

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DENEYSEL AKUT RESPIRATUAR DİSTRES MODELİNDE
DEXPANTHENOL'ÜN ANTIİNFLAMATUAR VE
ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecem ERSUNGUR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gökhan CESUR

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından proje 18059 numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ecem ERSUNGUR tarafından hazırlanan “Deneyisel Akut Respiratuar Distres Modelinde Dexpanthenol’ün Antiinflamatuvar ve Antioksidan Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/10/2019

Üye (T.D.) : Prof. Dr. Gökhan CESUR Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Onur ELMAS Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmam esnasında deneyimlerini benden esirgemeyen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Gökhan CESUR'a teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmalarım ve eğitimim esnasındaki tüm katkılarından dolayı ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Rauf Onur EK'e, çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ, Öğr. Gör. Mürüvvet ABBAK'a, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN'e, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araş. Gör. Cevat GENÇER'e, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araş. Gör. Ferhat ŞİRİNYILDIZ'a, Yüksek Lisans Öğrencisi Ahu KARANFİL, Havane KELEKCİO, Duygu GÖREN'e, malzeme temini için desteğini esirgemeyen Hayat Ortopedi'ye teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında sabır, sevgi ve fedakarlıkla tüm kararlarımı destekleyip bana yol gösteren canım annem Gülsüm KORKUT'a, sabırla ve fedakarlıkla hep yanımda olan sevgili aileme, hoşgörü ve sevgisini esirgemeyip her zaman yanımda olan eşim Burak ERSUNGUR'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS).....	3
2.2. Epidemiyoloji, Mortalite	4
2.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji	5
2.4. Patogenez.....	6
2.4.1. Eksudatif Faz	7
2.4.2. Proliferatif Faz.....	8
2.4.3. Fibrotik Faz	8
2.5. Tedavi	9
2.6. Prognoz.....	12
2.7. Hayvan Modelleri	13
2.7.1. Oleik Asit ile oluşturulmuş Akut Akciğer Hasarı Modeli	14
2.8. Dekspantenol	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Gereç.....	18
3.1.1. Deney Hayvanları	18
3.1.2. Deney Grupları	19
3.2. Yöntem	23
3.2.1. Biyokimyasal Analiz	23
3.2.1.1. Dokuların homojenizasyonu.....	23

3.2.1.2. Doku malondialdehit ölçümü	23
3.2.1.3. Dokuda katalaz aktivitesi ölçümü.....	25
3.2.1.4. Dokuda glutatyon peroksidaz aktivitesi ölçümü	26
3.2.1.5. Kan Serumlarında sitokinlerin ölçümü.....	26
3.2.1.6. Tümör nekroz faktör – Alfa tayini.....	27
3.2.1.7. İnterlökin – 1 Alfa Tayini	30
3.3. Histolojik Analiz	32
3.4. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Histolojik Bulgular	33
4.2. Oksidan, Anti-Oksidan Bulgular	38
4.2.1. MDA Düzeyi	39
4.2.2. CAT Enzim Aktivite Düzeyi	39
4.2.3. GSH-Px Düzeyi	40
4.3. Sitokin Bulguları	41
4.3.1. IL-1 α Düzeyi	41
4.3.2. TNF- α Düzeyi.....	42
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALI	: Akut akciğer hasarı
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
CAPE	: Kafeik asit fenetil esterin
CAT	: Katalaz
FiO₂	: Fraksiyone inspire edilen oksijen
GPH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
IL-1α	: İnterlökin 1 Alfa
INO	: İn hale nitrik oksit
İP	: İntraperitoneal
İV	: İntravenöz
MDA	: Malondialdehit
MNNG	: Metil- N '-nitro- N -nitrosoguanidin
NAC	: N-asetil sistein
NO	: Nitrik Oksit
OA	: Oleik Asit
PA	: Pantotenik asit
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PEEP	: Pozitif ekspiryum sonu basınç
S-NACI	: Sodyum Klorit
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TMB	: Color developing reagent
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dekspantenol“ün kimyasal yapısı	16
Şekil 2. Pantotenik asit“in kimyasal yapısı	16
Şekil 3. TNF- α miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik	29
Şekil 4. IL1- α miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik	31
Şekil 5. Gruplara göre histopatolojik skorelama	38
Şekil 6. MDA doku düzeyinin gruplar arası dağılımı	39
Şekil 7. CAT düzeyinin dokular arası dağılımı	40
Şekil 8. GSH-Px düzeyinin dokular arası dağılımı	40
Şekil 9. IL1- α düzeyinin gruplara göre dağılımı	41
Şekil 10. TNF- α düzeyinin gruplara göre dağılımı	42

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Oleik Asit	15
Resim 2. Ethanol	15
Resim 3. Dekspantenol 500mg/2ml	16
Resim 4. Wistar-albino cinsi sıçanların ağırlıklarının tartılma aşaması	18
Resim 5. 50 tane Wistar-albino türü sıçanın gruplara ayrılmış hali.....	19
Resim 6. 24g branül yerleştirilerek intravenöz uygulama	20
Resim 7. Ksilazin	21
Resim 8. Ketamin.....	21
Resim 9. İntraperitoneal enjeksiyon.....	21
Resim 10. İntrakardiyak kan alınması	21
Resim 11. Santrifüj edilen kan örneklerinin ependorf tüplerine ayrılması	22
Resim 12. Akciğerler çevre dokulardan ayrılarak çıkarıldı	22
Resim 13. BioVision MDA kiti	23
Resim 14. Buz kalıpları içerisinde soğutulma işlemi.....	24
Resim 15. Mikroplak üzerine örneklerin transferi	24
Resim 16. ELİSA plak okuyucu.....	25
Resim 17. BioVision Katalaz kiti.....	25
Resim 18. Mikroplak üzerine hazırlanan karışımın eklenmesi.....	26
Resim 19. BioVision GSH-Px kiti	26
Resim 20. Boster TNF- α Elisa Kit.....	27
Resim 21. Boster IL-1 α Elisa Kit.....	27
Resim 22. Kuyucuklara 90 μ l color developing reagent (TMB) eklendi.....	28
Resim 23. Her kuyucuğa 100 μ l TMB stop solution eklendi ve kuyucuklar sarı renge döndü	28
Resim 24. Boster, IL1- α Elisa Kit.....	30
Resim 25. Stop solution eklendi ve kuyucuklar sarı renge döndü	30
Resim 26. Kontrol grubunda normal akciğer histopatolojik görüntüsü. Terminal bronşiyollerin (ok) epiteli, kas yapısı normal kalınlıkta gözlendi. (Hematoksilen-eosin X20, Grade 1).....	33

- Resim 27.** Oleik asit grubuna ait histolojik görüntü (Hyalin kıkırdak dejenerasyonu (çarpı), mononükleer hücre infiltrasyonu (ok), bağ dokusu kaybolmuş, hücreler dejeneryona uğramış, Hematoksilen-eosin x20, Grade 3) 34
- Resim 28.** Oleik asit grubuna ait histolojik görüntü (Yoğun hemorajik alanlar (ok), damariçi hemorajik alanlar (yıldız), Hematoksilen-eosin x20, Grade 3) 35
- Resim 29.** DO grubuna ait histolojik görüntü (İntertisyel alanda kalınlaşma (ok), oleik asit grubuna göre daha az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu (çarpı), Minimal alveoller genişleme (yıldız), Hematoksilen-eosin x20, Grade 2)..... 35
- Resim 30.** DOD grubuna ait histolojik görüntü Mononükleer hücre infiltrasyonu oleik asit grubuna göre daha azalmış gözlendi (ok), terminal bronşiyoller düzgün görünümde, alveol keseleri normal görünümde, Hematoksilen-eosin X20, Grade 2) 36
- Resim 31.** OD grubuna ait histolojik görüntü (Mononükleer hücre infiltrasyonu oleik asit grubuna göre daha azalmış gözlendi (ok). Hemorajik alanlar mevcut ancak oleik asit grubuna göre daha az gözlendi (çarpı), Hematoksilen-eosin X20, Grade 2) 37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Murray akciğer hasarı skoru	4
Tablo 2. ARDS tanımı ve tanı kriterleri.....	4
Tablo 3. ALI ve ARDS mortalite insidansı	5
Tablo 4. ALI/ARDS' nin etiyolojisi ve risk faktörleri.....	6
Tablo 5. ARDS'de patolojik fazlar	8
Tablo 6. Akut akciğer hasarında hayvan modelleri	13
Tablo 7. Histopatolojik skora tablosu	32
Tablo 8. Histopatolojik skora tablosunun gruplara göre derecelendirilmesi.....	37
Tablo 9. Deney gruplarının akut akciğer hasarının histolojik olarak skora tablosu, ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları.....	37
Tablo 10. Deney gruplarının akut akciğer hasarının oksidan, anti-oksidan parametrelerinin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları.....	38
Tablo 11. Deney gruplarının IL-1 α , TNF- α , düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri	41

ÖZET

DENEYSEL AKUT RESPIRATUAR DİSTRES MODELİNDE DEXPANTHENOL'ÜN ANTİİNFLAMATUAR VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ersungur E. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Tıp) Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019.

Bu çalışma deneysel olarak oleik asitle oluşturulan akciğer hasarında oksidan, anti-oksidan sistemlerindeki değişiklikler ile antioksidan özelliği bilinen ve daha önce radyoterapinin etkilerini bir dereceye kadar azalttığı ve ışın tedavisi yaralanmalarına karşı koruyucu ve ototoksisiteyi önleyebilen etkileri olduğu, iskemi/reperfüzyon yaralanmasında doku hasarını iyileştirdiği, nefrotoksik olgularda olumlu sonuçlar verdiği görülen dekspantenol'ün olası iyileştirici ve koruyucu etkisinin araştırılması amacı ile yapıldı. Çalışmaya 50 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat (250- 300gr) alındı. Ratlar 5 gruba ayrıldı.

Grup 1: Kontrol grubu (n=10) (K) Kuyruk veni kullanılarak 100mg/kg serum fizyolojik intravenöz (iv) olarak verildi, enjeksiyondan 30 dakika sonra serum fizyolojik intraperitoneal (ip) olarak Dekspantenol ile aynı hacminde verildi. Dört saat sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Grup 2: Oleik asit grubu (n=10) (O) 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi, oleik asit enjeksiyonundan 30 dakika sonra dekspantenol ile aynı hacimde serum fizyolojik intraperitoneal verildi, hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 3: Dekspantenol+ Oleik asit grubu (n=10) (DO) 7 gün boyunca ip yolla 500 mg/kg dekspantenol verildi ve 7. Günün sonunda 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra 500mg/kg ip serum fizyolojik verildi. Hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 4: Dekspantenol+ Oleik asit + Despantenol grubu (n=10) (DOD) 7 gün boyunca ip yolla 500 mg/kg dekspantenol verildi ve 7. Günün sonunda 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra 500mg/kg ip Dekspantenol verildi. Hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 5: Oleik asit + dekspantenol grubu (n=10) (OD) 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra 500mg/kg ip Dekspantenol verildi. Hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Sakrifiye edilen tüm hayvanlardan alınan kan örnekleri ile interlökin-1 α (IL1- α), Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- α) bakıldı. Akciğer dokusunda ise ışık mikroskobu ile histopatolojik inceleme ve malondialdehid doku (MDA doku), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) enzim aktivite düzeyleri bakıldı.

Total akciğer hasarı açısından oleik asit grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında en yüksek akciğer hasarı oleik asit grubunda saptandı. Oleik asit grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde akut akciğer hasarı oluşturdu. Oleik asit grubu ile OD grubu arasında CAT, GSH-Px, MDA düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı. Oksidan bir parametre olan MDA doku düzeyleri açısından O grubu ile kontrol, DO, DOD, OD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu beş grupta en yüksek MDA düzeyi O grubunda, en düşük MDA doku düzeyi kontrol grubunda tespit ettik. Gruplar arasında IL1- α , TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptanamadı.

Sonuç olarak, akut akciğer hasarında dekspantenolün oksidan, anti-oksidan sistemlerindeki dengeyi anti-oksidanlar lehine arttırması nedeniyle dekspantenol alımının artırılması ARDS'de akciğer hasarını önlemede ve oluşmuş akciğer hasarını tedavi etmede faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Akciğer Hasarı, Anti-İnflamatuar, Antioksidan, Dekspantenol, Oleik Asit.

ABSTRACT

EXPERIMENTAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS MODEL INVESTIGATION OF DEXPANTHENOL'S ANTIINFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT EFFECTS

**Ersungur E. Aydın Adnan Menderes University Institute of Health Sciences
Department of Physiology (Medical) Graduate Program Master Thesis, Aydın, 2019.**

In this study, it has been known that the effects of radiotherapy on oleic acid-induced lung injury to oxidant, anti-oxidant systems, and antioxidant properties have been reduced to some extent and have protective effects against radiation therapy injuries and improved tissue damage in ischemia/reperfusion injury. This study aimed to investigate the possible curative and protective effect of dexpanthenol, which has been shown to give positive results. Fifty Wistar-Albino female rats (250-300 gr) were included in the study. Rats were divided into 5 groups.

Group 1: Control group (n = 10) (K) 100 mg/kg saline was administered intravenously (iv) using a tail vein, and 30 minutes after injection, saline was given intraperitoneally (IP) in the same volume as Dexpanthenol. Four hours later, the animals were sacrificed. Group 2: Oleic acid group (n = 10) (O) 100 mg/kg oleic acid was given intravenously from the tail vein, 30 minutes after oleic acid injection, the same volume of saline was administered intraperitoneally with dexpanthenol, and the animals were sacrificed after 4 hours.

Group 2: Oleic acid group (n = 10) (O) 100 mg/kg oleic acid was given intravenously from the tail vein, 30 minutes after oleic acid injection, the same volume of saline was administered intraperitoneally with dexpanthenol, and the animals were sacrificed after 4 hours.

Group 3: Dexpanthenol + Oleic acid group (n = 10) (DO) was given IP 500 mg/kg dexpanthenol for 7 days and at the end of day 7, 100mg / kg oleic acid was given iv from the tail vein. 500 mg/kg IP saline was given 30 minutes after the injection. Animals were sacrificed after 4 hours.

Group 4: Dexpanthenol + Oleic acid + Despanthenol group (n = 10) (DOD) 500 mg/kg dexpanthenol was given by the IP route for 7 days and 100 mg/kg oleic acid was given

intravenously at the end of day 7. Dexpanthenol 500 mg/kg IP was given 30 minutes after injection. Animals were sacrificed after 4 hours.

Group 5: Oleic acid + dexpanthenol group (n = 10) (OD) 100 mg / kg oleic acid was injected through tail vein. Dexpanthenol 500 mg/kg IP was given 30 minutes after injection. Animals were sacrificed after 4 hours.

Interleukin-1 α (IL1- α) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) were measured with blood samples taken from all sacrificed animals. Histopathological examination of the lung tissue by light microscopy and malondialdehyde tissue (MDA tissue), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) enzyme activity levels were measured. In terms of total lung injury, the oleic acid group had the highest lung damage in the oleic acid group when compared with other groups. The oleic acid group caused significant acute lung injury compared with the other groups. There was a significant difference between the oleic acid group and the OD group in terms of CAT, GSH-Px, MDA levels. There was a statistically significant difference between the O group and control, DO, DOD and OD groups in terms of oxidative parameter MDA tissue levels. In these five groups, we found the highest MDA level in the O group and the lowest MDA tissue level in the control group. There was no significant difference in IL1- α and TNF- α levels between the groups. In conclusion, because dexpanthenol increases the balance of oxidant and antioxidant systems in favor of antioxidants in acute lung injury, increasing dexpanthenol intake may be beneficial in preventing lung injury in ARDS and treating lung injury.

Keywords: Acute Lung Injury, Anti-Inflammatory, Antioxidant, Dexpanthenol, Oleic Acid.

1. GİRİŞ

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) pulmoner veya ekstrapulmoner nedenlerle gelişen, lokal veya sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı olarak akciğerlerde ciddi fonksiyon kaybıyla seyreden, yüksek mortaliteye sahip yaygın, harap edici bir klinik sendromdur (Repine, 1992; Artigas ve ark, 1998). Akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS yaygın olarak ‘akut non kardiojenik ödematöz akciğer hasarı’ olarak tanımlanan bir hastalık grubunu oluştururlar. ALI ve ARDS gibi hastalıklar yoğun bakım ünitelerindeki ölüm oranlarının %30-50’sini oluşturmaktadırlar (McGuigan, 2003). Sepsis ve pnömoni gibi birçok patojenik durum ARDS’yi tetikleyebilmektedir (Park ve ark, 2015).

Asbaugh ve ark. tarafından ilk tarif edildiği 1967’den bu yana 51 yıl geçmesine ve özellikle son 20 yıldır üzerinde yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen, ARDS için spesifik ve etkili bir farmakolojik müdahale mevcut değildir (Rezoagli ve ark, 2017). Bundan dolayı ARDS hala kritik hastalar da sık bir şekilde karşımıza çıkmakta ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde uygulamaların iyileşmesi ve ARDS tedavisinde akciğer hasarını azaltmaya yönelik kullanılan mekanik ventilasyonun yarattığı olumlu sonuçlar, ARDS mortalitesinde azalmaya yol açmıştır (Lanken, 2001; Marino, 2007).

Oleik asitle oluşturulan akut akciğer hasarı ARDS’nin erken fazına benzetilmektedir.

Yapılan çalışmalarda Dekspantenol, Gözün korneal veya konjoktival lezyonlarında; burundaki mukozal lezyonlarda adjuvan olarak topikal kullanımı (Kulikov ve Zinchenko, 2007) ve ameliyat sonrası barsak tonusunun azalması ve peristaltik hareketlerin ağırlaşmasında sistemik olarak kullanılmıştır (Goodman ve ark, 1990).

