttığı gösterilmiştir.

Artan TNF- α düzeyleri miyokardiyal disfonksiyona yol açabilmektedir. ARDS'li olgularda artan serbest oksijen radikalleri ile beraber kardiyomiyositlerde kontraktıl disfonksiyona, hipertrofiye ve apoptozise neden olmaktadır (Kimiatsu et al., 2002; Kleinbongard et al., 2011; Spear et al., 2007). Çalışmamızda da akut akciğer hasarında artan en önemli pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın miyokardiyal hasara yol açtığı, serum seviyeleri artan BNP ve TnT ile gösterilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon, inflamasyon ve konjesyon skorlarının arttığı gösterilmiştir.

Deksametazonun inflamatuvar süreçleri baskılayabildiği bilinmektedir, etkileyebildiği en önemli pro-inflamatuvar sitokin TNF- α 'dır (Chuang et al., 2017). Çalışmamızda da LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında en önemli pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α değerlerinin deksametazon ile düşürüldüğü saptanmıştır, histolojik olarak da bu tablolarda pulmoner lenfosit ve hemoraji skorlarının azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda artan TNF- α düzeylerine sekonder gelişen miyokardiyal disfonksiyonda deksametazon kullanıldığında bu disfonksiyonun göstergesi olan BNP ve TnT değerleri baskılanabilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon ve konjesyon skorlarının azaldığı gösterilmiştir.

Aureptenin en önemli etkilerinden birisi de inflamasyonu baskılayabilmesidir, yapılan çalışmalar aureptenin serum TNF- α salınımını büyük ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (Murakami et al., 2000). Çalışmamızda da LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında en önemli pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α değerlerinin düşürülebildiği gösterilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda pulmoner lenfosit, nötrofil, hemoraji, fibroblast ve histiosit skorlarının düşürülebildiğini gösterilmiştir.

Çalışmamızda artan TNF- α düzeylerine sekonder gelişen miyokardiyal disfonksiyonda asepten kullanıldığında bu disfonksiyonun göstergesi olan BNP ve TnT değerleri baskılanabilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon, inflamasyon ve konjesyon skorlarının azaldığı gösterilmiştir.

İmmün sistem; konağı patojen mikroorganizmalardan korumak için inflamatuvar bir yanıt oluşturur. Bu yanıtın aşırı olduğu durumlarda konakçı da zarar görmektedir, bu durumun önlenmesi için antiinflamatuvar süreçlere ihtiyaç vardır. IL-10 inflamatuvar süreçlerin dengelenmesinde en önemli role sahip antiinflamatuvar sitokindir (Hawrylowicz & O'Garra, 2005; Moore et al., 2001; O'Garra et al., 2008). IL-10, sitokin sentez inhibitör faktör olarak da bilinmektedir. T lenfositler, monositler, makrofajlar, lenfositler ve nötrofiller tarafından sentezlenmektedir. Makrofaj ve monosit fonksiyonlarını inhibe eder, T lenfositleri ve NK hücreleri tarafından sitokin üretimini baskılar (Moore et al., 2001). LPS enjeksiyonundan sonra sitokin seviyelerinde farklı yönlerde dalgalanmalar olabilmektedir, bu tablolarda IL-10'un azaldığını bildiren yayınlar olabildiği gibi (Qin & Qiu, 2018) (Olimpio et al., 2022), tam tersi arttığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (Matsumura et al., 2012; Tian et al., 2022). Çalışmamızda da LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında en önemli anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 değerlerinin arttığı saptanmıştır, histolojik olarak da bu tablolarda pulmoner lenfosit, nötrofil, hemoraji, konjesyon, fibroblast ve histiosit skorlarının arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda akut akciğer hasarında artan en önemli anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un miyokardiyal hasara yol açtığı, serum seviyeleri artan BNP ve TnT ile gösterilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon, inflamasyon ve konjesyon skorlarının arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında en önemli anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 değerlerinin deksametazon ile düşürüldüğü saptanmıştır, histolojik olarak da bu tablolarda pulmoner lenfosit ve hemoraji skorlarının azaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar IL-10 değerlerinin deksametazon ile düşürüldüğünü göstermiştir (Rahimi et al., 2019).

Çalışmamızda artan IL-10 düzeylerine sekonder gelişen miyokardiyal disfonksiyonda deksametazon kullanıldığında bu disfonksiyonun göstergesi olan BNP ve TnT değerleri baskılanabilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon ve konjesyon skorlarının azaldığı gösterilmiştir.

Aureptenin en önemli etkilerinden birisi de immünomodülatör etkinliğidir (Askari et al., 2018), yapılan çalışmalar aureptenin inflamatuvar süreçlerde tüm sitokin düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (Askari et al., 2018). Çalışmamızda artan IL-10 düzeylerine sekonder gelişen miyokardiyal disfonksiyonda aurepten kullanıldığında bu disfonksiyonun göstergesi olan BNP ve TnT değerleri baskılanabilmiştir, histolojik olarak da bu tablolarda kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon, inflamasyon ve konjesyon skorlarının azaldığı gösterilmiştir.