Dekspantenol’ün antioksidan ve anti-inflamatuvar etkisi üzerine pek çok çalışma yapılmış olsada, ratlarda oleik asit (OA) ile oluşturulan akut respiratuar distres sendromu (ARDS) üzerine etkilerinin araştırılması şeklinde gerçekleştirilmiş bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu bilgiler ışığında, çalışmanın birincil amacı oleik asitle ARDS oluşturulmuş şıçanlarda dekspantenol’ün akciğer hasarına etkisini incelemektir.

İkincil amaç ise dekspantenol’ün ARDS’de olası koruyucu etkisinde, anti-oksidan özelliğinin rol oynadığını göstermektir. Bunun için ratlarda ARDS oluşturulduğunda dekspantenol kullanılan ve kullanılmayan gruplarda

- Dokulardaki oksidatif hasarın göstergesi olan lipid peroksidasyonunun [doku malondialdehid (MDA) düzeyleri ölçümüyle] düzeyini,
- Anti-oksidan bir parametre olan glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) enziminin düzeylerini,

Çalışmanın üçüncül amacı ratlarda pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler olarak biline tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1a (IL-1a) düzeylerini belirlemek ve karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)

İlk tanımlandığı 1967 yılından bu yana Akut sıkıntılı solunum sendromu (“acute respiratory distress syndrome” ARDS) yoğun bakım ünitelerinde yatan erişkin hastaların mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. ARDS ciddi nefes darlığı, arteriyel hipoksemi, akciğer grafisinde diffüz alveolar infiltrasyon, takipne, oksijen tedavisine dirençli siyanoz, azalmış akciğer kompliyansı ile karakterize bulgular tanımlanmıştır (Ashbaugh ve ark, 1967). ARDS, akut akciğer hasarı (“acute lung injury”, ALI) ismi içerisinde toplanan patolojik olayların en ağır formudur (Bernard ve ark, 1994).

ARDS nin ilk bilimsel tanımı Laennec tarafından 1821 yılında yapılmıştır. Laennec, kalp yetmezliği olmayan fakat akciğer ödemi görülen ‘Akciğerin idiopatik anazarkası’nı’ tanımlamış ve bunu ‘A Treatise on Diseases of the Chest’te yayınlamıştır (Laennec, 1979). ARDS ile ilgili ilk bilimsel yayının bu olduğu düşünülmektedir (Şahinoğlu, 2007).

Değişik araştırmacılar tarafından bir dönem ARDS için “sızıntılı pulmoner ödem”, “travmatik ıslak akciğer”, “şok akciğeri”, “nonkardiojenik akciğer ödemi”, “konjestif atelektazi”, “Da Nang akciğeri”, “progresiv respiratuar distress”, “pompa akciğeri” gibi değişik isimler kullanılmıştır (Petty ve Ashbaugh, 1971; Ware ve Matthay, 2000).

1967’de Asbaugh ve arkadaşları kendi yoğun bakım ünitelerinde solunum yetmezliği nedeniyle takip ettikleri 272 hasta arasında fizyolojik, patolojik ve röntgen bulgularıyla ortak özellik gösteren 12 hasta tesbit etmişlerdir (Petty ve Ashbaugh, 1971). Ortak özellik olarak oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen ciddi takipne, dispne, siyanoz, akciğer kompliyansında düşük, akciğer grafisinde diffüz infiltrasyonları olan ve ani solunum sıkıntısı ile karakterize olan bu hastalık ‘Adult Respiratory Distress Syndrome’ olarak adlandırılmıştır (Gerald Nash ve ark, 1967). ARDS, başlangıçta ‘adult (erişkin) respiratuar distress sendromu’ olarak isimlendirilmiş, daha sonra çocuklarda da ortaya çıktığı göz önüne alınarak “Acute Respiratuar Distress Syndrome” olarak değiştirilmiştir (Bernard ve ark, 1994).

Bu tanımlamalardan sonra ARDS, tüm dünyada bilinmeye başlanmıştır. 1988 yılında Murray ve ark (1988) tarafından ALI / ARDS’nin prognostik öneme sahip kategorilere ayrılması amacı ile Murray akciğer hasarı skoru (LIS= Lung Injury Skor) geliştirilmiştir. Bu

skora göre radyolojik bulgular, kompliyans, PaO₂/FiO₂ oranı ve ekspiryum sonu akciğer volümü (PEEP) düzeyinden oluşan her biri 5 dereceye ayrılarak skorlanan 4 komponent vardır (Tablo 1). Bu 4 komponentin hepsinin kullanılması şart değildir.

Tablo 1. Murray akciğer hasarı skoru

$$\text{Murray indeksi} = \frac{\text{Toplam skor}}{\text{Hesaplamaya katılan parametre sayısı}}$$

(0 : Akciğer hasarı yok , 0,1-2,4 : Akut akciğer hasarı, (ALI) $\geq 2,5$: Ağır akciğer hasarı (ARDS)

Toplam skor komponent sayısına bölündüğünde elde edilen değer 0,1-2,5 arasında ise ALI, 2,5’den büyük ise ARDS olarak tanımlanmıştır (Tüzüner, 2010). Akciğer hasarı skoru akciğer graflerinin görünümü, hipoksinin düzeyi, uygulanan ekspiryum sonu akciğer volümü düzeyi ve kompliyansı kapsar.

Amerikan –Avrupa konsensüs konferansınca 1994 yılında yayınlanan rapor ile ALI ve ARDS tanımı ve tanı kriterleri belirlenmiştir (TABLO 2) (Bernard ve ark, 1994).

Tablo 2. ARDS tanımı ve tanı kriterleri

	ALI	ARDS
Zaman	Akut başlangıç	Akut başlangıç
Oksijenizasyon	PaO ₂ /FiO ₂ <300 (PEEP düzeyi ne olursa olsun)	PaO ₂ /FiO ₂ <200 (PEEP düzeyi ne olursa olsun)
Göğüs grafisi	Bilateral infiltrasyonlar	Bilateral infiltrasyonlar
Pulmoner arter wedge basıncı	≤18 mmHg ölçülmesi veya sol atriyal hipertansiyon klinik bulguları olmaması	≤18 mmHg ölçülmesi veya sol atriyal hipertansiyon klinik bulguları olmaması

ALI: Akut Akciğer Hasarı, ARDS: Akut sıkıntılı solunum sendromu, PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basınç

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO₂: Fraksiyone inspire edilen oksijen

2.2. Epidemiyoloji, Mortalite

ARDS tanımına ait yakın zamana kadar çelişkiler olması nedeni ile ve altta yatan hastalıkların heterojen dağılımı ARDS’ye ait tahmini bir insidans belirlenmesini engellemektedir (Ware ve Matthay, 2000). Farklı popülasyon bazlı çalışmalardan elde edilen bilgiler, yaş, mortalite, hastalığın ciddiyeti, ALI’nin ARDS’ye oranı hakkında ortaya oldukça tutarlı bir tablo çıkarmaktadır. En son çalışmalarda her yıl Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) ortalama 190.000 ALI vakası ve bununla ilişkili 74.500 ölüm rapor

edilmektedir. Bir çalışmada hastane mortalitesi ALI için %38.5, ARDS için %41.1 olarak saptanmıştır (Rubenfeld ve ark,2005). On Avrupa ülkesindeki 78 yoğun bakım ünitesin de ALI ve ARDS'nin epidemiyolojisini yeniden değerlendirmek amacıyla ALIVE çalışması yapılmıştır. Brun-Buisson ve arkadaşlarının yaptığı ALIVE çalışmasında 6522 hasta incelenmiştir. Bunların 463'ü %7,1'i nde ALI tespit edilmiştir. Bu oran tüm mekanik ventilatörde izlenen hastaların %16,1'dir. Bu 463 hastanın 401'nde ARDS, 62'sinde ise hafif ALI tespit edilmiştir. Yoğun bakıma ALI ile başvuran hastaların yarısından çoğunda ARDS gelişmektedir. ARDS'nin yoğun bakım ve hastane mortalitesi sırayla %49,4 ve %57,9'dur. Hafif ALI ile başvuran hastaların yoğun bakım ve hastane mortaliteleri ise sırayla %22,6 ve %32,7'dir (Brun-Buisson ve ark, 2004) (ALIVE çalışması).

Tablo 3. ALI ve ARDS mortalite insidansı (Rubenfeld ve ark, 2005)

	ABD
ARDS (PaO₂ / FiO₂ ≤ 200 mmHg)	
İnsidans	58,7
Mortalite %	41,1
ALI (PaO₂ / FiO₂ ≤ 300mmHg)	
Vaka sayısı	1113
İnsidans	78,9
Yaş ortalama	60,6
Mortalite %1	%38,5

2.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

ARDS ve ALI ile ilişkili klinik durumlar akciğer hasarına bağlı gelişen olgular primer (pulmoner ARDS) veya direkt, sistemik bir hastalığa yani akciğer dışı nedenlere bağlı geliyorsa sekonder (ekstra pulmoner ARDS) veya indirekt ALI/ARDS olarak tanımlanır (Tablo 4). Primer ve sekonder ALI/ARDS arasında klinik bulgular, prognoz ve sağkalım açısından belirgin farklılıklar mevcuttur (Goodman ve ark, 1999). ARDS sık karşılaşılan, yüksek mortalite ile seyreden, belirli bir tedavisi olmayan bir durumdur. ALI ve ARDS'ye progresyon gösteren sebeplerin bütünü ele alındığında sepsis ortalama %40 oranla en yüksek riske sahiptir (Pepe ve ark, 1982).

Primer ARDS (Direkt): Nedenleri genellikle pnömoni, aspirasyon pnömonisi, milier tüberküloz, pulmoner tromboemboli, duman ve toksik gaz inhalasyonu olarak sınıflandırılmıştır.

Sekonder ARDS (İndirekt): Nedenleri genellikle şok (özellikle septik şok), sepsis, kafa travması, amnion sıvısı embolisi, yanıklar, pankreatit, kardiyopulmoner bypass, masif kan transfüzyonları, eklampsi, radyolojik kontrast madde, yüksek doz salisilat, yüksek irtifa, major operasyonlar, santral sinir sistemi kanamaları, yağ embolisi, lenfoma ve üremi olarak sıralanmaktadır (Hudson ve ark, 1995).

Birden fazla predispozan faktörlerin bir arada bulunması (sigara kullanımı, ileri yaş, düşük serum pH, kronik alkol kullanımı ve kronik akciğer hastalığı) ARDS görülme riskini artırmaktadır (Moss ve ark, 1996).

Tablo 4. ALI/ARDS' nin etiyolojisi ve risk faktörleri

- Direkt (Primer) Akciğer hasarı	Yaygın Nedenler
	• Pnömoni • Gastrik içeriğin aspirasyonu
	Nadir Nedenler
	• Pulmoner kontüzyon • Yağ embolisi • İnhalasyon hasarı • Suda boğulma • Pulmoner embolektomi veya akciğer transplantasyonu sonrası reperfüzyon pulmoner ödem
- İndirekt (Sekonder) Akciğer hasarı	Yaygın Nedenler
	• Sepsis • Ciddi travma
	Nadir Nedenler
	• Kardiyopulmoner by-pass • İlaç doz aşımı • Akut pankreatit • Kan ürünleri transfüzyonu

2.4. Patogenez

İnsan akciğer gelişimi neonatal dönemde 50 milyon alveol ile başlar ve yetişkin bir akciğerde 500 milyon alveol ve yaklaşık 50 m² yüzey alanı ile tamamlanır. Alveolarizasyonun büyük bir kısmı yaşamın ilk 2 yılında gerçekleşir. Normal alveolar epitel birbirinden farklı iki hücre tipinden oluşur. Tip I alveolar hücreler, Tip II alveolar hücreler tarafından oluşturulur. Tip I alveolar hücre düz ve ince yapıdadır, alveolar yüzey alanının % 90'ını oluşturur ve ince bir alveolar sıvı tabakası ile kaplıdır, gaz değişimini sağlarlar ve çok yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalırlar. Proliferasyon ve farklılaşma yetenekleri yoktur. Tip II alveolar hücreler, geri kalan alveolar yüzey alanını oluşturular ve yaralanmaya dirençli kübik veya yuvarlak hücrelerdir. Gaz alışverişine katılmazlar, ancak

yüzey aktif madde olan sürfaktanın sentezi, iyon nakli ve diğer pulmoner savunma mekanizmalarında yer alırlar.

Alveolar epitel ve pulmoner mikrovasküler endotel, iki katmanlı alveo-kapiller bariyeri oluştururlar. Bu bariyer pulmoner morfolojinin bütünlüğünü ve dış etkilere korunmayı sağlarken aynı zamanda gaz değişimi işlevini de yerine getirir. Bu bariyerin bozulması, geçirgenliğin artmasına, alveoller içerisine proteinden zengin sıvı geçişine, sürfaktan üretiminin disfonksiyonuna ve alveoller içerisine biriken sıvının temizlenememesine neden olan iyon transport bozukluğuna sebep olur. Bu değişiklikler, ARDS patofizyolojisinin temel özelliği olup, disfonksiyonel lökositlerden, interlökin ve tümörnekroz faktörü gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı ve bozulmuş inflammatuar yanıt ile birliktedir.

ALI/ARDS mikrovasküler endotel ve alveolar epitel hasarının histolojik bulguları birbirinin içine geçen ve ilişkili üç fazdan oluşmaktadır. (TABLO 5)

- i) Eksudatif fazda interstisyel ve alveolar ödem ve hemoraji
- ii) Proliferatif fazda yenilenme ve yapılanma
- iii) Son dönem fibrotik fazda fibroz hakimdir.

2.4.1. Eksudatif Faz

Solunum yetersizliğinin başlamasından sonraki ilk haftayı kapsar (0-7gün). Alveolo-kapiller membrandaki bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak akciğerin interstisyel alanına proteinden zengin ödem sıvısının sızmasını kolaylaştırır. Hasarın ilerlemesi ile alveollerin çoğu ödem sıvısı ile dolarken diğerleri eksternal kompresyona veya mediatörlerin etkisi ile surfaktan aktivitesinin bozulmasından yüzey gerilimindeki değişikliklere bağlı olarak kollaps olur. Bu fazda koagülasyon sistemide aktive olmaktadır. Fibrin tıkaçlar ve kapiller mikrotrombüsler gaz değişimine engel olur ve bu faz süresince gözlenen trombositopeniye katkıda bulunur (Shapiro ve Peruzzi, 1995). Akut akciğer hasarının yüksek irtifa pulmoner ödemi, yağ embolizmi, akut ilaç reaksiyonu gibi bazı hastalık formları ARDS'nin eksudatif fazından sonra diğer fazlar gözlenmeden hızla ve tamamen iyileşebilir. Prognoz burada sendromun tam geliştiği olgulardan daha iyidir. Bu nedenle bu tarz olguların ARDS içine alınıp alınmaması konusunda bazı soru işaretleri doğurur (Meduri ve ark, 1991; Foner ve ark,1997).

2.4.2. Proliferatif Faz

Proliferatif fazda, (1-3 hafta) belirgin tip II pnömosit proliferasyonu ve pulmoner makrofajlar ile artık hyalen membranların fagositozu vardır. Proliferatif fazın histolojik olarak habercisi epitelyal hücre yenilenmesidir. Keratin içeren kuboidal hücreler, soyulmuş olan bazal membranı kaplamak için alveol duvarı boyunca uzanırlar. Bu hücrelerin çoğunda sitoplazmik lameller, yüzey mikrovillusları ve cisimler vardır ve immunohistokimyasal olarak bu bölgelerde tip II hücre dönüşümünün göstergesi olan surfaktan apoproteini boyanır. Alveol duvarında da fibroblast ve myofibroblastlar proliferatif olarak eksudayı granülasyon dokusuna çevirir ve sonra ortamda kollojen birikmesi ile fibröz doku oluşur. ARDS’de akciğerin yeniden yapılanmasının en önemli mekanizması fibröz gelişimdir (Millar ve ark, 1989; Ertel ve ark, 1994).

2.4.3. Fibrotik Faz

ARDS başlangıcından sonra 3-4 hafta sonra ağır hasara uğrayan akciğer alanlarında süngere benzer sayısız hava kistleri oluşur ve genişlemiş bronşiyoller hiposellüler konnektif dokudan oluşan kalın duvarlarla birbirlerinden ayrılır. Makroskopik olarak plevral yüzeyde kaldırım taşı manzarası varken, iyileşmiş apseler ve kronik intertisyel amfizem ek bulgulardır ve akciğerler ağır, havasız ve grimsi bir görünüm almıştır. Üzerinde kanama odakları bulunur (Fanaroff ve Martin, 1992).

Tablo 5. ARDS’de patolojik fazlar

Akut-Eksüdatif Faz
-Alveolo-kapiller bariyerde hasar, Tip I pnömositlerde nekroz -Proteinden zengin nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişimi -Nötrofillerin aktivasyonu ve alveolleri infiltrasyonu -Hyalin membran gelişimi -Tip II pnömosit hasarına bağlı surfaktan disfonksiyonu Klinik: Pulmoner ödem, ateletazi, hipoksi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Subakut-Proliferatif Faz
-İnflamasyonun devamı ve fibroblast proliferasyonu -Hücreler proliferasyonu ve hyalin membran gelişimi nedeniyle alveolar septalarda genişleme -Pulmoner hipertansiyonda kötüleşme Klinik: Artan ölü boşluk nedeniyle ventilasyonda yetersizlik
Kronik-Fibrotik Faz
-Proteinden zengin sıvının alveolleri doldurması -Surfaktan etkinliğinin azalması ve alveolar kollaps -Akciğer kompliyansında azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma

2.5. Tedavi

ARDS'nin pulmoner ve ekstrapulmoner birçok nedeninin olması, yaygın inflamatuvar yanıtla seyretmesi ve tanı kriterlerinin etyolojiyi tanımlayamamasından dolayı tedavisinde etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir yöntem bulunamamıştır. ARDS'de tedavi amaçları üç grupta toplanmaktadır: Akut akciğer hasarına yol açan nedenin tedavisi, kardiyorespiratuar desteğin sağlanması ve akciğer hasarına yönelik hedef tedavilerin uygulanması. Yeterli gaz değişiminin sağlanmasına yönelik mekanik ventilatör tedavileri, farmakolojik ve destek tedaviler ALI/ARDS tedavisinin temel taşlarıdır (Abel ve ark, 1998).