Antioksidanlar; protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktirebilen maddelerdir. Bu maddeler organizmada oluşan bir oksidatif stres durumuna karşı substratları oksijen radikallerine karşı korurlar (Jacob & Burri, 1996)(Valko et al., 2007). Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılırlar. Endojen antioksidanlar: süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon S transferaz (GST), glutatyon redüktaz, bilirubin, albumin, ürik asit, α - tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Eksojen kaynaklı antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini,

asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (Scandalios, 2002). Akciğerler, oksidatif süreçlerden en çok etkilenen organlardır. İnflamatuvar süreçlerde rol alan nötrofiller, alveolar makrofajlar, eozinofiller, artmış lenfositler, epitelium hücreleri ve mast hücreleri hastaların akciğerlerinde oksidan-antioksidan dengesini değiştirebilen oksijen radikalleri salgırlar. Akut akciğer hasarında hastalar yüksek FiO₂ değerleri ile tedavi ve nötrofil aktivasyonundan dolayı ciddi oksidatif stres yaşarlar (Quinlan et al., 1997). (Dekhuijzen et al., 1996; Yu, 1994). Oksidan ve antioksidanlar ölçülebilmektedir. Antioksidanlar sinerjist olarak çalışmaktadırlar, bu nedenle total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (Ghiselli et al., 2000). Çalışmamızda LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında TAS kapasitesinde azalma saptanmıştır, TAS kapasitesindeki bu azalma histolojik olarak da pulmoner lenfosit, nötrofil, hemoraji, konjesyon, fibroblast ve histiosit skorlarının artmasına katkı sağlamıştır.

Artan bu serbest oksijen radikalleri kalpte kalsiyum, sodyum, potasyum ve sodyum-kalsiyum kanalları dahil olmak üzere uyarılma ve kasılma ile ilgili proteinlerin yapısını bozar. Bu durum bir yandan kardiyomyositlerin elektrofizyolojisini ve kasılma mekanizmasını olumsuz etkilerken, diğer yandan da enerji metabolizmasında yer alan proteinlerin fonksiyonunu bozarak enerji açığına da neden olabilmektedir (Takimoto & Kass, 2007; van der Pol et al., 2019).

Çalışmamızda da akut akciğer hasarında azalan TAS kapasitesinin myokardial hasara yol açtığı, serum seviyeleri artan BNP ve TnT ile gösterilmiştir, TAS kapasitesindeki bu azalma histolojik olarak da kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon, inflamasyon ve konjesyon skorlarının artmasına katkı sağlamıştır.

Deksametazonun güçlü bir antioksidan etkinliği mevcuttur (Rocksén et al., 2000). Çalışmamızda da LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında azalan TAS kapasitesinin deksametazon ile yükseldiği saptanmıştır, TAS kapasitesindeki bu artış histolojik olarak da pulmoner lenfosit ve hemoraji skorlarının azalmasına katkı sağlamıştır.

Çalışmamızda azalan TAS kapasitesine sekonder gelişen miyokardiyal disfonksiyonda deksametazon kullanıldığında bu disfonksiyonun göstergesi olan BNP ve TnT değerlerinin baskılanabildiği gösterilmiştir, TAS kapasitesindeki bu artış histolojik olarak da kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon ve konjesyon skorlarının azalmasına katkı sağlamıştır.

Çalışmamızda LPS'ye sekonder gelişen akut akciğer hasarında aurepten kullanıldığında TAS kapasitesinin istatistiksel olarak olmasa da arttırılabildiği gösterilmiştir, histolojik olarak TAS kapasitesindeki bu artış pulmoner lenfosit, nötrofil, hemoraji, fibroblast ve histiosit skorlarının istatistiksel olarak anlamlı oranda düşürülebilmesine katkı sağlamıştır.

Aureptenin en önemli etkilerinden birisi de antioksidan etkinlik gösterebilmesidir (Askari et al., 2021; Bibak et al., 2019). Çalışmamızda azalan TAS kapasitesine sekonder gelişen miyokardiyal disfonksiyonda aurepten kullanıldığında bu disfonksiyonun göstergesi olan BNP ve TnT değerlerinin baskılanabildiği gösterilmiştir, aurepten kullanıldığında TAS kapasitesindeki bu artış histolojik olarak da kardiyak dejenerasyon, disorganizasyon, inflamasyon ve konjesyon skorlarının azalmasına katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma ALI/ARDS'ye sekonder bir myokardiyal hasarın gelişebileceğine işaret etmektedir, bu sonuç miyokardiyal hasarın altında yatan mekanizmanın daha fazla araştırılması gerekliliğini göstermektedir. Ayrıca

aureptenin inflamasyonu baskılayıcı ve antioksidan etkileri ile hem ARDS’de ve hem de bu tabloya sekonder gelişen myokardiyal hasarın tedavi edilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocuk yoğun bakım ünitelerine yatışların en önemli nedenlerinden birisi olan ARDS tablolarında pro-inflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin ve oksidan/anti-oksidan dengesizlikleri gelişmektedir, bu dengesizlikler ve oluşan hipoksemi vücutta değişik organları etkileyebilmektedir. ARDS sırasında gelişen kardiyak disfonksiyon mortalite oranlarını arttırması açısından önemlidir. Bu çalışmada antioksidan, immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri olan aureptenin akut akciğer hasarına bağlı kardiyak fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağını test ettik. Çalışmamızda birkaç önemli sonuç elde ettik;

1. Akut akciğer hasarı hem biyokimyasal ve hem de histolojik olarak kardiyak disfonksiyona neden olabilmektedir.
2. Aureptenin akut akciğer hasarının tedavisinde kullanılabilmektedir.
3. Aureptenin hem inflamasyonu baskılayarak ve hem de antioksidan özellikleri sayesinde akut akciğer hasarına sekonder gelişen kardiyak disfonksiyonunun tedavisinde kullanılabileceği hem biyokimyasal ve hem de histolojik olarak gösterilebilmektedir.