Tedavi nonfarmakolojik ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılır.

I-Nonfarmakolojik Tedavi

Ventilasyon Tedavisi: ALI/ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyonun amacı; yeterli oksijenasyonun sağlanması, solunum işinin ve solunum kaslarının oksijen tüketiminin azaltılması, kardiyak outputu bozmadan akciğer ödeminin azaltılması, atelektatik akciğer alanlarının açılması ve havalanmanın sağlanması (recruitment) ve yeterli PEEP düzeyleri ile bunların ekspiryumda kapanmalarının önlenmesidir (derecruitment) (Gürsel, 2000; Bernard ve ark, 2001).

Yapılan çalışmalarda akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyonun mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Bu çalışmalarda hastaların 6-8 ml/kg tidal volümle, yüksek PEEP düzeyleri (15 cmH₂O üzerine çıkılmaması gerekir) ve plato basıncı 35 cmH₂O'yu geçmeyecek şekilde mekanik ventilasyon uygulamaları etkili olduğu saptanmıştır (Amato ve ark, 1998; 37).

Yapılan çalışmalar ARDS'li hastalarda altta yatan hasara ek olarak mekanik ventilasyon tedavisi sırasında iki tip akciğer hasarı olduğunu göstermektedir. Meydana gelen hasarlardan birincisi mekanik ventilasyonla verilen akciğer volümünün daha çok sağlıklı bölgeleri etkilemesi ve buralarda aşırı havalanma ve gerilme ile barotravma veya volüm yapmasıdır. Bu bölgelerde doku inflamasyonu, ödem, hyalen membranlar oluşur. Buradan dolaşıma inflamatuvar sitokinler salgılanır ve bu olay biotravma olarak da adlandırılır. Meydana gelen hasarlardan ikincisi ise dorsal yani dependent bölgelerdeki atelektatik alanların her solukta tekrar tekrar açılıp kapanması ile sağlıklı ve atelektatik düşük kompliyanslı akciğer alanları arasında meydana gelen zedelenme veya atelektotravmadır (Tremblay ve Slutsky, 2005).

Hastalarda görülen bu sekonder zedelenmeyi akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ile önlenmeye çalışılmıştır.

Hemodinamik destek tedavisi: Alveolokapiller permeabilitenin artmasından dolayı ARDS'nin erken fazında, proteinden zengin intraalveoler ve interstisiyel ödem meydana gelir, onkotik basıncın düşmesi ve sıvı yüklenmesi bu ödemi artırabilir. Bu yüzden ARDS'de tedavi, sıvı kısıtlaması ve diüretiklerle intravasküler volümü azaltarak ödemi azaltmaya yönlendirilmiştir (Lanken, 2001). Diüretiklerle başarı sağlayabilmek için böbrek fonksiyonlarının iyi olması gerekir.

Sıvı kısıtlanması ve akciğer ödeminin azaltılarak oksijenizasyonun düzeltilmesinin ALI/ARDS'li hastalarda yararlı olduğunu gösteren çalışmalar olsa da sıvı kısıtlamasının kardiyak outputu düşürdüğü ve organların perfüzyon ve oksijenizasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sonuçta uluslararası uzlaşma konferansı raporunda belirtilen, zamanında sıvı resusitasyonu ve hemodinaminin normale getirilmeye çalışılması esastır (Clifford, 2001). Başlangıçta öncelikle intravasküler volümün normale getirilmesi gerekir. Bu tedaviler sırasında kan Hb düzeyinin 10 g/dL' nin üzerinde tutulmaya çalışılması gerekir.

Beslenme: ARDS'nin en önemli sebepleri arasında sepsis ve travma olduğu için ALI/ARDS'li hastaların enerji gereksinimleri yüksektir (Clifford, 2001). ARDS'li hastalarda ilk önce enteral beslenme uygulanması, uygulanamıyorsa parenteral beslenme verilmesi önerilmektedir (Cerra ve ark, 1997).

Beslenme içeriğinin yapısı ile ilgili bir çalışmada yağdan zengin, karbonhidrattan fakir diyetin solunum katsayısını ve CO₂ üretimini azaltarak ventilatörde kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (Al-Saady ve ark, 1989).

ARDS meydana gelen hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise balık yağı, gama linolenik asit ve antioksidanlardan zengin bir solüsyonun bu hastalarda oksijenizasyonu düzelttiği, mekanik ventilasyon süresini kısalttığı ve diğer organ yetmezliklerine de olumlu etkisi olduğu gösterilirken, mortalitenin etkilenmediği gösterilmiştir (Pacht ve ark, 2003).

Pron pozisyon: 1976 yılından beri ARDS'li hastalarda prone pozisyonunun oksijenasyonu iyileştirdiği bilinmektedir (Piehl ve Brown, 1976). Prone pozisyonuna hidrostatik pulmoner ödemli hastaların tümü, ARDS'li olguların yaklaşık %50-76'sı cevap verir. Ekstrapulmoner sebeplere bağlı ARDS'nin pulmoner sebeplere bağlı ARDS'ye göre daha iyi cevap verdiği savunulmaktadır (Gattinoni ve ark, 1994; Chelucci ve ark, 2000). Prone pozisyonunda, en iyi cevap ARDS'nin erken fazında görülür.

Mekanizması ne olursa olsun uygulanan yüzüstü pozisyonu ARDS'li hastaların büyük bir kısmında oksijenasyonu ve karbondioksit atılmasının düzeltmekte, hastalığın tedavisi için çok önemli olan zamanın kazanılmasını sağlamaktadır. Bu yüzden de

klinisyenler özellikle gaz değişimi problemi olan ARDS'li olgularda yaygın olarak pron pozisyonu kullanılmaktadır (Öz, 2007).

II- Farmakolojik tedavi

Steroidler: ARDS patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla ARDS'nin fibrozis fazında kortikosteroidlerin faydalı olabileceği fikri doğmuş ve kullanılmaya başlanmıştır (Meduri ve ark, 1998). Yapılan tüm çalışmalar karşılaştırıldığında ALI/ARDS'nin başlandığı günden sonraki 14 gün içinde steroid tedavisine başlanması sağ kalımı belirgin bir şekilde etkilediği tespit edilmiştir (Meduri ve ark, 2007). Sonuç olarak ihtiyaç duyulduğu zaman düşük doz kortikosterooidlerin tercihen kullanılabileceği, ARDS'nin başladığı günden 14 gün sonra verilmemesi gerektiği ve düşük doz kortikosteroid kullanımı yoğun bakımda kalış süresini olumlu yönde etkilediği yapılan çalışmalar göstermiştir. Fakat kortikosteroidlerin erken ve geç dönem ALI/ARDS de yaygın kullanımı için inandırıcı, açık bir veri bulunamamıştır (Vincent, 2008).

Nitrik Oksit (NO) İnhalasyonu:

NO, inhalasyon yoluyla verildiğinde selektif etki yaptığı ve düz kasları gevşettiği için ARDS tedavisinde kullanılmaya başlandı. Pulmoner vazodilatasyon yaparak iyi ventile olan akciğer bölgelerinde şanti azaltır ve hipoksinin düzelmesini sağlar (Lanken, 2001). Bunun yanında pulmoner ödemi azaltırken oksijenizasyonu artırmaktadır. Uygulama esnasında ölçüm cihazlarına ihtiyaç olması, çok pahalı olması, hızlı kesildiğinde ağır hipokseminin gelişmesi olumsuz etkilerindendir. Prone pozisyonu ile birlikte uygulandığında daha başarılı sonuç alındığı görülmüştür (Borelli ve ark, 2000).

Surfaktan Replasman Tedavisi: Endojen surfaktanın en önemli fonksiyonu, alveollerde yüzey gerilimini en aza indirerek alveollerin açık kalmasını sağlamak ve atelektazi oluşumunu engellemektir. Surfaktan aynı zamanda antiinflamatuvar olup, serbest oksijen radikallerini tutma, makrofajların sitokin salınmasını yapmasını inhibe etme ve serbest oksijen radikallerini tutma etkisi de vardır (Merritt ve ark, 1989). ARDS'li olgularda endojen surfaktan instilasyonu yapılan olgularda oksijenasyonda iyileşme görülse de, mortaliteyi etkilediği görülememiştir (Spragg ve ark, 2004). Yapılan araştırmalarda etkisinin tartışmalı olması, çok yüksek doz gerekmesi ve çok pahalı olması sebebiyle yaygın kullanım alanı oluşturulamamıştır (Artigas ve ark, 1998).

Antioksidan Tedavi: Doğal yoldan oluşan antioksidanlardan biri olan Glutatyon akciğer hasarını azalttığı gözlenmiştir (Slotman ve ark, 1988). N-acetylcysteine (NAC) ALI/ARDS'e üzerinde etkileri araştırılmış ve bazı hayvan deneylerinde antioksidan tedavisinin ALI'dan koruma ve tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir (Bernard ve ark,

1984). Bazı klinik çalışmalarda antioksidan kullanılan hastalarda görülen olumlu etkiler umut verici olarak yorumlanır (Spies ve ark, 1994).

Diğer Tedavi Yöntemleri: ALI/ARDS görülen hastalarda oksijenizasyonu normal hale getirmek için trakeal gaz insuflasyonu, likit ventilasyon, ekstrakorporeal oksijenizasyon, prostoglandin inhibitörleri (indometazin), fosfodiesteraz inhibitörleri (pentoksifilin), tromboksan sentez inhibitörleri (ketokonazol) gibi tedavi yöntemleri üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış ve çoğunun herhangi bir klinik yararı gözlenememiştir. Bu nedenle rutin kullanımlara girememiştir (Brower ve ark, 2001).

2.6. Prognoz

ARDS başlangıcından birkaç gün sonra alveoller ödemde azalma ve oksijenizasyonun normal değerlere ulaşmasa eğilimi başlar, ancak mekanik ventilasyon gereksinimi genelde devam etmektedir. Bu dönemde interstisyel ödemin çözünmesi daha geç olacaktır. Bu aşamada prognozu belirleyen en önemli faktör; çoklu organ yetmezliği sendromu, barotravma, nazokomiyal infeksiyon gibi komplikasyonlardır (Gattinoni ve ark, 1994). ALS'e görülen hastaların çoğunda birincil ölüm nedeni solunum yetmezliği değildir. Ancak solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakımda kalma süresinin uzaması, çoklu organ disfonksiyonu ve nazokomiyal pnömoni gibi nedenler mortaliteyi artırmaktadır. Uzayan inflamasyon ve fibrosis gelimi gibi nedenler de ARDS hastalarında hastalığın gidişatını kötü yönde etkilemektedir. ARDS hastalarında akciğerlerle ilgili iki faktör mortalite için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar, ARDS gelişme nedeninin primer akciğer hasarı olarak karşımıza çıkması, ikinci nedeni ise ARDS başlangıcından sonraki üçüncü günde oksijenizasyon derecesindeki bozuklukluktur (Monchi ve ark, 1998; Estenssoro ve ark, 2002). Sepsis ve aspirasyon pnömonisi gibi nedenlerle gelişen ARDS, en yüksek mortalite riskini taşımaktadır. Bunlara oranla majör travmaya bağlı gelişen akciğer hasarında mortalite oranı daha düşük oranda karşımıza çıkmaktadır (Hudson ve ark, 1995; Zilberberg ve Epstein, 1998). Pediatrik hastalarda mortalite oranı %22-40 aralığında görülmektedir (Cheifetz, 1998; Wong ve ark, 2014).

2.7. Hayvan Modelleri

ALI/ARDS hastalığı üzerine yapılacak çalışmalar için laboratuvar hayvanlarına uygulanabilen literatürde çeşitli metotlar tanımlanmıştır (McGuigan ve ark, 2003). Bu yöntemlerden bir kaçı intratekal lipopolisakkarit enjeksiyonu (Van Helden ve ark, 1998), intratekal HCL (Brackenbury ve ark, 2001), tekrarlayan tuz lavajı (Germann, 1998), endotoksin infüzyonu (Nieman ve ark, 1996) ve oleik asitin intravenöz enjeksiyonunu içermektedir (Dickey ve ark, 1981). (TABLO 6)

Tablo 6. Akut akciğer hasarında hayvan modelleri

Model (Ref)	Ards İle Farkları	ARDS İle Benzerlikleri	Teknik Konular
Oleik asit (Schuster, 1994)	İnsan ARDS'sinin bir bölümü yağ embolisine bağlıdır	Akut ve onarım fazı insan ARDS'si ile benzer histolojik ve fizyolojik görünüme sahip	İntravenöz oleik asit enjeksiyonları küçük hayvanlarda zor olabilir
LPS (Wiener-Kronish ve ark, 1991)	Alveoler kapiller geçirgenlik az	Nötrofil inflamatuvar cevap intra pulmoner sitokin artışı ile	Kolay tekrar edilebilir
Cekal ligasyon ve ponksiyon (Villar ve ark, 1994)	Asgari hyalin membran oluşumu	Geçirgenliğin artışı nötrofilik alveolit değişkenliği	Cerrahi gerektirir
Asit aspirasyon (Modelska ve ark, 1999)	İnsanlar saf asidi değil mide içeriğini aspire eder	Nötrofil infiltrasyonu ile alveoller – kapiller permeabilitede bozulma	Kolay tekrar edilebilir
O2 Toksisitesi (Frank ve ark, 1978)	Sağlıklı İnsan akciğerinde %100 O2 akciğer hasarı yapmaz yüksek O2'nin ARDS oluşturma mekanizması tam olarak bilinmemekte	Epitel hasarı ve nötrofil infiltrasyonunu tip2 hücre çoğalması izler	Zararlı ile zararlı olmayan dozlar arasında fark çok az
Bleomisin (Moore ve Hogaboam, 2008)	Hyalin membran oluşmaz	Akut inflamatuvar hasarı geri dönüşümlü fibrosis izler	Kolay tekrar edilebilir kolay ekipman gerektirir
Pulmoner iskemi – Reperfüzyon (Sakuma ve ark, 1999)	Hasar genellikle hemorajik	Pulmoner damar geçirgenliğinin artışı ve pmn infiltrasyonu	İşlem boyunca hayvanlar uyutulmalı entübe edilmeli ventile edilmel
Non – pulmoner iskemi (Koike ve ark, 1992)	Hasar küçüktür ve inflamatuvar komponent genellikle interstisyumda sınırlıdır	Mikrovasküler geçirgenlik artışı ve akciğerde PMN sekestrasyonu	Cerrahi gerekli

2.7.1. Oleik Asit ile oluşturulmuş Akut Akciğer Hasarı Modeli

ALI ve ARDS’de yeni tedavi modellerinin araştırılmasında en çok kullanılan yöntem oleik asit ile oluşturulmuş olan ARDS modelidir (Schuster, 1981). OA, 18 karbonlu tek çift bağa sahip doymamış yağ asidi olup eikosetrienolik asit gibi diğer yağ asitlerinin sentezinde rol oynayan bir moleküldür. Oda sıcaklığında yağ formunda bulunan oleik asit 1-2 ml’si 25 kg’lık bir hayvanda pulmoner dolaşıma verildiğinde belirgin bir akciğer hasarı gözlenir. Yaygın şekilde kullanılan oleik asitle oluşturulmuş ARDS modelinde oleik asit dozu 0,06-0,15 ml/kg olup, 15-20 ml SF ile sulandırılmakta ve PaO₂/FiO₂ 33 oranı 80-120 mmHg olacak şekilde 20-30 dakika içinde verilmektedir. Oleik asit seyreltilmesinde SF’in yanında etanol veya taze arter kanı kullanılabilir. Pulmoner basıncın yükselmesine engel olmak için enjeksiyonlar fraksiyonlar halinde, etanolde çözüldükten sonra ya da birkaç dakikada bir sürekli infüzyon halinde verilebilmektedir. Bu değişik uygulamalar hasarın şiddetini değiştirir ve farklı patofizyolojik sonuçlar doğurur. İntravenöz yolla uygulanan OA’in akciğerlerde oluşturduğu patolojik değişiklikler ALI ve ARDS de gözlenen değişikliklere benzerdir (Syrbu ve ark, 1996; Koksel ve ark, 2004). Oleik asit ile oluşturulmuş ARDS patolojisi interstisyel, intraalveolar ödem, intraalveolar hemoraji, vasküler konjesyon ve intravasküler koagülasyondan ibarettir (Rylander ve ark, 2004). Bir çalışmada 100 µm OA konsantrasyonunun akciğerdeki sodyum transportunu sağlayan 2 önemli kanal olan Na-K ATPase ile Na kanalına sıkıca bağlandığını bulmuşlardır (Vadsz ve ark, 2005). OA hidroksil radikali ve süperoksit gibi reaktif oksijen türlerinin salınımını, aktive olan nötrofillerin endotel hücrelerine bağlanmasını tetikler (Lang ve ark, 2002). Vadasz ve arkadaşları 25µm gibi ufak konsantrasyonlarda oleik asitin tavşanların akciğerinde endotel hücre geçirgenliğini artırdığı görmüşlerdir (Vadsz ve ark, 2005).



Resim 1. Oleik Asit

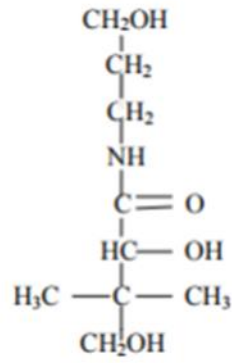


Resim 2. Ethanol

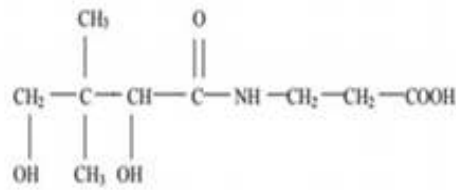
OA ile oluşturulmuş akciğer hasarında sitokinlerin rolü tartışmalıdır. Sıçan, fare, tavşan ve köpeklerde yapılan birçok çalışmada (Xie ve ark,2004; Ito ve ark, 2005) OA'in akciğer dokusunda ve serumda TNF-a ve IL-8 düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Yine çeşitli ajanlarda TNF-a ve IL-8 baskılandığında OA'ya bağlı akciğer hasarında iyileşme gözlenmiştir (Xu ve ark, 2005).

2.8. Dekspantenol

Dekspantenolün kimyasal yapısı: (R)-2,4-Dihidroksi-N- (3-hidroksipropil)-3,3-Dimetilbutiramid'dir (Canpolat, 2006). Dekspantenol (Provitamin B5), B-kompleks vitaminlerinden biri olan pantotenik asit (PA)'in aktif alkolüdür. Parenteral veya oral yolla verildiğinde sıçanlarda ve diğer memeli dokularında hızla emilerek vücutta pantotenik asit'e dönüşür (Abiko ve ark,1969; Loftus ve ark, 1997). Dekspantenol doğal bir şekilde bulunmaz, sentetik bir formdur, vücutta pantotenik asite dönüştürülür.



Şekil 1. Dekspantenol'ün kimyasal yapısı (Budavari, 1996)



Şekil 2. Pantotenik asit'in kimyasal yapısı (Goodman ve ark,1990)



Resim 3. Dekspantenol 500mg/2ml

Pantotenik asit 1933 yılında Williams tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Birçok farklı besinlerle pantotenik asit vücuda alınabilir. Karaciğer, balık, kabuklu deniz ürünleri, yumurta sarısı, süt, yoğurt, maya, patates, brokoli, mantar, avakado ve dalak pantotenik asit bakımından zengin gıdalardır. Pantotenik asit için diğer zengin kaynak ise tüm tahıllardır. Fakat işlenmesi ve rafineri edilmesi sonucu %35-70 kayba uğramaktadır. Yetişkinler için günlük gerekli olan miktar 4 ile 7 mg arasındadır (Solakhan, 2008). Deriden iyi emilim gösteren deksipantenol karaciğerde pantotenik asite dönüşür. Emilimin çoğunluğu ince bağırsaklarda olur. Portal dolaşım yoluyla karaciğere gelir ve koenzim A'nın yapısına girerek tüm vücut dokularına dağılır (Sachs ve ark, 1990; Ebner ve ark, 2002; ; Biro ve ark, 2003; Kayaalp, 2005). Yapılan araştırmalarda oral ve topikal olarak uygulanan pantotenik asitin epitelizasyonu ve yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüş ve günümüzde bireysel ihtiyaçlara göre hazırlanmış topikal deksipantenol ilaçları bulunmaktadır. Bunların yanı sıra, pantotenik asitin antioksidan ve antienflamatuvar etkileri de bulunmaktadır (Barton-Wright ve Elliott, 1963; Aprahamian ve ark, 1985; Weimann ve Hermann, 1999). Pantotenik asit ve derivelerinin serbest oksijen radikalleri tarafından meydana getirilen hücre hasarına, radyasyona karşı koruyucu etki gösterdiği ve antioksidan etkiler gösterdiği birçok araştırma ile görülmüştür. Pantotenik asitin, bu etkisini GSH (redükte glutatyon), koenzim A ve ATP sentezini arttırarak gösterdiği görülmüştür (Slyshenkov ve ark, 1998; 2001; 2004). Vitamin B5 yani pantotenik asit ticari olarak D-pantotenik asit ve onun sentetik türevleri deksipantenol ve kalsiyum pantothenate şeklinde piyasaya sürülmüştür. Pantotenik asit, çeşitli vitamin B- kompleks formülasyonlarında sıklıkla görülür. Pantotenik asitin sıvı ürünleri D-pantotenil alkol ya da pantenol olarak piyasada bulunur (Gennaro, 2000).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmaya, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi (AADÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 31 Mayıs 2018 tarihli ve 64583101/2018/065 sayılı etik kurul onayı alınarak başlandı. Tüm hayvan deneyleri, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları ünitesinde Nisan 2019 tarihlerinde gerçekleştirildi. Çalışmada, ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen toplam 50 adet Wistar-albino türü dişi sıçan kullanıldı. Deney süresince bütün sıçanlar bağıl nem oranı %40-60, optimal sıcaklık (22C°), 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortam sağlanacak şekilde 425 x 265 x 180 mm boyutlarında şeffaf polikarbonat malzemeden üretilmiş kafes üstlükleri paslanmaz çelikten olan kafeslerde barındırıldılar. Deney sürecinde su ve pelet yeme ulaşmaları sağlandı. Laboratuvar analizleri Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarında çalışıldı. Histopatolojik incelemeler Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.



Resim 4. Wistar-albino cinsi sıçanların ağırlıklarının tartılma aşaması

3.1.2. Deney Grupları

Bu çalışmada 50 adet Wistar-albino türü dişi sıçan (250-300 gr) kullanıldı. Elli hayvan rasgele 5 gruba ayrıldı.



Resim 5. 50 tane Wistar-albino türü sıçanın gruplara ayrılmış hali

Grup 1: Kontrol grubu (n=10) (K) Kuyruk veni kullanılarak 100mg/kg serum fizyolojik intravenöz (iv) olarak verildi, enjeksiyondan 30 dakika sonra serum fizyolojik intraperitoneal (ip) olarak Dekspantenol ile aynı hacminde verildi. Dört saat sonra hayvanlar sakrifiye edildi.

Grup 2: Oleik asit grubu (n=10) (O) 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi, oleik asit enjeksiyonundan 30 dakika sonra dekspantenol ile aynı hacimde serum fizyolojik intraperitoneal verildi, hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 3: Dekspantenol+ Oleik asit grubu (n=10) (DO) 7 gün boyunca ip yolla 500 mg/kg dekspantenol verildi ve 7. Günü sonunda 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra 500mg/kg ip serum fizyolojik verildi. Hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 4: Dekspantenol+ Oleik asit + Despantenol grubu (n=10) (DOD) 7 gün boyunca ip yolla 500 mg/kg dekspantenol verildi ve 7. Günü sonunda 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra 500mg/kg ip Dekspantenol verildi. Hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Grup 5: Oleik asit + dekspantenol grubu (n=10) (OD) 100mg/kg oleik asit kuyruk veninden iv verildi. Enjeksiyondan 30 dakika sonra 500mg/kg ip Dekspantenol verildi. Hayvanlar 4 saat sonra sakrifiye edildi.

Akut akciğer hasarı intravenöz yolla, 100 mg/kg dozunda OA (cis-9- octadecenoic acid; Sigma-Aldrich Germany) verilerek oluşturuldu. OA; etanol içerisinde çözüldükten sonra çözeltiye % 0.9 NaCl ilave edilerek konsantrasyonu 25 mg/ml olacak şekilde seyreltildi (etanol/serum fizyolojik oranı:1/9). Hazırlanan çözelti kuyruk veninden 24G branül yerleştirilerek intravenöz yolla infüze edildi.



Resim 6. 24g branül yerleştirilerek intravenöz uygulama

İntravenöz enjeksiyonlardan 30 dakika sonra intraperitoneal enjeksiyonlar yapıldı ve 4 saat sonra ketamin (50mg/kg) ve ksilazin (5mg/kg) anestezisi altında intrakardiyak kan tamamen alınarak hayvanlar sakrifiye edildi.



Resim 7. Ksilazin



Resim 8. Ketamin



Resim 9. İntraperitoneal enjeksiyon



Resim 10. İntrakardiyak kan alınması

Kan örnekleri biyokimyasal analizi için 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar ependorf tüplere aktarıldı ve analiz yapılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Akciğerler çevre dokulardan ayrılarak çıkarıldı. Dokular %10 formaldehit ile fiske edildi.



Resim 11. Santrifüj edilen kan örneklerinin ependorf tüplerine ayrılması



Resim 12. Akciğerler çevre dokulardan ayrılarak çıkarıldı

3.2. Yöntem

3.2.1. Biyokimyasal Analiz

3.2.1.1. Dokuların homojenizasyonu

ADDÜ Fizyoloji A.D. laboratuvarında kontrol ve deney gruplarındaki sıçanların akciğer dokuları çıkarıldı. Dokular tartıldı ve doku homojenizörü ile (Ultra Turrax, IKA-WERKE, Germany) ayrı ayrı homojenize edildi. Akciğer dokusunda lipid peroksidasyonunun göstergesi malondialdehit, glutasyon peroksidaz enzim aktiviteleri, katalaz, kan serumlarından ise $TNF\alpha$, $IL-1\alpha$ tayinine bakıldı.

3.2.1.2. Doku malondialdehit ölçümü



Resim 13. BioVision MDA kiti

Ölçüm için kullanılan MDA kiti (BioVision, K739-100, USA) deney gününe kadar -20 °C’ de saklandı. Cam tüpe 200 µl doku süpernatantı eklendi. TBA solüsyonu 250 mg TBA 7,5 ml glasiyel asetik asit içinde çözündürülerek iyice karıştırıldı. Distile su ilave edilerek toplam hacim 25 ml olacak şekilde ayarlandı. Hazırlanan tiyobarbitürik asit (TBA) solüsyonu 600 µl olacak şekilde cam tüp üzerine ilave edildi. 95°C’de 1 saat indüke edildi.

Buzlu suda oda sıcaklığına gelmesi için soğutuldu. Her bir karışımdan 200 µl alınarak mikropalak üzerinde bulunan örnek kuyucuklarına transfer edildi. Absorbanslar 532 nm dalga boyunda ELİSA plak okuyucuda okundu.



Resim 14. Buz kalıpları içerisinde soğutulma işlemi



Resim 15. Mikropalak üzerine örneklerin transferi

3.2.1.3. Dokuda katalaz aktivitesi ölçümü



Resim 16. ELİSA plak okuyucu



Resim 17. BioVision Katalaz kiti

Ölçüm için kullanılan CAT kiti (Catalase activity Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, K773-100) deney gününe kadar +4 °C’’ de saklandı. Katalaz canlılarda çok önemli bir antioksidandır. Kör ve standart hariç tüm kuyucuklara 78µl doku süpernatantı ve deney tamponu karışımı konuldu. Üzerine taze hazırlanmış 12µl 1mM H₂O₂ örnek kuyucuklarına eklendi. 25⁰C’’de 30 dakika indüke edildi. 10 µl stop solüsyonu eklenerek bir sonraki işleme geçildi. Hazırlanmış olan reaksiyon karışımından her kuyucuğa (46 uL assay buffer, 2 uL oxired prop, 2 uL HRP solüsyon) 50 µl eklendi ve 25⁰C ‘’de 10 dakika indüke edildi. ELİSA plak okuyucuda 570 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

3.2.1.4. Dokuda glutatyon peroksidaz aktivitesi ölçümü



Resim 18. Mikroplak üzerine hazırlanan karışımın eklenmesi



Resim 19. BioVision GSH-Px kiti

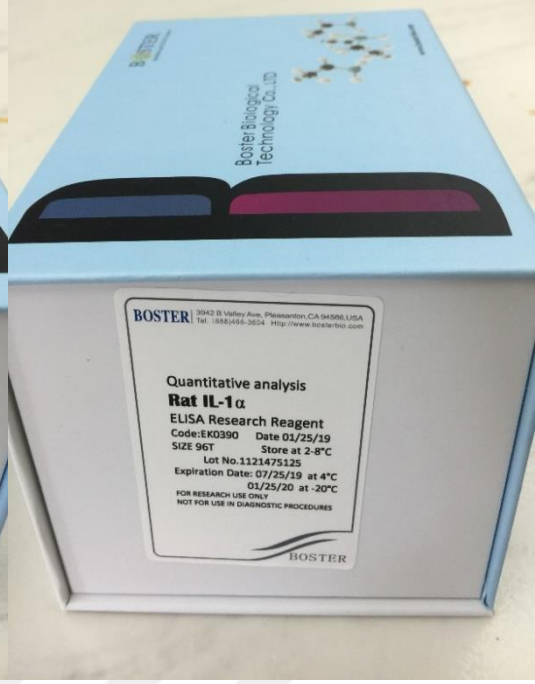
Ölçüm için kullanılan GSH-Px kiti (Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, K762-100) deney gününe kadar -20°C 'de saklandı. Plaktaki tüm kuyucuklara 50 μl doku süpernatantı konuldu. 33 μl assay buffer, 3 μl 40 mM NADPH solüsyonu (0,5 ml dH₂O liyofilize NADPH ile karıştırılarak elde edilir.), 2 μl GR, 2 μl GSH solüsyonu hazırlanarak 40 μl reaksiyon karışımı da kuyucuklara eklendi. Süpernatanttaki mevcut okside glutatyonu yok etmek için 15 dakika inkübe edildi. En son olarak 10 μl H₂O₂ eklendi. ELİSA plak okuyucuda 405-415 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

3.2.1.5. Kan Serumlarında sitokinlerin ölçümü

Kanlar turuncu kapaklı, polimer jelli serum tüplerine (BD RST™) alınarak 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlar elde edildi. Bu serumlarda IL1- α ve TNF- α parametreleri Rat Elisa Kitleri (Boster antibody and ELISA experts IL1- α Elisa Kit Cat. No: EK0390, Boster antibody and ELISA experts TNF- α Elisa Kit Cat. No: EK0526) kullanılarak prosedürlerine uygun şekilde Elisa Reader (BIO-TEK ELX800, U.S.A.) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar GEN 5 (BIO-TEK U.S.A.) programı kullanılarak kite dahil olan standartlarla oluşturulan grafiklerden ($y = ax$) elde edilen formüllerle hesaplandı.



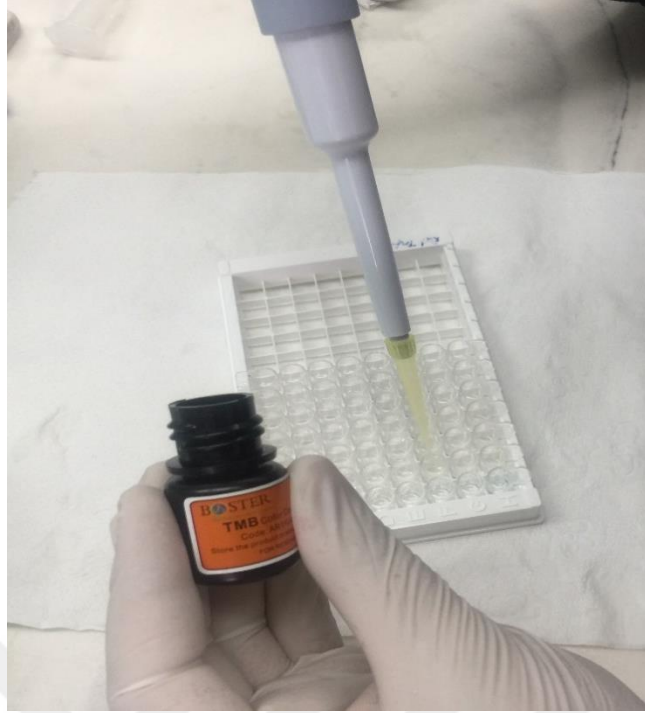
Resim 20. Boster TNF- α Elisa Kit



Resim 21. Boster IL-1 α Elisa Kit

3.2.1.6. Tümör nekroz faktör – Alfa tayini

Ölçüm için kullanılan TNF- α kiti (Boster ,TNF- α Elisa Kit Cat. No: EK0526) deney gününe kadar +4 $^{\circ}\text{C}$ ’ de saklandı. Serum örneklerinde TNF- α miktarının saptanması için biotin-streptavidin sistemi kullanılarak (BS-ELİSA) bir modifiye sandviç enzim-bağımlı immünosorbent assay kullanıldı. Yapılan çalışmalar biotin-streptavidin yönteminin TNF- α tayini duyarlı bir yol olduğunu göstermektedir (Kittigul vd., 2000).