Bu sonuçların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- A Potz, B., Sellke, F. W., & Abid, M. R. (2016). Endothelial ROS and Impaired Myocardial Oxygen Consumption in Sepsis-induced Cardiac Dysfunction. *Journal of Intensive and Critical Care*, 02(01). <https://doi.org/10.21767/2471-8505.100020>
- Abbas, A. K., Murphy, K. M., & Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. In *Nature* (Vol. 383, Issue 6603). <https://doi.org/10.1038/383787a0>
- Albert, R. K., & Hubmayr, R. D. (2000). The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(5). <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9901037>
- Aliberti, S., & Ramirez, J. A. (2014). Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. In *Current Opinion in Infectious Diseases* (Vol. 27, Issue 3). <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000055>
- Annunziato, F., Cosmi, L., & Romagnani, S. (2010). Human and murine Th17. In *Current Opinion in HIV and AIDS* (Vol. 5, Issue 2). <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833647c2>
- Arabi, M., Nasab, S. H., Lorigooini, Z., Boroujeni, S. N., Mortazavi, S. M., Anjomshoa, M., & Amini-Khoei, H. (2021). Auraptene exerts protective effects on maternal separation stress-induced changes in behavior, hippocampus, heart and serum of mice. *International Immunopharmacology*, 93. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107436>
- Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., & Levine, B. E. (1967). Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2(7511), 319–323. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90168-7)
- Askari, V. R., Baradaran Rahimi, V., Rezaee, S. A., & Boskabady, M. H. (2018). Auraptene regulates Th1/Th2/TReg balances, NF-κB nuclear localization and nitric oxide production in normal and Th2 provoked situations in human isolated lymphocytes. *Phytomedicine*, 43. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.049>
- Askari, V. R., Rahimi, V. B., Zargarani, R., Ghodsi, R., Boskabady, M., & Boskabady, M. H. (2021). Anti-oxidant and anti-inflammatory effects of auraptene on phytohemagglutinin (PHA)-induced inflammation in human lymphocytes. *Pharmacological Reports*, 73(1). <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00083-5>
- Banavasi, H., Nguyen, P., Osman, H., & Soubani, A. O. (2021). Management of ARDS – What Works and What Does Not. In *American Journal of the Medical Sciences* (Vol. 362, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.12.019>
- Baron, R. M., & Levy, B. D. (2016). Recent advances in understanding and treating ARDS. In *F1000Research* (Vol. 5). <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.7646.1>
- Beitler, J. R., Shaeji, S., Montesi, S. B., Devlin, A., Loring, S. H., Talmor, D., & Malhotra, A. (2014). Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: A meta-analysis. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 40, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3194-3>
- Bell, R. C., Coalson, J. J., Smith, J. D., & Johanson, W. G. (1983). Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 99(3). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-3-293>
- Bellingan, G. J. (2002). The pulmonary physician in critical care: 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. In *Thorax* (Vol. 57, Issue 6). <https://doi.org/10.1136/thorax.57.6.540>