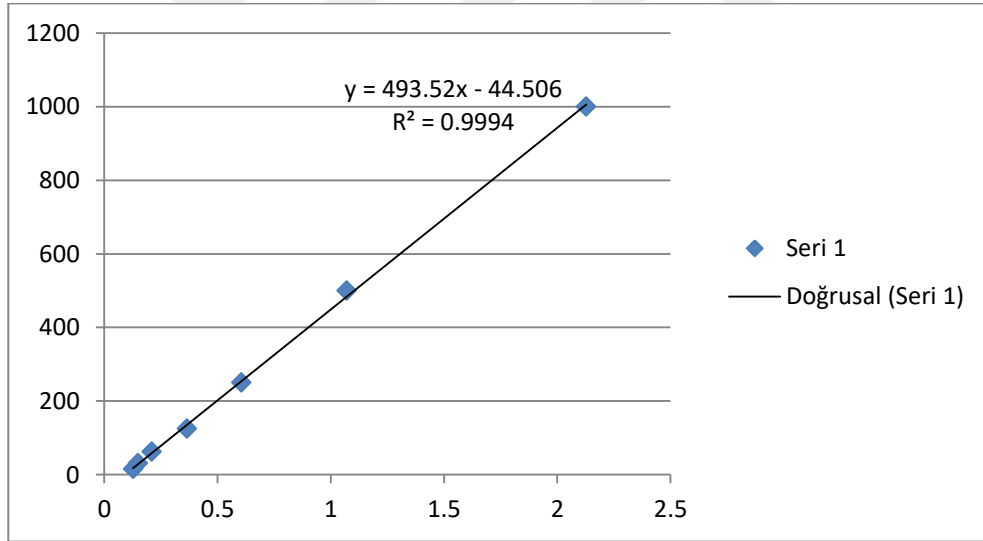
Resim 22. Kuyucuklara 90 μ l color developing reagent (TMB) eklendi



Resim 23. Her kuyucuğa 100 μ l TMB stop solution eklendi ve kuyucuklar sarı renge döndü

Tüm reaktifler deneyden önce 37°C oda sıcaklığına getirildi. TNF-a standardı hazırlandı. Standart 1 i üretmek için 900 μ l örnek seyreltici, 100 μ l Tnf standart solisyon

eklenerek son hacim 1000 µl olarak hazırlandı. 2 den 7 ye kadar örnek seyreltici eklendi. Standart 2 yi elde etmek için 300 µl standart 1 den alınarak standart 2 nin hacmi 600 µl ye getirildi. Standart 3 ü üretmek için standart 2 den 300 µl alınarak standart 3 eklendi ve son hacmi 600 µl haline getirildi ve karıştırıldı. Bu işlem standart 7 ye kadar tekrar edildi. Standart 8 boş bir standart olarak bırakıldı. Her kuyucuya 100 µl numune ekleyerek plaka kaplayıcı ile kaplayıp 37⁰C 90 dakika indüke edildi 90 dakida dolduğunda kuyucuklardaki sıvıyı atık kabına atarak plaka ters çevrildi. Hazırlanan biotinylated anti rat Tnf antikorundan her kuyucuğa 100 µl eklendi. 37⁰C 60 dakika indüke edildi. İndüke süresi dolunca 3 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Hazırlanan avidin-biotin-peroksidaz kompleksinin 100 µl sini her kuyucuğa eklendi ve 37⁰C 30 dakika indüke edildi. İndüke süresi dolunca 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her kuyucuğa 90 µl TMB eklendi ve karanlıkta 37⁰C 30 dakika indüke edildi. Kuyucukların maviye dönüşü görüldü. Her kuyucuğa 100 µl TMB stop solution eklendi ve kuyucuklar sarı renge döndü. ELİSA plak okuyucuda 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

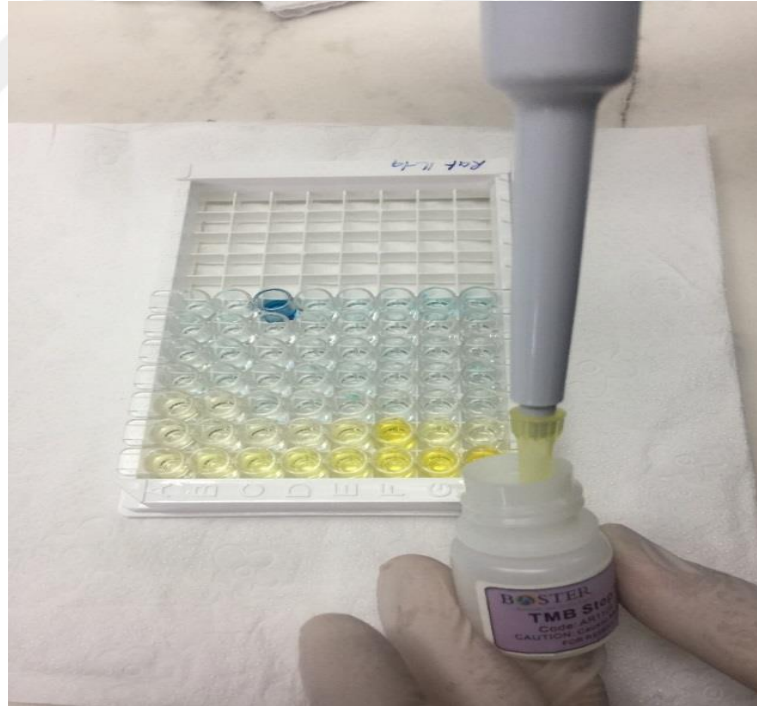


Şekil 3. TNF- α miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik

3.2.1.7. İnterlökin – 1 Alfa Tayini



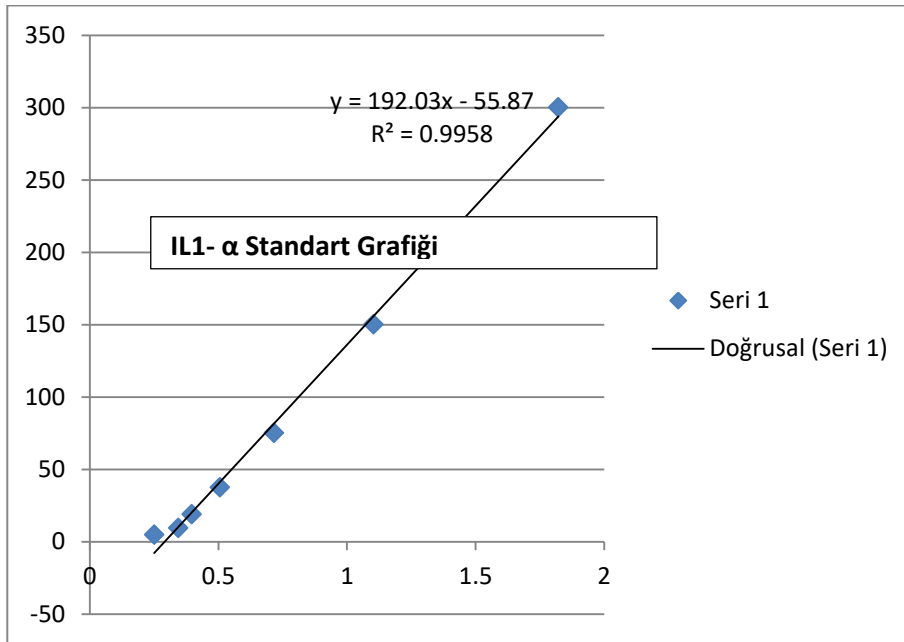
Resim 24. Boster, IL1- α Elisa Kit



Resim 25. Stop solution eklendi ve kuyucuklar sarı renge döndü

Ölçüm için kullanılan IL1- α kiti (Boster, IL1- α Elisa Kit Cat. No: EK0390) deney gününe kadar +4 $^{\circ}\text{C}$ ’de saklandı. . IL-1 α , tipik olarak deri keratinositlerinde, bazı epitel

hücrelerinde ve merkezi sinir sistemindeki bazı hücrelerde normal koşullar altında eksprese edilen proinflamatuvar bir sitokindir. Patolojik koşullar altında, IL-1a ayrıca monositler, doku makrofajları, dendritik hücreler, B lenfositleri ve NK hücreleri tarafından kuvvetle ifade edilir. Tüm reaktifler deneyden önce 37°C oda sıcaklığına getirildi. TNF-a standardı hazırlandı. Standart 1 i üretmek için 970 µl örnek seyreltici, 30 µl Tnf standart solisyon eklenerek son hacim 1000 µl olarak hazırlandı. 2 den 7 ye kadar örnek seyreltici eklendi. Standart 2 yi elde etmek için 300 µl standart 1 den alınarak standart 2 nin hacmi 600 µl ye getirildi. Standart 3 ü üretmek için standart 2 den 300 µl alınarak standart 3 eklendi ve son hacmi 600 µl haline getirildi ve karıştırıldı. Bu işlem standart 7 ye kadar tekrar edildi. Standart 8 boş bir standart olarak bırakıldı. Her kuyucuya 100 µl numune ekleyerek plaka kaplayıcı ile kaplayıp 37°C 90 dakika indüke edildi 90 dakida dolduğunda kuyucuklardaki sıvıyı atık kabına atarak plaka ters çevrildi. Hazırlanan biotinylated anti rat Tnf antikorundan her kuyucuğa 100 µl eklendi. 37°C 60 dakika indüke edildi. İndüke süresi dolunca 3 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Hazırlanan avidin-biotin-peroksidaz kompleksinin 100 µl sini her kuyucuğa eklendi ve 37°C 30 dakika indüke edildi. İndüke süresi dolunca 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Her kuyucuğa 90 µl TMB eklendi ve karanlıkta 37°C 30 dakika indüke edildi. Kuyucukların maviye dönüşü görüldü. Her kuyucuğa 100 µl stop solution eklendi ve kuyucuklar sarı renge döndü. ELİSA plak okuyucuda 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı.



Şekil 4. IL1- α miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik

3.3. Histolojik Analiz

Akciğer örnekleri % 10'lık nötral formaldehid solüsyonunda 3 gün boyunca fikse edildi. Örnekler daha sonra rutin histolojik prosedüre tabi tutuldu ve parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan, mikrotomla (Leica RM 2135) 5 µm'lik kesitler alındı. Bu kesitler hematoxilen eozin ile boyandı. Preparatlar konvansiyonel ışık mikroskobu (Olympus BX51) ile incelendi.

Hayvanların hangi gruba ait olduğuna dair bilgisi olmayan histolog doku hasarlarını ışık mikroskobu ile doku ödem formasyonu, pulmoner yapı, perivasküler ödem oluşumu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu körleme gözlem şeklinde inceleyerek sonuçları 1-4 arasında derecelendirdi (Ozdulger ve ark, 2003).

Tablo 7. Histopatolojik skorum tablosu

Grade 1:	Normal histopatoloji
Grade 2:	Hafif nötrofil infiltrasyonu
Grade 3:	Orta derecede nötrofil infiltrasyonu, perivasküler ödem, alveolar ödem, pulmoner yapıda kısmi destrüksiyon
Grade 4:	Yoğun nötrofil infiltrasyonu, abse oluşumu, pulmoner yapıda tam bozulma

3.4. İstatistiksel Analiz

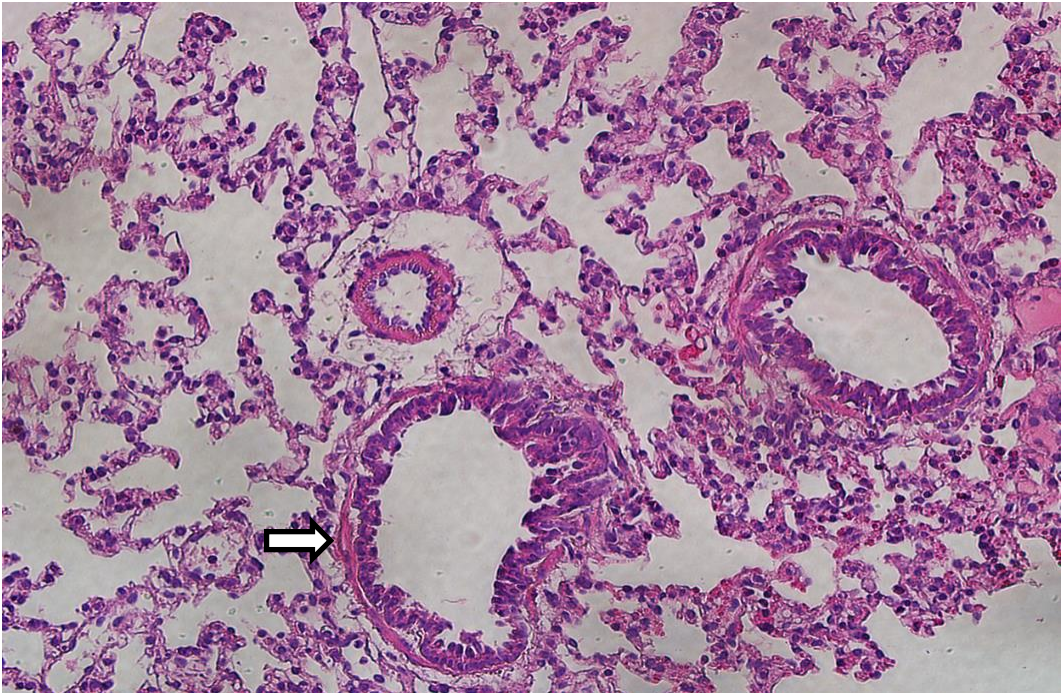
Sonuçlar verilere göre ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi, analizler GraphPad 7 istatistik programı (GraphPad Software, Inc. , CA, USA) ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney U testi ile One Way Anova testi kullanıldı ve $p<0,05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

Grup 1 (Kontrol)

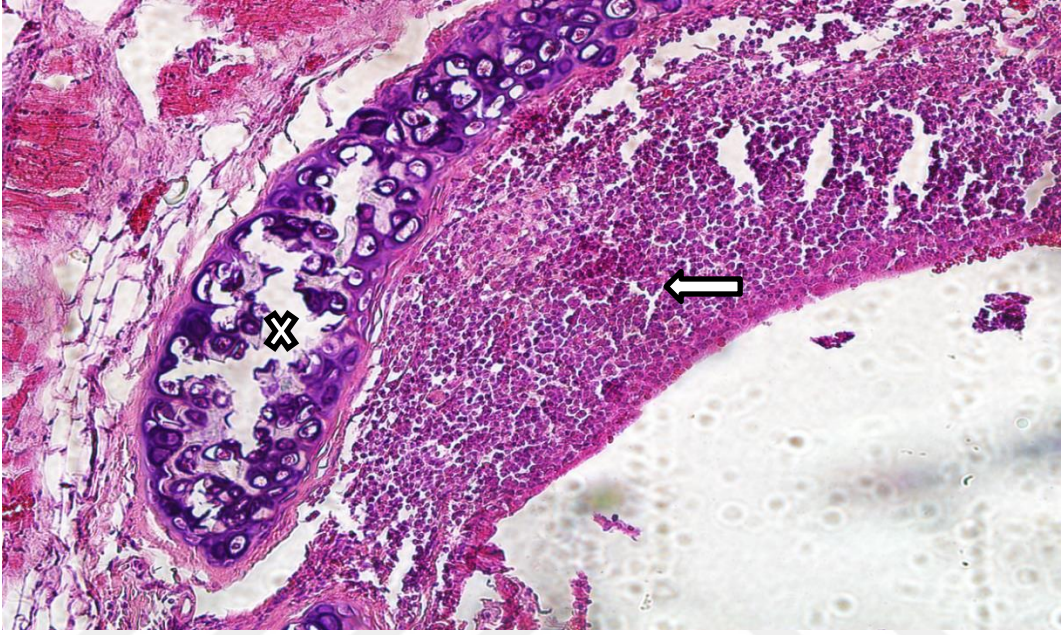
Kontrol grubuna ait sıçanların akciğerlerin mikroskopik incelemesinde epitel, bağ ve kas dokularının da terminal bronşiyoller ve respiratuvar bronşiyoller normal olarak izlendi.



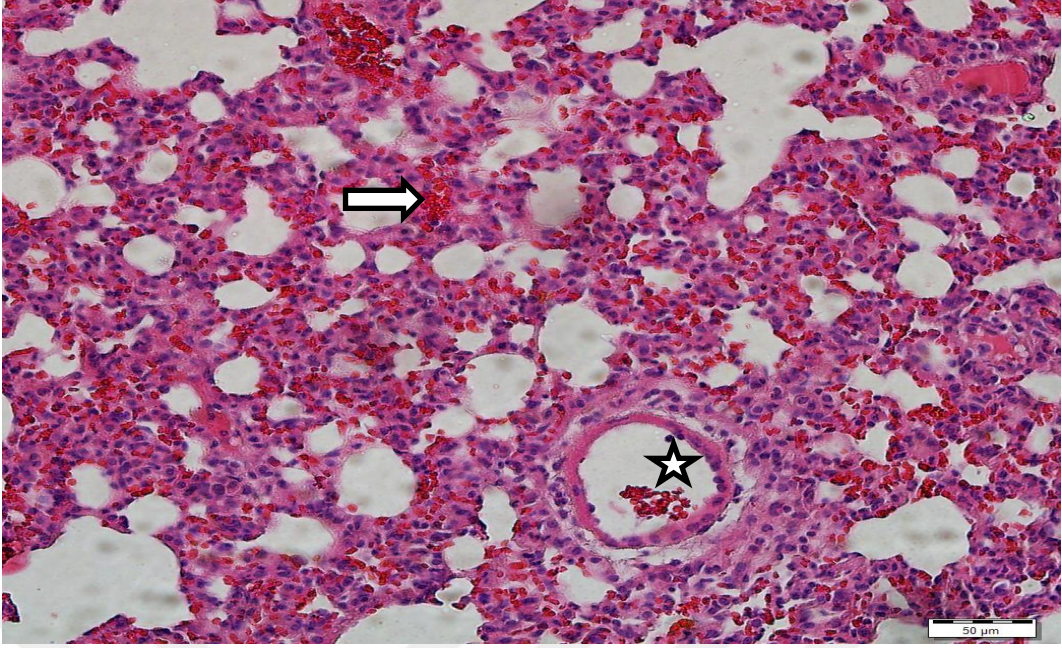
Resim 26. Kontrol grubunda normal akciğer histopatolojik görüntüsü. Terminal bronşiyollerin (ok) epiteli, kas yapısı normal kalınlıkta gözlendi. (Hematoksilen-eosin X20, Grade 1)

Grup 2 (O)

Oleik asit grubuna ait sıçanların akciğerlerine ait mikroskopik incelemesinde; submukozada bronşiyol bezlerin kaybolduğu, hemoraji, yaygın ödem, yoğun nötrofil infiltrasyonu, damar duvarında hiyalinizasyon, yaygın nekrozla karakterize grade 3 ile uyumlu yapısal değişiklikler belirlendi.