- Bibak, B., Shakeri, F., Barreto, G. E., Keshavarzi, Z., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2019). A review of the pharmacological and therapeutic effects of auraptene. In *BioFactors* (Vol. 45, Issue 6). <https://doi.org/10.1002/biof.1550>
- Braun, C. M., Huang, S. K., Bashian, G. G., Kagey-Sobotka, A., Lichtenstein, L. M., & Essayan, D. M. (1997). Corticosteroid modulation of human, antigen-specific Th1 and TH2 responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 100(3). [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70255-0](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70255-0)
- Briel, M., Meade, M., Mercat, A., Brower, R. G., Talmor, D., Walter, S. D., Slutsky, A. S., Pullenayegum, E., Zhou, Q., Cook, D., Brochard, L., Richard, J. C. M., Lamontagne, F., Bhatnagar, N., Stewart, T. E., & Guyatt, G. (2010). Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. In *JAMA* (Vol. 303, Issue 9). <https://doi.org/10.1001/jama.2010.218>
- Caputo, N. D., Strayer, R. J., & Levitan, R. (2020). Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Academic Emergency Medicine*, 27(5). <https://doi.org/10.1111/acem.13994>
- Cheng, J., Zong, Z. W., & Chen, M. (2017). Researches on obeticholic acid for the treatment of primary billiary cholangitis. In *Chinese Journal of New Drugs* (Vol. 26, Issue 17).
- Cherian, S. V., Kumar, A., Akasapu, K., Ashton, R. W., Aparnath, M., & Malhotra, A. (2018). Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. In *Respiratory Medicine* (Vol. 141). <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.030>
- Chow, C. W., Abreu, M. T. H., Suzuki, T., & Downey, G. P. (2003). Oxidative stress and acute lung injury. In *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* (Vol. 29, Issue 4). <https://doi.org/10.1165/rcmb.F278>
- Chuang, T. Y., Cheng, A. J., Chen, I. T., Lan, T. Y., Huang, I. H., Shiau, C. W., Hsu, C. L., Liu, Y. W., Chang, Z. F., Tseng, P. H., & Kuo, J. C. (2017). Suppression of LPS-induced inflammatory responses by the hydroxyl groups of dexamethasone. *Oncotarget*, 8(30). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17683>
- Cimolai, M. C., Alvarez, S., Bode, C., & Bugger, H. (2015). Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 16, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/ijms160817763>
- Corada, M., Mariotti, M., Thurston, G., Smith, K., Kunkel, R., Brockhaus, M., Lampugnani, M. G., Martin-Padura, I., Stoppacciaro, A., Ruco, L., McDonald, D. M., Ward, P. A., & Dejana, E. (1999). Vascular endothelial-cadherin is an important determinant of microvascular integrity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(17). <https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9815>
- Corrales-Medina, V. F., Musher, D. M., Shachkina, S., & Chirinos, J. A. (2013). Acute pneumonia and the cardiovascular system. In *The Lancet* (Vol. 381, Issue 9865). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61266-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5)
- Daniels, H. M., Eddleston, A. L. W. F., Alexander, G. J. M., Williams, R., & Meager, A. (1990). Spontaneous production of tumour necrosis factor α and interleukin-1 β during interferon- α treatment of chronic HBV infection. *The Lancet*, 335(8694). [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90475-K](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90475-K)
- Dekhuijzen, P. N. R., Aben, K. K. H., Dekker, I., Aarts, L. P. H. J., Wielders, P. L. M. L., Van Herwaarden, C. L. A., & Bast, A. (1996). Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *American*

- Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154(3 I).
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.3.8810624>
- Derosa, G., Maffioli, P., & Sahebkar, A. (2016). Auraptene and its role in chronic diseases. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 929).
https://doi.org/10.1007/978-3-319-41342-6_19
- Dinareello, C. A. (1989). Interleukin-1 and Its Biologically Related Cytokines. *Advances in Immunology*, 44(C). [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60642-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60642-2)
- Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. (2019). *New England Journal of Medicine*, 381(8). <https://doi.org/10.1056/nejmc1908874>
- Elia, N., Taponnier, M., Matthay, M. A., Hamacher, J., Pache, J. C., Bründler, M. A., Totsch, M., De Baetselier, P., Fransen, L., Fukuda, N., Morel, D. R., & Lucas, R. (2003). Functional Identification of the Alveolar Edema Reabsorption Activity of Murine Tumor Necrosis Factor- α . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(9). <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-618OC>
- Ema, M., Takehara, H., Naya, M., Kataura, H., Fujita, K., & Honda, K. (2017). Length effects of single-walled carbon nanotubes on pulmonary toxicity after intratracheal instillation in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 42(3).
<https://doi.org/10.2131/jts.42.367>
- Fan, E., Brodie, D., & Slutsky, A. S. (2018). Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 319, Issue 7). <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>
- Fan, E., Needham, D. M., & Stewart, T. E. (2005). Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. In *JAMA* (Vol. 294, Issue 22).
<https://doi.org/10.1001/jama.294.22.2889>
- Feihl, F., & Perret, C. (1994). Permissive hypercapnia: How permissive should we be? In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 150, Issue 6 I).
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.6.7952641>
- Frank, J. A., Gutierrez, J. A., Jones, K. D., Allen, L., Dobbs, L., & Matthay, M. A. (2002). Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(2).
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.2108087>
- Fukuda, N., Jayr, C., Lazrak, A., Wang, Y., Lucas, R., Matalon, S., & Matthay, M. A. (2001). Mechanisms of TNF- α stimulation of amiloride-sensitive sodium transport across alveolar epithelium. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 280(6 24-6). <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.6.11258>
- Fukuda, Y., Ferrans, V. J., Schoenberger, C. I., Rennard, S. I., & Crystal, R. G. (1985). Patterns of pulmonary structural remodeling after experimental paraquat toxicity. The morphogenesis of intraalveolar fibrosis. *American Journal of Pathology*, 118(3).
- Gao, X., Fu, T., Wang, C., Ning, C., Kong, Y., Liu, Z., Sun, H., Ma, X., Liu, K., & Meng, Q. (2017). Computational discovery and experimental verification of farnesoid X receptor agonist auraptene to protect against cholestatic liver injury. *Biochemical Pharmacology*, 146, 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.09.016>
- Gaziano, J. M. (1999). Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Proceedings of the Association of American Physicians*, 111(1). <https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.09229.x>
- Genovese, S., & Epifano, F. (2011). Auraptene: A Natural Biologically Active Compound with Multiple Targets. In *Current Drug Targets* (Vol. 12).

- Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., & Scaccini, C. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radical Biology and Medicine*, 29(11). [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00394-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00394-4)
- Glavan, B. J., Holden, T. D., Goss, C. H., Black, R. A., Neff, M. J., Nathens, A. B., Martin, T. R., & Wurfel, M. M. (2011). Genetic variation in the FAS gene and associations with acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(3). <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0351OC>
- Gleeson, M. (2007). Immune function in sport and exercise. In *Journal of Applied Physiology* (Vol. 103, Issue 2). <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2007>
- González, M., Arroliga, A. C., Frutos-Vivar, F., Raymondos, K., Esteban, A., Putensen, C., Apezteguía, C., Hurtado, J., Desmery, P., Tomicic, V., Elizalde, J., Abroug, F., Arabi, Y., Moreno, R., Anzueto, A., & Ferguson, N. D. (2010). Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: A comparative propensity score and international cohort study. *Intensive Care Medicine*, 36(5). <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1837-1>
- Guérin, C. (2014). Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Review*, 23(132). <https://doi.org/10.1183/09059180.00001114>
- Hawrylowicz, C. M., & O'Garra, A. (2005). Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 5, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/nri1589>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Iadecola, C., & Anrather, J. (2011). The immunology of stroke: From mechanisms to translation. In *Nature Medicine* (Vol. 17, Issue 7). <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
- Ichikado, K., Suga, M., Gushima, Y., Johkoh, T., Iyonaga, K., Yokoyama, T., Honda, O., Shigeto, Y., Tomiguchi, S., Takahashi, M., Itoh, H., Ikezoe, J., Müller, N. L., & Ando, M. (2000). Hyperoxia-induced diffuse alveolar damage in pigs: Correlation between thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology*, 216(2). <https://doi.org/10.1148/radiology.216.2.r00jl05531>
- Jacob, R. A., & Burri, B. J. (1996). Oxidative damage and defense. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63(6). <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.6.985>
- Jain, R., & DalNogare, A. (2006). Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 81, Issue 2). <https://doi.org/10.4065/81.2.205>
- Johnson, M. D., Widdicombe, J. H., Allen, L., Barbry, P., & Dobbs, L. G. (2002). Alveolar epithelial I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(4). <https://doi.org/10.1073/pnas.042689399>
- Joly-Guillou, M. L., Wolff, M., Pocidalo, J. J., Walker, F., & Carbon, C. (1997). Use of a new mouse model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia to evaluate the postantibiotic effect of imipenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(2). <https://doi.org/10.1128/aac.41.2.345>
- Jouvet, P., Thomas, N. J., Willson, D. F., Erickson, S., Khemani, R., Smith, L., Zimmerman, J., Dahmer, M., Flori, H., Quasney, M., Sapru, A., Cheifetz, I., Rimensberger, P. C.,

- Kneyber, M., Tamburro, R. F., Curley, M. A. Q., Nadkarni, V., Valentine, S., Emeriaud, G., ... Bembéa, M. (2015). Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(5). <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>
- Karakişi, S. O., Hemşinli, D., Ergene, Ş., Mercantepe, T., Tümkaya, L., & Yılmaz, A. (2020). The effects of whortleberry on ischemia reperfusion-induced myocardial injury in rats. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 28(1). <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18389>
- Kelishomi, R. B., Ejtemaemehr, S., Tavangar, S. M., Rahimian, R., Mobarakeh, J. I., & Dehpour, A. R. (2008). Morphine is protective against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. *Toxicology*, 243(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.09.026>
- Khan, Z., Habib Khan, M., Hussain, S., Badshah, J., Uddin, R., & Kashif, M. (2021). Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 15(8). <https://doi.org/10.53350/pjmhs211582522>
- Khemani, R. G., Smith, L. S., Zimmerman, J. J., & Erickson, S. (2015). Pediatric acute respiratory distress syndrome: Definition, incidence, and epidemiology: Proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(5). <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000432>
- Khodir, A. E., Ghoneim, H. A., Rahim, M. A., & Suddek, G. M. (2016). Montelukast attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac injury in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 35(4). <https://doi.org/10.1177/0960327115591372>
- Kimiatsu, I., Shinichi, N., Yasuo, M., Shigenobu, N., Kazuko, I., Jisyou, K., Junko, S., Takashi, M., & Tohru, I. (2002). Cardioprotective effect of mexiletine in acute myocardial ischemia: Studies in the rabbit closed chest ischemia model. *Circulation Journal*, 66(4). <https://doi.org/10.1253/circj.66.403>
- Kleinbongard, P., Schulz, R., & Heusch, G. (2011). TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Failure Reviews*, 16(1). <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9180-8>
- Kohno, H., Suzuki, R., Curini, M., Epifano, F., Maltese, F., Gonzales, S. P., & Tanaka, T. (2006). Dietary administration with prenyloxy coumarins, auraptene and collinin, inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. *International Journal of Cancer*, 118(12). <https://doi.org/10.1002/ijc.21719>
- Kor, D. J., Erlich, J., Gong, M. N., Malinchoc, M., Carter, R. E., Gajic, O., & Talmor, D. S. (2011). Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: Results of a multicenter international observational study of at-risk patients. *Critical Care Medicine*, 39(11). <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318225757f>
- Lee, H. C., Liu, F. C., Tsai, C. N., Chou, A. H., Liao, C. C., & Yu, H. P. (2020). Esculetin Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice Via Modulation of the AKT/ERK/NF- κ B and ROR γ t/IL-17 Pathways. *Inflammation*, 43(3). <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01182-4>
- Liang, Q., Lin, Q., Li, Y., Luo, W., Huang, X., Jiang, Y., Qin, C., Nong, J., Chen, X., Sooranna, S. R., & Pinhu, L. (2020). Effect of SiS3 on extracellular matrix remodeling and repair in a lipopolysaccharide-induced ARDS rat model. *Journal of Immunology Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6644687>