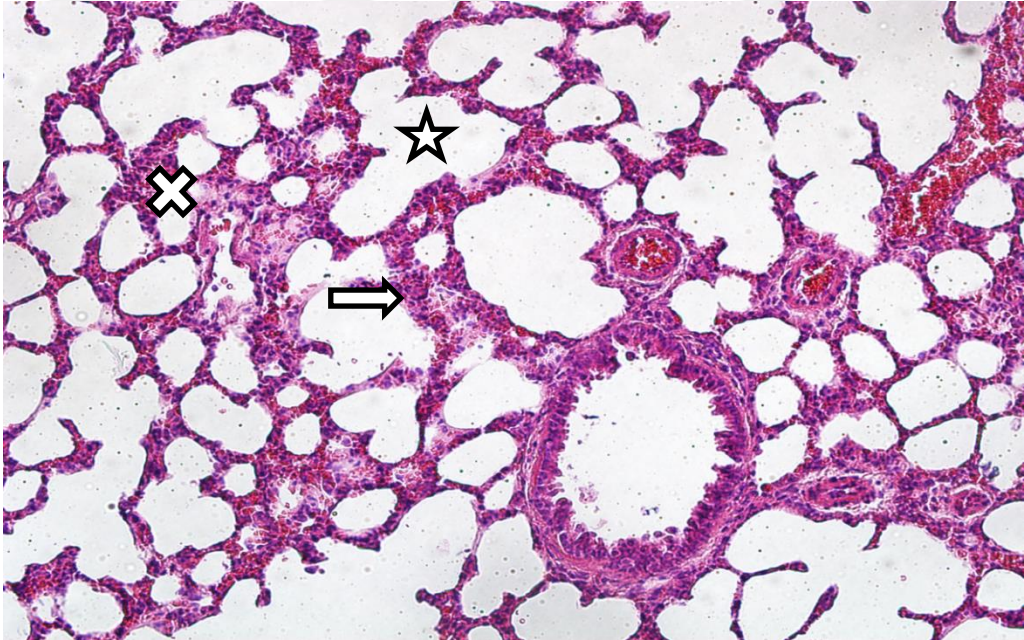


Resim 27. Oleik asit grubuna ait histolojik görüntü (Hiyalin kıkırdak dejenerasyonu (çarpı), mononükleer hücre infiltrasyonu (ok), bağ dokusu kaybolmuş, hücreler dejeneryona uğramış, Hematoksilen-eosin x20, Grade 3)



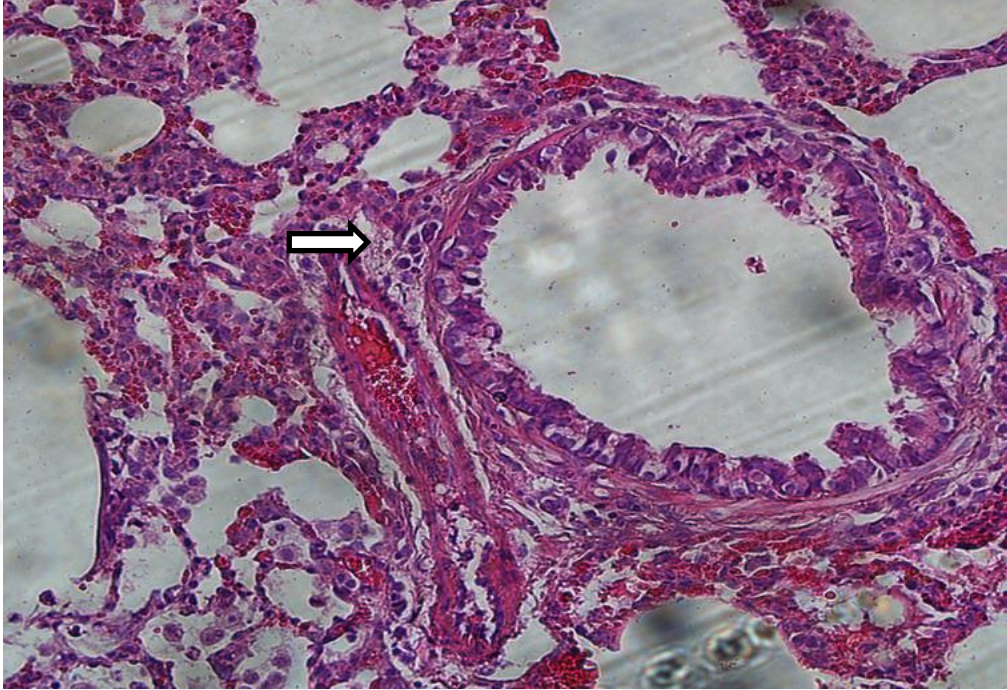
Resim 28. Oleik asit grubuna ait histolojik görüntü (Yoğun hemorajik alanlar (ok), damariçi hemorajik alanlar (yıldız), Hematoksilen-eosin x20, Grade 3)

Grup 3 (DO)



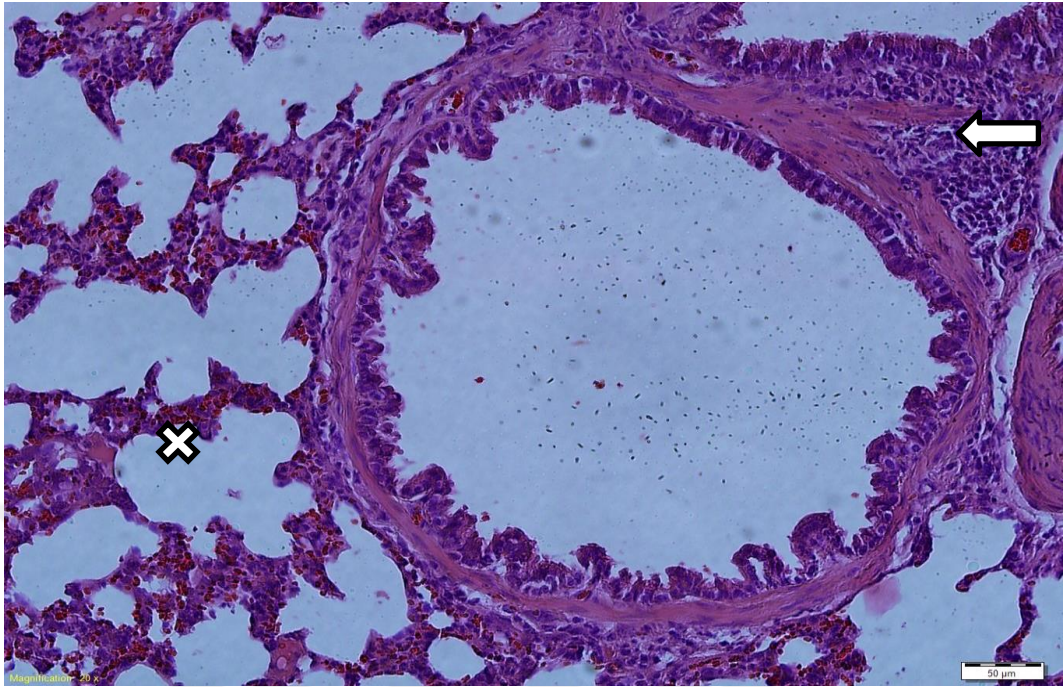
Resim 29. DO grubuna ait histolojik görüntü (İntertisyel alanda kalınlaşma (ok), oleik asit grubuna göre daha az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu (çarpı), Minimal alveoller genişleme (yıldız), Hematoksilen-eosin x20, Grade 2)

Grup 4 (DOD)



Resim 30. DOD grubuna ait histolojik görüntü (Mononükleer hücre infiltrasyonu oleik asit grubuna göre daha azalmış gözlendi (ok), terminal bronşiyoller düzgün görünümde, alveol keseleri normal görünümde, Hematoksilen-eosin X20, Grade 2)

Grup 5 (OD)



Resim 31. OD grubuna ait histolojik görüntü (Mononükleer hücre infiltrasyonu oleik asit grubuna göre daha azalmış gözlemlendi (ok). Hemorajik alanlar mevcut ancak oleik asit grubuna göre daha az gözlemlendi (çarpı), Hematoksilen-eosin X20, Grade 2)

Tablo 8. Histopatolojik skorlamanın gruplara göre derecelendirilmesi.

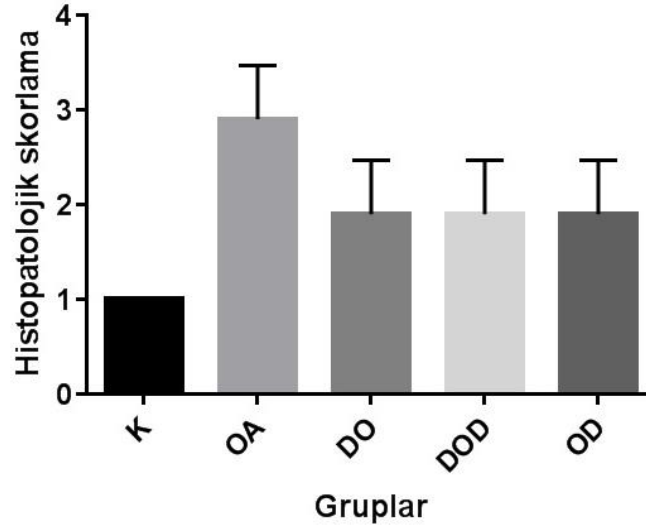
Gruplar	1.Deney H.	2.Deney H.	3.Deney H.	4.Deney H.	5.Deney H.	6.Deney H.	7.Deney H.	8.Deney H.	9.Deney H.	10. Deney H.
K	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
O	2	3	3	3	3	3	2	4	3	3
DO	2	1	2	3	2	2	2	1	2	2
DOD	2	2	1	2	2	2	3	1	2	2
OD	1	2	2	2	2	2	3	1	2	2

Tablo 9. Deney gruplarının akut akciğer hasarının histolojik olarak skorlanması, ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları

Gruplar	Grup 1 (K)	Grup 2 (O)	Grup 3 (DO)	Grup 4 (DOD)	Grup 5 (OD)
Total akciğer hasarı	1,000* (std: 0)	2,900 (std: 0,567)	1,900* (std: 0,567)	1,900* (std: 0,567)	1,900* (std: 0,567)

* = O grubu ile kıyaslama sonucu $p < 0,05$ ise

ns = O grubu ile kıyaslama sonucu $p > 0,05$ ise



Şekil 5. Gruplara göre histopatolojik skorlama

Gruplar arasında doku ödem formasyonu, pulmoner yapı, perivasküler ödem oluşumu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu açısından grup 2 ile grup 1, 3, 4, 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

4.2. Oksidan, Anti-Oksidan Bulgular

Tablo 10. Deney gruplarının akut akciğer hasarının oksidan, anti-oksidan parametrelerinin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları

Değişkenler	Grup 1 (K)	Grup 2 (O)	Grup 3 (DO)	Grup 4 (DOD)	Grup 5 (OD)
MDA (nmol/g doku)	10,99* (std: 2,72)	23,02 (std: 2,19)	17,35* (std: 3,53)	17,20* (std: 0,89)	16,61* (std: 0,51)
CAT (mU/mL)	52,71* (std:9,46)	29,63 (std: 7,00)	31,18 ^{ns} (std: 9,38)	50,14* (std:8,94)	52,67* (std: 7,85)
GSH-Px (mU/mL)	20,59* (std:2,34)	16,32 (std:0,89)	21,12* (std:1,74)	21,12* (std:3,29)	20,70* (std:1,81)

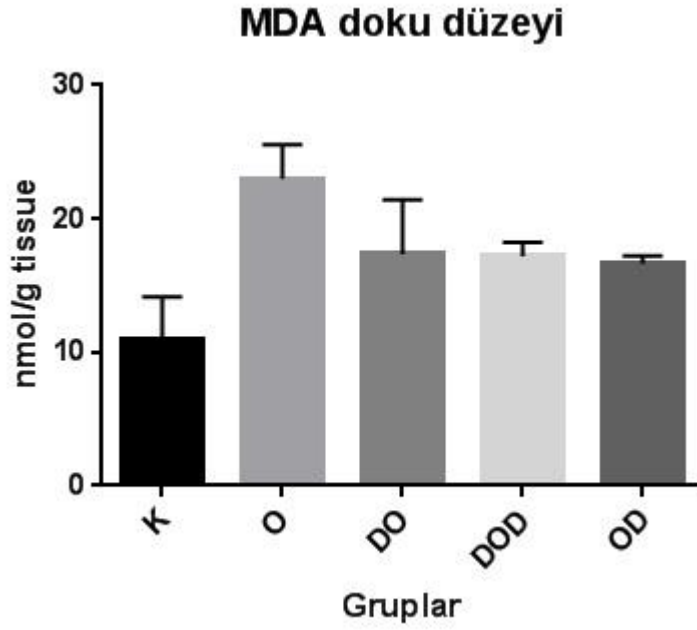
* = O grubu ile kıyaslama sonucu $p<0,05$ ise

ns = O grubu ile kıyaslama sonucu $p>0,05$ ise

Deney gruplarının akut akciğer hasarının oksidan, anti-oksidan parametrelerinin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arasındaki istatistiksel farkları Tablo 10'da gösterildi.

4.2.1. MDA Düzeyi

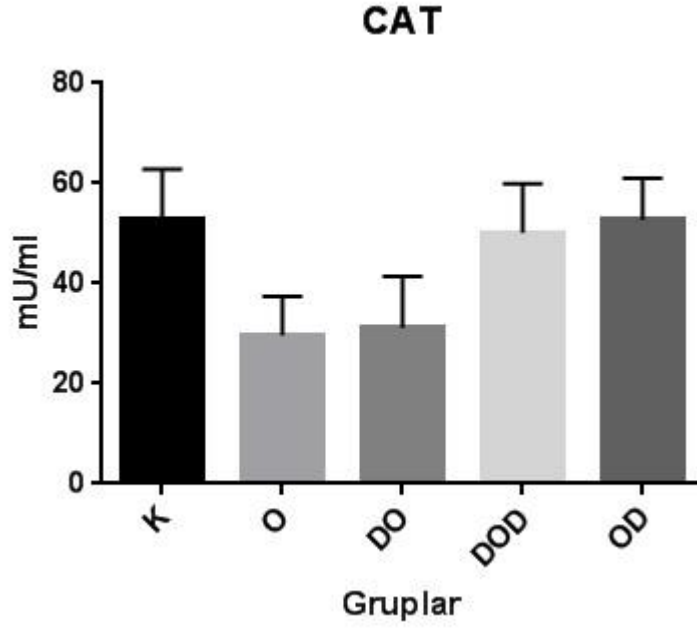
Lipid peroksidasyonunun son ürünü ve bir oksidatif hasar göstergesi olan doku MDA düzeyleri açısından grup 2 ile grup 1, 3, 4 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 6. MDA doku düzeyinin gruplar arası dağılımı

4.2.2. CAT Enzim Aktivite Düzeyi

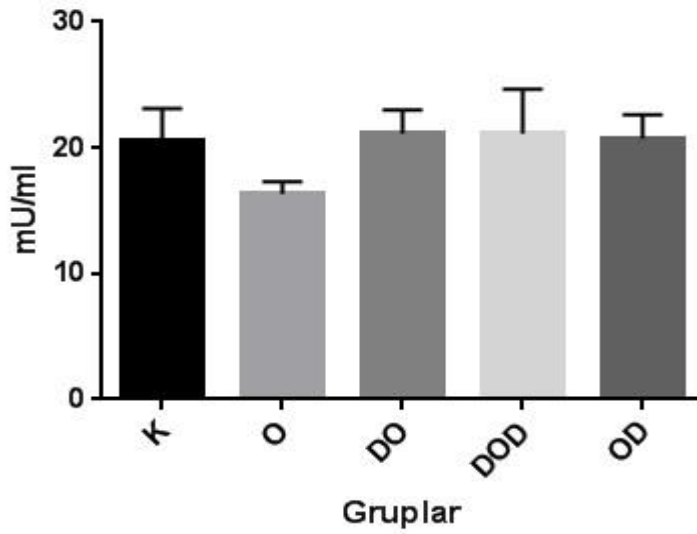
Deney ortamına konulan hidrojen peroksitin (H_2O_2) su ve oksijene parçalanmasını sağlayan CAT enziminin düzeyi açısından grup 2 ile grup 1, 4 ve 5 arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanamadı ($p > 0,05$).



Şekil 7. CAT düzeyinin dokular arası dağılımı

4.2.3. GSH-Px Düzeyi

Bir antioksidan parametre olan GSH-Px düzeyleri açısından grup 2 ile grup 1, 3, 4 ve 5 arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).



Şekil 8. GSH-Px düzeyinin dokular arası dağılımı

4.3. Sitokin Bulguları

Gruplar arasında IL-1 α , TNF- α , düzeyleri arasında istatistik açısından anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo 11. Deney gruplarının IL-1 α , TNF- α , düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri

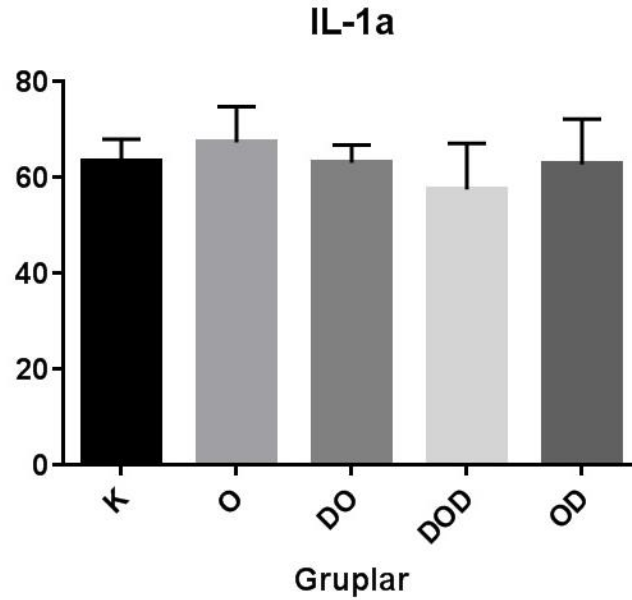
Değişkenler (pg/mL)	Grup 1 (K)	Grup 2 (O)	Grup 3 (DO)	Grup 4 (DOD)	Grup 5 (OD)
IL-1 α	63,15 ^{ns} (std: 4,74)	67,21 (std: 7,45)	62,94 ^{ns} (std: 3,77)	57,41 ^{ns} (std: 9,60)	62,66 ^{ns} (std: 9,40)
TNF- α	53,17 ^{ns} (std: 9,71)	46,57 (std: 3,45)	49,73 ^{ns} (std: 5,79)	45,57 ^{ns} (std: 1,08)	48,72 ^{ns} (std: 3,51)

* = O grubu ile kıyaslama sonucu p<0,05 ise

ns = O grubu ile kıyaslama sonucu p>0,05 ise

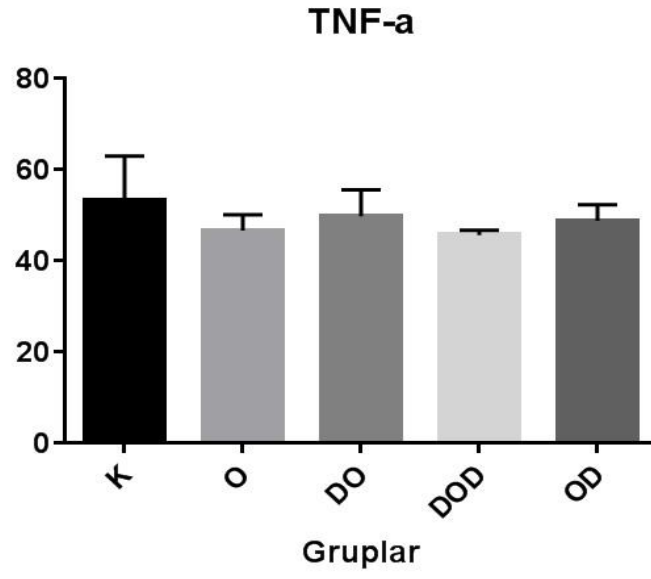
Deney gruplarının IL-1 α , TNF- α , düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 11’de görülmektedir.

4.3.1. IL-1 α Düzeyi



Şekil 9. IL1- α düzeyinin gruplara göre dağılımı

4.3.2. TNF- α Düzeyi



Şekil 10. TNF- α düzeyinin gruplara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Yapılan araştırmalarda intravenöz olarak verilen oleik asidin akut akciğer hasarı modelinin ARDS'nin klinik, patolojik ve patofizyolojik özelliklerini gösteren iyi bir model olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sebeple oleik asit ile oluşturulan ARDS mekanizmasının anlaşılmasında ve yeni tedavi yaklaşımların geliştirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (Schuster, 1994). Çalışmamızda, ratlarda oleik asit kullanarak deneysel olarak oluşturulan akut respiratuar distres sendromun da antiinflamatuvar ve antioksidan özellik gösteren dekspantenol'ün patolojik ve biyokimyasal etkilerini inceledi ve tedavi yanıtlarını değerlendirildi.

Çalışmamızda OA ile oluşturulan akciğer hasarı sonucu akciğer dokusundaki MDA düzeyleri, GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerindeki değişiklikler, ARDS fizyopatolojisinde rol oynayan IL-1 α , TNF- α gibi antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin rolleri ve iyi bilinen antiinflamatuvar ve antioksidan özellik gösteren dekspantenolün akciğer hasarındaki olası iyileştirici, koruyucu etkisi ve bu parametreler üzerindeki etkisini araştırıldı.

Çalışmamızda birinci grup kontrol grubu olarak belirledik ve sadece SF verdik. İkinci gruba oleik asit ile akciğer hasarı oluşturulurken üçüncü gruba oleik asit verilmeden önce dekspantenol verildi daha sonra OA ile hasar oluşturduk akciğer hasarının etkisini inceledik. Dördüncü gruba dekspantenol verildikten sonra oleik asit ile hasar oluşturduk ve daha sonra dekspantenol verdik. Beşinci gruba oleik asit ile hasar oluşturulduktan sonra dekspantenol verdik. Tüm gruplar arasında akut akciğer hasarına öncesinde veya sonrasında dekspantenolün koruyucu veya tedavi edici etkisi olup olmadığını incelendi.

Çalışmamızda OA verilen grupta histopatolojik olarak akut akciğer hasarı tespit ettik. Oksidan bir parametre olan MDA doku düzeyi açısından oleik asit grubu ile K, DO, DOD, OD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu 5 grup arasında en yüksek MDA doku düzeyi OA grubunda, en düşük MDA doku düzeyini kontrol grubunda tespit ettik. Anti-oksidan bir parametre olarak incelediğimiz CAT enzim düzeyleri açısından OA grubu ile K, DOD, OD grupları arasında anlamlı fark bulundu. OA grubu ile DO grubu arasında anlamlı fark saptanamadı. Bu 5 grup arasında en yüksek CAT doku düzeyi kontrol grubunda, en düşük CAT doku düzeyi OA grubunda tespit ettik. Diğer bir anti-oksidan parametre olan GSH-Px düzeyleri açısından OA grubu ile K, DO, DOD ve OD grupları

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu 5 grup arasında en yüksek GSH-Px düzeyini DOD ve DO gruplarında, en düşük GSH-Px düzeyi OA grubunda tespit edildi.

Oleik asit grubuna ait ratların akciğerlerine ait örneklerin mikroskopik incelemesinde; submukozada bronşiyol bezlerin kaybolduğu, alveoler boşluklarda epitelyal döküntüler, intraalveolar hemoraji, yaygın ödem, yoğun nötrafil infiltrasyonu, damar duvarında hiyalinizasyon, yaygın nekroz ile karakterize vasküler konjesyon gözlemlendi. Bizim bulgularımız OA'in ciddi akut akciğer hasarı oluşturduğunu desteklemektedir.

Koksel ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir çalışma bizim bulgularımızı desteklemektedir. Bu çalışmada OA verilen akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde vasküler konjesyon, nötrofil infiltrasyonu, alveolar ödem görülmüştür. Bu araştırmacılar, OA uygulamasından önce antienflamatuar, antitümör, antiviral, antibakteriyel, antifungal ve immüностimülatör özelliklere de sahip olduğu bilinen Kafeik asit fenetil esterinin (CAPE) ve antioksidan özelliği bilinen N-Asetilsistein (NAC) verilmesi ile akciğer hasarının azaldığı bildirilmiştir.

Kennedy ve arkadaşlarının (2008) oleik asit ile oluşturdukları akciğer hasarında histopatolojik olarak pulmoner ödem, yaygın nötrofil infiltrasyonu, artmış kapiller permeabilite ve azalmış inflamasyon görmüşlerdir. Hipertonik salinin akciğer hasarını azalttığı ve oleik asite bağlı gelişen ALI'de alveoler nötrafil infiltrasyonunu azalttığı tespit edildi.

Chen ve arkadaşlarının (2008) diğer bir çalışmada bizim bulgularımızı desteklemiştir. Çalışmada oleik asit verilen ratların akciğer dokusu incelendiğinde intraalveoler alanda yaygın ödem ve inflammatuar hücreler görülmüştür. Propofol ile tedavi öncesi veya tedavi sonrası, oleik aside bağlı değişiklikleri tersine çevirme ve ALI'nin derecesini azaltma özelliğine sahip olduğu yapılan çalışmada tespit edildi.

Ozgulger ve arkadaşları, (2003) çekal ligasyon ve ponksiyon kaynaklı sepsis modelinde akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde intertisyel ödem, yoğun inflammatuar hücre infiltrasyonu ve pulmoner yapıda bozulma görmüşlerdir. Antioksidan ve antienflamatuar özellikleri bilinen N-Asetilsistein ile intertisyel ödem, inflammatuar hücre infiltrasyonu ve pulmoner yapıda bozulmanın azaldığı tespit edildi.

Zhu ve arkadaşlarının (1998) yaptığı çalışmada oleik asit verilen tavşanların akciğer dokusunun histopatolojik incelemesinde intraalveolar ve intertisyel ödem ve inflammatuar hücre birikimi gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, oleik asit ile oluşturulmuş ARDS'nin, eksojen sürfaktan tedavisi ve inhale nitrik oksit (INO) kombinasyonu ile etkili bir şekilde tedavi

edilebileceğini tespit etmişlerdir. Sürfaktan ve INO kombinasyonu olan grupta diğer gruplara göre azalmış interstisyel ödem ve nötrofillerin infiltrasyonunda azalma gözlemlendi.

Rebecca ve arkadaşlarının (2003) oleik asit kullanarak fareler üzerinde oluşturdukları akut akciğer hasarının histopatolojik olarak incelendiğinde interstisyel ve intraalveolar ödem, alveolar hemoraji tespit etmişlerdir.

Liu ve arkadaşlarının (2004) yaptığı bir diğer çalışmada oleik asit ile ARDS oluşturulmuş ratlar histopatolojik olarak incelendiğinde interstisyel ödem ve pulmoner hemoraji gözlenmiştir. Oleik asit uygulaması yapılmadan önce süperoksit dismutaz (SOD) verilen sıçanlarda interstisyel ödem ve pulmoner hemorajinin azaldığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da OA uygulaması yapılmadan önce dekspantenol verilen DO ve DOD gruplarında daha az nötrofil ve terminal bronşiyollerin yapısının daha düzgün olması, OA grubuna göre azalmış mononükleer hücre infiltrasyonu görülmesi dekspantenolün muhtemel koruyucu etkisi olduğu düşüncesini desteklemektedir. Litaratürdeki oleik asit çalışmaları (Koksel ve ark, 2005; Ozdulger ve ark, 2003; Zhu ve ark, 1998; Rebecca ve ark, 2003; Liu ve ark, 2004) total akciğer hasarının artışı açısından bizim çalışma bulgularımızı desteklemektedir.

Kontrol grubuna ait ratların akciğer örneklerinin mikroskopik incelemesinde; epitel, epitel altı bağ dokusu ve hemen altında kas hücrelerinden oluşan terminal bronşiyoller ve respiratuvar bronşiyoller normal izlendi. Normal bir histolojik yapıda olduğu görülerek patolojik olarak değerlendirilebilecek herhangi bir bulgu saptanamadı.

Oksidan bir parametre kabul edilen ve lipit peroksidasyonun son ürünü olan doku MDA düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulundu. Doku MDA düzeylerinin en yüksek OA verilen grubunda ve en düşük kontrol grubunda bulunması ve OA grubu ile K, DO, DOD ve OD grupları arasında anlamlı fark görülmesi dekspantenolün muhtemel iyileştirici ve koruyucu etkisi olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Meyancı ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada tavşanlara hidroklorik asidin intratrakeal uygulanmasıyla akut akciğer hasarı oluşturup, plazma ve BAL, MDA düzeyinin anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermişlerdir.

Özdülger ve arkadaşları, (2003) çekal ligasyon ve ponksiyon kaynaklı sepsis modelinde akciğer doku MDA düzeyinde artış saptamıştır. Antioksidan ve antienflamatuar özellikleri bilinen N-Asetilsistein'in etkisi ile azaldığı bildirilmiştir.

Chen ve arkadaşlarının (2008) oleik asit ile akut akciğer hasarı oluşturdukları ratlarda propofolun etkisini araştırmışlar ve oleik asitle MDA düzeylerinin arttığını gözlemlemişlerdir.

Koksel ve arkadaşlarının (2005) yaptığı çalışmada oleik asit ile oluşturulmuş akut akciğer hasarında bir antioksidan olan CAPE kullanılmıştır. Sıçanlar OA grubu, sham grubu, CAPE grubu, OA öncesi CAPE ve sonrasında CAPE grubu olarak 5 gruba ayrılmışlardır.

OA grubunda sham grubuna kıyasla plazma MDA düzeylerinde artış saptanırken, CAPE tedavisi hem OA-CAPE öncesi hem de OA-CAPE sonrası MDA düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu saptanmış. MDA düzeyinin OA grubuna göre oleik asit öncesi dekspantenol (DO) ve oleik asit sonrası dekspantenol (OD) grubunda anlamlı bir düşüş görülmesi köksal ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemekte CAPE gibi dekspantenolünde lipid peroksidasyonu engellediği bir göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir.

Altıntaş ve arkadaşları (2012) iskemi-reperfüzyona bağlı böbrek hasarı oluşturduğu ratlarda dekspantenolün koruyucu etkisini araştırmış ve iskemi-reperfüzyon uygulanan grupta doku MDA düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuş. İskemi sırasında verilen Dekspantenolün yüksek MDA seviyelerini neredeyse kontrol seviyelerine düşürdüğü ve iyileştirici etki ettiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda dekspantenolün yüksek olan MDA seviyelerini kontrol grubu seviyesine düşürdüğü gözlenmiş ve buda dekspantenolün oksidatif hasarı azalttığını göstermektedir.

Anti-oksidan parametrelerden olan GSH-Px düzeyleri açısından OA grubu ile K, DO, DOD ve OD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda OA grubunda GSH-Px düzeyi kontrol grubunda oleik asit öncesi dekspantenol verilen DO, oleik asit öncesi ve sonrası dekspantenol verilen DOD ve oleik asit sonrası dekspantenol verilen OD gruplarına kıyasla düşük bulunmuştur. DO, DOD, OD gruplarında GSH-Px değeri kontrol grubu seviyesine yakın bulunmuş ve kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. GSH-Px düzeyleri dekspantenol verilen DO, DOD, OD gruplarında OA ve kontrol gruplarına oranla fazla olması dekspantenolün antioksidan özelliğini desteklemekte akut akciğer hasarını iyileştirici olmasının yanı sıra koruyucu da olduğu düşüncemizi desteklemektedir.

Velmurugan ve arkadaşları (2002, 2005) erkek sıçanlarında sodyum klorit (S-NaCl) varlığında N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin'in (MNNG) neden olduğu gastrik karsinogenezinde GSH-Px enzim aktivitesinin anlamlı derecede düşük olduğu, anti-oksidan özelliği bilinen likopen verilmesinden sonra GSH-Px enzim aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. GSH-Px düzeyinin OA grubuna göre kontrol grubu, oleik asit öncesi dekspantenol (DO), oleik asit sonrası dekspantenol (OD) ve oleik asit öncesi ve sonrasında

dekspantenol verilen DOD grubuna kıyasla düşük görülmesi Velmurugan ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemekte likopen gibi dekspantenolünde GSH-Px enzim aktivitesinin arttığı gözlenmektedir.

Altıntaş ve arkadaşları (2012) iskemi-reperfüzyona bağlı böbrek hasarı oluşturduğu ratlarda dekspantenolün koruyucu etkisini araştırmış ve iskemi-reperfüzyon uygulanan grupta doku GSH-Px düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş. Dekspantenol verilen grupta GSH-Px değeri iskemi-reperfüzyon uygulanan gruba oranla anlamlı oranda artış göstermiştir. Buda bizim çalışmamızı desteklemektedir.

ARDS'li hastalarda lipit peroksidasyonunu engellemek için total antioksidan kapasitede artma ve glutatyon spesifik antioksidan aktivitesinde azalma olduğu, bununda akciğerin antioksidan savunmasında spesifik bir azalma oluşturduğu bildirilmiştir (Gadek ve Pacht 1996).

Leff ve arkadaşları (1993) sepsisli hastalardan ARDS gelişenlerde, gelişmeyenlere göre SOD ve CAT aktivitesinde yükselme, GSH-Px aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda doku GSH-Px enzim aktivitesinde OA grubunun kontrol grubuna yakın değerler gösterdiği, dekspantenol verilen OD, DOD, DO gruplarında ise OA grubuna göre belirgin artış gösterdiği saptandı.

Çalışmamızda akut akciğer hasarında dekspantenolün antioksidan aktiviteyi artırdığı, lipit peroksidasyonunu ise engellediği tespit edildi.

Deney ortamına konulan hidrojen peroksitin (H_2O_2) su ve oksijene parçalanmasını sağlayan CAT enziminin düzeyi açısından OA grubu ile kontrol ve OD grupları arasında anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında en düşük CAT enzim aktivitesine sahip olan OA grubuyken en yüksek enzim aktivitesine sahip olan grup kontrol grubuydu. Metnitz ve arkadaşlarının (1999) yoğun bakımda yatan 8 ARDS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada CAT enzim aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sadece OA verilen grupta CAT enzim aktivitesinin en düşük saptanması oleik asitin akciğer hasarı oluşturmada iyi bir model olduğunu OA sonrasında dekspantenol verilen OD grubunda CAT enzim aktivitesinin kontrol grubuyla aynı yükseklikte olması dekspantenolün oluşmuş akciğer hasarını iyileştirici etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Bulmuş ve arkadaşları (2013) ratlarda OA ile oluşturulan akciğer hasarı üzerinde yaptıkları çalışmada OA'in akciğer dokusunda CAT enzim aktivitesini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Bulmuş ve arkadaşları Alfa-Lipoik Asitin düşen CAT seviyesini anlamlı şekilde yükselttiği gözlenmişler buda bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da düşen CAT seviyesini dekspantenol'ün anlamlı şekilde yükselttiğini

gözlemledik. Aynı şekilde OA ile akciğer hasarı oluşturan Salman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OA'nın akciğer dokusunda CAT enzim aktivitesini düşürdüğü tespit edilmiştir (Salman ve ark, 2014).

Gruplar arasında IL-1 α , TNF- α , düzeyleri arasında istatistik açısından anlamlı fark bulunamadı. ALI/ ARDS, astım, gibi akciğer patolojilerinde rol oynadığı görülen pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1 α , TNF- α düzeylerinin gruplar arasında anlamlı fark göstermemesinin çeşitli muhtemel sebepleri vardır (De Nardin, 2001). Çalışmamız bir hayvan çalışmasıdır ve bu sitokinlerin insanlarda ALI/ARDS'nin fizyopatolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer sebeplerden biri ise OA uygulaması yapıldıktan 4 saat sonra hayvanlardan kan alınmış olması ve sitokinlerin yükselmesi için gerekli bir zaman diliminin olmamasıdır. Sitokinlerin yükselmesi için gerekli süre OA uygulamasından sonra ilk 24. Saatte en yüksek düzeye ulaştığı ve yaklaşık üç hafta kadar yüksek kaldığı belirtilmiştir (Koksel ve ark, 2004). Madtes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sitokin değerlerinin 7. Günde 1. güne göre mortaliteyi belirlemede daha etkin olduğunu gösterdikleri bir çalışmaları bulunmaktadır (Madtes ve ark, 1998). Bizim bulgularımız ARDS'nin erken bulgularıdır oysaki ARDS uzun bir süreçtir. Bizim düşüncemizi destekleyen yayınlarda bulunmaktadır (Rebecca ve ark, 2003). Bir diğer muhtemel sebep ise sitokinlerin yükselmesi için gerekli oleik asit dozunun verilmemiş olması olabilir. Gerekli olarak görülen OA dozu ve OA asit verildikten sonra kan alınması için geçmesi gereken süre tartışmalıdır. Oleik asit dozunun artırılması ve ratların kurbanı edilmesi için gereken sürenin uzatılması bir alternatif olarak düşünülmüşse de bunun için hayvanların mekanik ventilatörde izlenmesi gerekliliği ve zor olmasından dolayı vazgeçilmiştir. Diğer bir muhtemel sebebin ise bu sitokinlerin ELİSA yöntemiyle manuel olarak çalışmış olmasından ve akciğer dokusu yerine serum düzeyinden bakıldığından kaynakladığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şunlardır; uygulamaların deney hayvanları üzerinde yapılmış olması, OA dozu, OA verildikten ne kadar süre sonra hasar oluştuğu ve oluşan hasarın klinik ARDS patofizyolojilerinde hangi safhada eşleştiği, sadece dekspantenol verilen bir grubun olmaması, dekspantenol verildikten sonra geçmesi gereken ideal sürenin bilinmiyor olması çalışmamızın eksikliklerindendir.