- Lopaschuk, G. D., Collins-Nakai, R. L., & Itoi, T. (1992). Developmental changes in energy substrate use by the heart. In *Cardiovascular Research* (Vol. 26, Issue 12). <https://doi.org/10.1093/cvr/26.12.1172>
- López-Fernández, Y., Azagra, A. M. De, De La Oliva, P., Modesto, V., Sánchez, J. I., Parrilla, J., Arroyo, M. J., Reyes, S. B., Pons-Ódena, M., López-Herce, J., Fernández, R. L., Kacmarek, R. M., & Villar, J. (2012). Pediatric acute lung injury epidemiology and natural history study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Critical Care Medicine*, 40(12). <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318260caa3>
- Mann, D. L. (2002). Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future. In *Circulation Research* (Vol. 91, Issue 11). <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000043825.01705.1B>
- Mantovani, A., Cassatella, M. A., Costantini, C., & Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 11, Issue 8). <https://doi.org/10.1038/nri3024>
- Marshall, R. P., Gohlke, P., Chambers, R. C., Howell, D. C., Bottoms, S. E., Unger, T., McAnulty, R. J., & Laurent, G. J. (2004). Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 286(1). <https://doi.org/10.1152/ajplung.00313.2002>
- Matsumura, N., Kamei, M., Tsujikawa, M., Suzuki, M., Xie, P., & Nishida, K. (2012). Low-dose lipopolysaccharide pretreatment suppresses choroidal neovascularization via IL-10 induction. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039890>
- Matthay, M. A., Ware, L. B., & Zimmerman, G. A. (2012). The acute respiratory distress syndrome. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 122, Issue 8). <https://doi.org/10.1172/JCI60331>
- Matthay, M. A., & Zimmerman, G. A. (2005). Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. In *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* (Vol. 33, Issue 4). <https://doi.org/10.1165/rcmb.F305>
- Meduri, G. U., Bridges, L., Shih, M. C., Marik, P. E., Siemieniuk, R. A. C., & Kocak, M. (2016). Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 42, Issue 5). <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4095-4>
- Mei, X., Wang, H. X., Li, J. S., Liu, X. H., Lu, X. F., Li, Y., Zhang, W. Y., & Tian, Y. G. (2017). Dusuqing granules (DSQ) suppress inflammation in Klebsiella pneumonia rat via NF-KB/MAPK signaling. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1736-x>
- Montgomery, A. B., Stager, M. A., Carrico, C. J., & Hudson, L. D. (1985). Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease*, 132(3). <https://doi.org/10.1097/00132586-198608000-00056>
- Moon, J. Y., Kim, H., & Cho, S. K. (2015). Auraptene, a Major Compound of Supercritical Fluid Extract of Phalsak (Citrus Hassaku Hort ex Tanaka), Induces Apoptosis through the Suppression of mTOR Pathways in Human Gastric Cancer SNU-1 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/402385>

- Moore, K. W., De Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. In *Annual Review of Immunology* (Vol. 19). <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
- Murakami, A., Nakamura, Y., Tanaka, T., Kawabata, K., Takahashi, D., Koshimizu, K., & Ohigashi, H. (2000). Suppression by citrus auraptene of phorbol ester- and endotoxin-induced inflammatory responses: Role of attenuation of leukocyte activation. *Carcinogenesis*, 21(10). <https://doi.org/10.1093/carcin/21.10.1843>
- Narendra, D. K., Hess, D. R., Sessler, C. N., Belete, H. M., Guntupalli, K. K., Khusid, F., Carpati, C. M., Astiz, M. E., & Raoof, S. (2017). Update in Management of Severe Hypoxemic Respiratory Failure. In *Chest* (Vol. 152, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.039>
- Neuschwander-Tetri, B. A. (2015). Targeting the FXR nuclear receptor to treat liver disease. In *Gastroenterology* (Vol. 148, Issue 4). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.037>
- NII-Electronic Library Service. (n.d.).
- O'Garra, A., Barrat, F. J., Castro, A. G., Vicari, A., & Hawrylowicz, C. (2008). Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. In *Immunological Reviews* (Vol. 223, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00635.x>
- Okuyama, S., Minami, S., Shimada, N., Makihata, N., Nakajima, M., & Furukawa, Y. (2013). Anti-inflammatory and neuroprotective effects of auraptene, a citrus coumarin, following cerebral global ischemia in mice. *European Journal of Pharmacology*, 699(1–3). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.043>
- Olimpio, F., Carvalho, J., Kaminsky, V., & Aimbire, F. (2022). Lactaseibacillus rhamnosus attenuates acute lung inflammation in a murine model of acute respiratory distress syndrome: Relevance to cytokines associated to STAT4/T-bet and STAT3/RORγt". *Microbial Pathogenesis*, 173. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105831>
- Opitz, B., Van Laak, V., Eitel, J., & Suttorp, N. (2010). Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. In *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 181, Issue 12). <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1427SO>
- Papazian, L., Forel, J.-M., Gacouin, A., Penot-Ragon, C., Perrin, G., Loundou, A., Jaber, S., Arnal, J.-M., Perez, D., Seghboyan, J.-M., Constantin, J.-M., Courant, P., Lefrant, J.-Y., Guérin, C., Prat, G., Morange, S., & Roch, A. (2010). Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 363(12). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1005372>
- Piehl, M. A., & Brown, R. S. (1976). Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Critical Care Medicine*, 4(1). <https://doi.org/10.1097/00003246-197601000-00003>
- Plötz, F. B., Slutsky, A. S., Van Vught, A. J., & Heijnen, C. J. (2004). Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: A critical review of facts and hypotheses. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 30, Issue 10). <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2363-9>
- Qin, M., & Qiu, Z. (2018). Changes in TNF-α, IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6926>
- Quinlan, G. J., Lamb, N. J., Tilley, R., Evans, T. W., & Gutteridge, J. M. C. (1997). Plasma hypoxanthine levels in ARDS: Implications for oxidative stress, morbidity, and

- mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(2). <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.2.9032182>
- Rahimi, V. B., Rakhshandeh, H., Raucci, F., Buono, B., Shirazinia, R., Kermani, A. S., Maione, F., Mascolo, N., & Askari, V. R. (2019). Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activity of *Portulaca oleracea* Extract on LPS-Induced Rat Lung Injury. *Molecules*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/molecules24010139>
- Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA*, 307(23). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
- Razavi, B. M., Arasteh, E., Imenshahidi, M., & Iranshahi, M. (2015). Antihypertensive effect of auraptene, a monoterpene coumarin from the genus *Citrus*, upon chronic administration. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(2).
- Reiss, L. K., Uhlig, U., & Uhlig, S. (2012). Models and mechanisms of acute lung injury caused by direct insults. In *European Journal of Cell Biology* (Vol. 91, Issues 6–7). <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2011.11.004>
- Rocco, P. R. M., Dos Santos, C., & Pelosi, P. (2009). Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. In *Minerva Anestesiologica* (Vol. 75, Issue 12).
- Rocksén, D., Lilliehöök, B., Larsson, R., Johansson, T., & Bucht, A. (2000). Differential anti-inflammatory and anti-oxidative effects of dexamethasone and N-acetylcysteine in endotoxin-induced lung inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*, 122(2). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01373.x>
- Roza, J. M., Xian-Liu, Z., & Guthrie, N. (2007). Effect of citrus flavonoids and tocotrienols on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic subjects. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 13(6).
- Sagy, M., Al-Qaqa, Y., & Kim, P. (2013). Definitions and pathophysiology of sepsis. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 43(10). <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2013.10.001>
- Salari, H., Afkhami-Poostchi, A., Soleymanifard, S., Nakhaei-Rad, S., Merajifar, E., Iranshahi, M., Matin, M. M., & Rassouli, F. B. (2020). Coadministration of auraptene and radiotherapy; a novel modality against colon carcinoma cells in vitro and in vivo. *International Journal of Radiation Biology*, 96(8). <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1770359>
- Scandalios, J. G. (2002). The rise of ROS. In *Trends in Biochemical Sciences* (Vol. 27, Issue 9). [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(02\)02170-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(02)02170-9)
- Scholten, E. L., Beitler, J. R., Prisk, G. K., & Malhotra, A. (2017). Treatment of ARDS With Prone Positioning. In *Chest* (Vol. 151, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.032>
- Sekiguchi, H., Irie, K., & Murakami, A. (2010). Suppression of CD74 expression and helicobacter pylori adhesion by auraptene targeting serum starvation-activated ERK1/2 in NCI-N87 gastric carcinoma cells. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 74(5). <https://doi.org/10.1271/bbb.90910>
- Shan, X., Zhang, Y., Chen, H., Dong, L., Wu, B., Xu, T., Hu, J., Liu, Z., Wang, W., Wu, L., Feng, Z., & Liang, G. (2017). Inhibition of epidermal growth factor receptor attenuates LPS-induced inflammation and acute lung injury in rats. *Oncotarget*, 8(16). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15790>
- Spear, J. F., Prabu, S. K., Galati, D., Raza, H., Anandatheerthavarada, H. K., & Avadhani, N. G. (2007). β 1-Adrenoreceptor activation contributes to ischemia-reperfusion damage

- as well as playing a role in ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 292(5). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00459.2006>
- Sud, S., Friedrich, J. O., Adhikari, N. K. J., Taccone, P., Mancebo, J., Polli, F., Latini, R., Pesenti, A., Curley, M. A. Q., Fernandez, R., Chan, M. C., Beuret, P., Voggenreiter, G., Sud, M., Tognoni, G., Gattinoni, L., & Guefin, C. (2014). Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, 186(10). <https://doi.org/10.1503/cmaj.140081>
- Sunagawa, Y., Funamoto, M., Fujita, M., Hasegawa, K., & Morimoto, T. (2014). Auraptene, a Coumaric Compounds Analogous, Activated Mitochondrial Function and Improved the Development of Heart Failure After Myocardial Infarction in Rats. *Journal of Cardiac Failure*, 20(10). <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.07.083>
- Takahashi, T., Takahashi, Y., & Nio, M. (1994). Remodeling of the alveolar structure in the paraquat lung of humans: A morphometric study. *Human Pathology*, 25(7). [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(94\)90304-2](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90304-2)
- Takimoto, E., & Kass, D. A. (2007). Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. In *Hypertension* (Vol. 49, Issue 2). <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000254415.31362.a7>
- Terragni, P. P., Rosboch, G., Tealdi, A., Corno, E., Menaldo, E., Davini, O., Gandini, G., Herrmann, P., Mascia, L., Quintel, M., Slutsky, A. S., Gattinoni, L., & Ranieri, V. M. (2007). Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(2). <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-915OC>
- Tobin, M. J. (2000). Culmination of an Era in Research on the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342(18). <https://doi.org/10.1056/nejm200005043421808>
- Tomashefski, J. F. (1990). Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. In *Clinics in Chest Medicine* (Vol. 11, Issue 4). [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(21\)00758-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(21)00758-9)
- Tomashefski, J. F. (2000a). Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine*, 21(3). [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70158-1](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70158-1)
- Tomashefski, J. F. (2000b). Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine*, 21(3). [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70158-1](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70158-1)
- Trauner, M., Meier, P. J., & Boyer, J. L. (1998). Molecular Pathogenesis of Cholestasis. *New England Journal of Medicine*, 339(17). <https://doi.org/10.1056/nejm199810223391707>
- Vadász, I., Raviv, S., & Sznajder, J. I. (2007). Alveolar epithelium and Na,K-ATPase in acute lung injury. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 33, Issue 7). <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0661-8>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (Vol. 39, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- van der Pol, A., van Gilst, W. H., Voors, A. A., & van der Meer, P. (2019). Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. In *European Journal of Heart Failure* (Vol. 21, Issue 4). <https://doi.org/10.1002/ejhf.1320>

- Veeramani, C., Al-Numair, K. S., Chandramohan, G., Alsaif, M. A., Alhamdan, A. A., & Pugalendi, K. V. (2012). Antihypertensive effect of *Melothria maderaspatana* leaf fractions on DOCA-salt-induced hypertensive rats and identification of compounds by GC-MS analysis. *Journal of Natural Medicines*, 66(2). <https://doi.org/10.1007/s11418-011-0590-2>
- Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. (2000). *New England Journal of Medicine*, 342(18). <https://doi.org/10.1056/nejm200005043421801>
- Vestweber, D. (2008). VE-cadherin: The major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. In *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (Vol. 28, Issue 2). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.158014>
- Villar, J., Ferrando, C., Martínez, D., Ambrós, A., Muñoz, T., Soler, J. A., Aguilar, G., Alba, F., González-Higueras, E., Conesa, L. A., Martín-Rodríguez, C., Díaz-Domínguez, F. J., Serna-Grande, P., Rivas, R., Ferreres, J., Belda, J., Capilla, L., Tallet, A., Añón, J. M., ... Soro, M. (2020). Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(3). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)
- Wang, K. S., Tiao, G., Bass, L. M., Hertel, P. M., Mogul, D., Kerkar, N., Clifton, M., Azen, C., Bull, L., Rosenthal, P., Stewart, D., Superina, R., Arnon, R., Bozic, M., Brandt, M. L., Dillon, P. A., Fecteau, A., Iyer, K., Kamath, B., ... Shneider, B. L. (2017). Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology*, 65(5). <https://doi.org/10.1002/hep.29019>
- Wang, X. Q., Zhou, X., Zhou, Y., Rong, L., Gao, L., & Xu, W. (2008). Low-dose dexamethasone alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats and upregulates pulmonary glucocorticoid receptors. *Respirology*, 13(6). <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01344.x>
- Wei, X. B., Wang, Z. H., Liao, X. L., Guo, W. X., Qin, T. H., & Wang, S. H. (2020). Role of neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01637>
- Weinacker, A. B., & Vaszar, L. T. (2001). Acute respiratory distress syndrome: Physiology and new management strategies. In *Annual Review of Medicine* (Vol. 52). <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.221>
- Wiener-Kronish, J. P., Albertine, K. H., Matthay, M. A., Osorio, O., & Neuberger, M. (1991). Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *Journal of Clinical Investigation*, 88(3). <https://doi.org/10.1172/JCI115388>
- Wong, C. K., Lam, C. W. K., Wu, A. K. L., Ip, W. K., Lee, N. L. S., Chan, I. H. S., Lit, L. C. W., Hui, D. S. C., Chan, M. H. M., Chung, S. S. C., & Sung, J. J. Y. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 136(1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x>
- Yamada, T., Hayasaka, S., Shibata, Y., Ojima, T., Saegusa, T., Gotoh, T., Ishikawa, S., Nakamura, Y., & Kayaba, K. (2011). Frequency of citrus fruit intake is associated with the incidence of cardiovascular disease: The jichi medical school cohort study. *Journal of Epidemiology*, 21(3). <https://doi.org/10.2188/jea.JE20100084>

- Yu, B. P. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. In *Physiological Reviews* (Vol. 74, Issue 1). <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.1.139>
- Zemans, R. L., & Matthay, M. A. (2004). Bench-to-bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. In *Critical Care* (Vol. 8, Issue 6). <https://doi.org/10.1186/cc2906>
- Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 17, Issue 5). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- Zimmerman, J. J., Akhtar, S. R., Caldwell, E., & Rubenfeld, G. D. (2009). Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*, 124(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2462>