Sonuç olarak çalışmamızda dekspantenol'ün oleik asit ile meydana gelen akciğer hasarının sitokin ve oksidan-antioksidan metabolizma üzerine olan etkileri incelendi. Yapılan bu uygulamaların ARDS modeli üzerine koruyucu ve tedavi edici etkileri bulunduğu tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut akciğer hasarı oluşturulmuş gruplarda akciğer mikroskopik olarak incelendiğinde submukozada bronşiyol bezlerin kaybolduğu, hemoraji, yaygın ödem, yoğun nötrafil infiltrasyonu, damar duvarında hiyalinizasyon, yaygın nekroz ile karakterize şiddetli damar hasarları gözlemlendi. Bu farklılıklar bize oleik asidin ARDS oluşturmada etkin bir kimyasal ajan olduğunu literatür ile uyumlu olarak destekledi.

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan akciğer hasarında OA verildikten sonra, histopatolojik olarak akut akciğer hasarı olduğu görülmüştür. OA verildikten sonra dekspantenol verilen OD grubu ve OA grupları arasında CAT, GSH-Px, MDA düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı. Kontrol grubu ile OA grubu arasında CAT, GSH-Px MDA düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı. DO grubu ile OA grubu arasında GSH-Px, MDA düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı. DOD grubu ile OA grubu arasında CAT, MDA, GSH-Px düzeyi açısından anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında IL-1 α , TNF- α , düzeyleri arasında istatistik açısından anlamlı fark saptanamadı. Tüm bu sonuçlar doğrultusunda dekspantenol'ün ARDS modeli üzerinde koruyucu ve tedavi edici etkileri bulunduğu anlaşılmıştır. Bizim çalışmamız dekspantenolün ARDS'de antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklerinin gösterilmeye çalışıldığı ilk çalışmalardandır.

Sonuç olarak çalışmamızın daha önce radyoterapinin etkilerini bir dereceye kadar azalttığı ve ı ışın tedavisi yaralanmalarına karşı koruyucu ve ototoksisiteyi önleyebilen etkileri olduğu, iskemi/reperfüzyon yaralanmasında doku hasarını iyileştirdiği, nefrotoksik olgularda olumlu sonuçlar verdiği görülen dekspantenol'ün ARDS'de koruyucu ve iyileştirici etkisini ispatlayacak çalışmalara öncü ve yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998, 53 (4), 292-294.

Abiko Y, Tomikawa M, Shimizu M. Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid. *The Journal of Vitaminology (Kyoto)* 1969, 15, 59-69.

Al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989, 15, 290-295.

Altintas R, Parlakpınar H, Beytur A, Vardi N, Polat A, Sagir M, Odabas G. Protective Effect of Dexpanthenol on Ischemia-Reperfusion-Induced Renal Injury in Rats. *Kidney Blood Press Res* 2012, 36, 220-230.

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, LorenziFilho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998, 338 (6), 347-354.

Aprahamian M, Dentinger A, Stock-Damge C, Kouassi JC, Grenier JF. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am J Clin Nutr* 1985, 41, 578-589.

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157 (4 Pt 1), 1332-1347.

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine* 1998, 157 (4 Pt 1), 1332-1347.

Asbaugh DG BD, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet*, 1967 (2), 319-323.

Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet* 1967, 290 (7511), 319-323.

Barton-Wright EC, Elliott WA. The pantothenic acid metabolism of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1963, 38, 862-863

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American - European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994, 20, 225-32.

Bernard GR, Lucht WD, Niedermeyer ME, Snapper JR, Oqletree ML, Brigham KL. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J Clin Invest* 1984, 73 (6), 1772-1784.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, LopezRodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ. Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001, 344 (10), 699-709.

Bernard GR1, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Care Med* 1994, 149:824.

Biro K, Thaı D, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke WH. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 2003, 49, 80-84

Borelli M, Lampati L, Vascotto E, Fumagalli R, Pesenti A. Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide and prone positioning in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical care medicine* 2000, 28 (8), 2707-2712.

Brackenbury AM, Puligandla PS, McCaig LA, Nikore V, Yao LJ, Veldhuizen RA, Lewis JF. Evaluation of exogenous surfactant in HCL-induced lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, 163 (5), 1135-1142.

Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001, 120, 1347-1367.

Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive care medicine* 2004, 30 (1), 51-61.

Budavari S. (editor). The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Twelfth edition, NJ-U.S.A, Merck& CO Inc. 1996: 2990.

Bulmuş FG, Gürsu MF, Muz HM, Yaman İ, Bulmuş Ö, Sakin F. Protective Effects of Alpha-Lipoic Acid on Oleic Acid-Induced Acute Lung Injury in Rats. *Balkan Med J* 2013, 30, 309-314.

Canpolat H. Postoperatif Boğaz Ağrısına Benzidamin Hidroklorür ve Dekspantenolün Etkisi, Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Malatya, 2006, 47.

Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, Pingleton SK, Pomposelli J, Rombeau JL, Shronts E, Wolfe RR, Zaloga GP. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997, 111 (3), 769-778.

Cheifetz IM. Pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2011, 56 (10), 1589-1599

Chelucci GL, Dall'Ava-Santucci J, Dhainaut JF, Chelucci A, Allegra A, Lockhart A, Zin WA, Milic-Emili J. Association of PEEP with two different inflation volumes in ARDS patients: effects on passive lung deflation and alveolar recruitment. *Intensive care medicine* 2000, 26 (7), 870-877.

Chen HI, Hsieh N, Kao SJ, Su CF. Protective affects of propofol on acute lung injury induced by oleic acid in conscious rats. *Crit Care Med* 2008, 36 (4).

Clifford C. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Affecting clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome with enteral nutrition ed. V. J-J. 2001, Berlin: Springer. 44-56

De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Annals of periodontology* 2001, 6 (1), 30-40.

Dickey BF RS, Thrall JR, McCormick PA. Ward, Oleic-acid-induced lung injury in the rat. Failure of indomethacin treatment or complement depletion to ablate lung injury. *The American journal of pathology* 1981, 103 (3), 376-383.

Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002, 3 (6), 427-433.

Ertel W, Scholl FA, Gallati H, Bonaccio M, Schildberg FW, Trentz O. Increased release of soluble tumor necrosis factor receptors into blood during clinical sepsis. *Arch Surg* 1994, 129 (12), 1330-1337.

Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, Pozo M, Gómez A, Baredes N, Jannello G, Osatnik J. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002, 30, 2450-2456.

Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory distress syndrome and its management. In: Neonata-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant. Ed. Fanaroff AA, Martin RJ. Fifth edition, Mosby Year Book. St Louis, Missouri 1992, 810- 820.

Foner BJ, Norwood SH, Taylor RW. The acute respiratory distress syndrome. Eds: Civetta JM, Taylor RW, Kirby ER. *Critical Care. Third Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, USA* 1997, 1825- 1839.

Frank L, Bucher JR, Roberts RJ. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. *J Appl Physiol* 1978, 45 (5), 699-704.

Gadek JE, Pacht ER. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* 1996, 110 (Suppl.6), 273-277.

Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994, 271, 1772-1779.

Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1994, 271 (22), 1772-1779.

Gennaro AR, ed. Panthothenic acid. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD 2000, 1809.

Gerald Nash, M.D., John B. Blennerhassett, M.B., and Henning Pontopiddan, M.D. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, FEBRUARY 10, 1967 Respirator Lung Syndrome Minn Med, 1967. 50: p. 1693-705.

Germann PG, Hafner D. A rat model of acute respiratory distress syndrome : Part 1. Time dependency of histological changes. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1998, 40, 101-107.

Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, Pesenti A. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999, 213 (2), 545-552.

Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Eighth edition. *U.s.a: Pergamon press* 1990, 1540- 1541.

Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. *Eighth edition. U.s.a: Pergamon pres* 1990, 1540-1541.

Gürsel G. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu. Ekim N, Türktas H (eds). Göğüs Hastalıkları Acilleri. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2000: 197-210.

Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995, 151 (2 Pt 1), 293-301.

Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151, 293-301.

Ito K, Mizutani A, Kira S, Mori M, Iwasaka H, Noguchi T. Effect of Ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes. *Injury* 2005, 36, 387-394.

Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Onbirinci baskı, Ankara: Hacettepe-TaG, 2005: 617-618,1331.

Kennedy MT, Higgins BD, Costello JF, Curtin WA, Laffey JG. Hypertonic saline reduces inflammation and enhances the resolution of oleic acid induced acute lung injury. *BMC Pulmonary Medicine* 2008, 8: 9.

Koike K, Moore FA, Moore EE, Poggetti RS, Tuder RM, Benarjee A. Endotoksin after gut ischemia/reperfusion causes irreversible lung injury. *J Surg Res* 1992, 52, 656-662.

Koksel O, Cinel I, Tamer L, Cinel L, Ozdulger A, Kanik A, Ercan B, Oral U. Nacetylcysteine inhibits peroxynitrite-mediated damage in oleic acid-induced lung injury. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2004, 17, 263–270.

Koksel O, Kaplan MB, Ozdulger A, Tamer L, Degirmenci U, Cinel L, Bastürk M, Kanik A. Oleic acid-induced lung injury in rats and effects of caffeic acid phenethyl ester. *Exp Lung Research* 2005, 31, 483-496.

Kulikov AU, Zinchenko AA. Development and validation of reversed phase high performance liquid chromatography method for determination of dexpanthenol in pharmaceutical formulations. *J.Pharm.Biomed.Anal.* 2007, 43 (3), 983-988.

Lang, J.D., P.J. McArdle, P.J. O'Reilly, S. Matalon, Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest* 2002, 122 (6 Suppl), 314-320.

Lanken P. Acute respiratory distress syndrome *L. PN*, Editor. 2001, W.B. Saunders: Philadelphia.

Leff JA, Parsons PE, Day CE, Taniguchi N, Jochum M, Fritz H, Moore FA, Moore EE, McCord JM, Repine JE. Serum antioxidants as predictors of adult respiratory distress syndrome in patients with sepsis. *Lancet* 1993, 341, 777- 780.

Liu H, Zhang D, Zhao B, Zhao J. Superoxide anion, the main species of ROS in the development of ARDS induced by oleic acid. *Free Radic Res* 2004, 38, 1281-1287.

Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Nelson RA, Shoemaker JD, Sandborn WJ, Phillips SF, Hasan Y. Dexpanthenol enemas in ulcerative colitis: a pilot study. *Mayo Clinic Proceedings* 1997, 72, 616-620.

Lowry O, Rosenbraugh N, Farr L, Rondall R. Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 1951, 193, 265-275.

Madtes DK, Klima LD, Ruberfeld G. Elevated Transforming Growth Factor- α levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158, 424-430.

Marino P. Acute respiratory distress syndrome, in *The ICU book*. 2007, Lipincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 419-35.

McGuigan RM, Mullenix P, Norlund LL, Ward D, Walts M, Azarow K. Acute lung injury using oleic acid in the laboratory rat: establishment of a working model and evidence against free radicals in the acute phase. *Curr Surg* 2003, 60 (4), 412-417.

McGuigan, C. Acute lung injury using oleic acid in the laboratory rat: establishment of a working model and evidence against free radicals in the acute phase. *Current Surgery* 2003, 60 (4), 412-417.

Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, El Torky M, Leeper KV JR. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991, 100, 943- 952.

Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, Gibson M, Umberger R. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007, 131 (4), 954-963.

Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998, 280 (2), 159-165.

Merritt TA, Hallman M, Bloom BT, Berry C, Benirschke K, Sahn D, Key T, Edwards D, Jarvenpaa AL, Pohjavuori M, Kankaanpaa K, Kunnas M. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *The New England journal of medicine* 1986, 315 (13), 785-790.

Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, Fridrich P, Steltzer H, Druml W. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1999, 25, 180-185.

Meyancı Köksal G, Sayılğan C, Finci A, Uzan S, Oz H. Akut akciğer hasarının tedavisinde erken dönemde intratrakeal PG E1'in lipid peroksidasyonu üzerine etkisi. *GKD Anestezi Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2004, 10, 108-110.

Millar AB, Foley NM, Singer M, Johnson NM, Meager A, Rook GA. Tumour necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1989, 2 (8665), 712-714.

Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, Courtney Broaddus V, Matthay MA. Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160 (5 Pt 1), 1450-1456.

Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158, 1076-1081.

Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, 294, 152-160.

Moss M, Bucher B, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996, 275 (1), 50-54.

Murray JF, Matthay MA, Luce JM. An expanded definition of ARDS. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138, 720-723.

Nieman GF, Gatto LA, Paskanik MA, Yang B, Fluck R, Picone A. Surfactant replacement in the treatment of sepsis-induced adult respiratory distress syndrome in pigs. *Critical care medicine* 1996, 24 (6), 1025-1033.

Ozdulger A, Cinel I, Koksel O, Cinel L, Avlan D, Unlu A, Okcu H, Dikmengil M, Oral U. The protective effect of N-acetylcysteine on apoptotic lung injury in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *Shock* 2003, 19 (4), 366-372.

Öz H, GMK. Acute Respiratory Distress Syndrome: Treatment. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3, 41-55.

Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, Wennberg AK, Gadek JE. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003, 31, 491-500.

Park SY, Kim HJ, Yoo KH, Park BY, Kim WS, Lee SJ, Kim KE, Kim HJ, Kim HY, Moon J, Min HK, Park SS, Lee J, Lee HC, Park J, Byun KM, Lee SW, Rlee C, Jung YJ. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis* 2015, 7, 356–367.

Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *American journal of surgery* 1982, 144 (1), 124-130.

Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971, 60, 233-239.

Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Critical care medicine* 1976, 4 (1), 13-14.

Rebecca M, McGuigan, Philip Mullenix, Lewis L. Norlund. Acute lung injury using oleic acid in the laboratory rat: establishment of a working model and evidence against free radicals in the acute phase. *Current Surgery* 2003, 60: 4.

Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992, 339: ,466-469.

Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2017, 5, 282.

RTH L. A treatise on the diseases of the chest :In which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustic instruments *Classics of Medicine Library* 1979.

Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *The New England journal of medicine* 2005, 353 (16)1685-1693

Rylander C, Hogman M, Perchiazzi G, Magnusson A, Hedenstierna G. Oleic acid lung injury: a morphometric analysis using computed tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, 48, 1123-1129.

Sachs M, Asskali F, Lanaras C, Förster H, Bockhorn H. The metabolism of panthenol in patients with postoperative intestinal atony. *Z Ernährungswiss* 1990, 29, 270-283.

Sakuma T, Takahashi K, Okya N, Kajikawa O, Martin TR, Albertin KH, Matthay MA. Ischemia-reperfusion lung injury in rabbits: mechanisms of injury and protection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1999, 276, 137- 145.

Salman AE, Yetişir F, Kılıç M, Önal Ö, Dostbil A, Zeybek D. The impact of pretreatment with bolus dose of enteral glutamine on acute lung injury induced by oleic acid in rats. *J Anesth* 2014, 28, 354–362.

Schuster DP. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149 (1), 245-260.

Schuster DP. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149 (1), 245-260.

Shapiro BA, Peruzzi WT. Changing practices in ventilator management: A review of literature and suggested clinical correlations. *Surgery* 1995, 117, 121- 133.

Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, Gann DS. Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma* 1988, 28 (5), 648-654.

Slyshenkov VS, Dymkowska D, Wojtczak L. Pantothenic acid and pantothenol increase biosynthesis of glutathione by boosting cell energetics. *FEBS Lett* 2004, 569, 169–172.

Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Trebukhina RV, Wojtczak L. Pantothenol protects rats against some deleterious effects of gamma radiation. *Free Radic Biol Med* 1998, 24, 894–899.

Slyshenkov VS, Piwocka K, Sikora E, Wojtczak L. Pantothenic acid protects jurkat cells against ultraviolet light-induced apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2001, 30, 1303–1310.

Solakhan M. İntersitisyel Sistit Hayvan Modelinde, İntravezikal Dekspantenol Tedavisinin Lipid Peroksidasyonu ve Mesane Histolojisi Üzerine Etkileri, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, 2008, 80.

Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, Schaffartzik W. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994, 22 (11), 1738-1746.

Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, Witte MC, Richards GA, Rippin G, Rathgeb F, Hafner D, Taut FJ, Seeger W. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2004, 351 (9), 884-892.

Syrbu S, Thrall RS, Smilowitz HM. Sequential appearance of inflammatory mediators in rat bronchoalveolar lavage fluid after oleic acid-induced lung injury. *Exp Lung Res* 1996, 22, 33-49.

Şahinoğlu AH. Acute respiratory distress syndrome: definition and brief history. *Türkiye Klinikleri* 2007, 3 (19), 1-3.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 (18): 1301-1308.

Tissue hypoxia: how to detect, how to correct, how to prevent; consensus conference: *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 1573-1578.

Tremblay LN, Slutsky AS. Pathogenesis of ventilator-induced lung injury: trials and tribulations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005, 288, 596-598.

Tüzüner F. Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı. Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2010.

Vadsz I, Morty RE, Kohstall MG, Olschewski A, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Oleic acid inhibits alveolar fluid reabsorption: a role in acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171, 469- 479.

Van Helden HP, Kuijpers WC, Langerwerf PE, Langen RC, Haagsman HP, Bruijnzeel PL. Efficacy of Curosurf in a rat model of acute respiratory distress syndrome. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 1998, 12 (3), 533-539.

Velmurugan B, Bhuvaneswari V, Burra UK, Nagini S. Prevention of Nmethyl- N'-nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats by lycopene. *Eur J Cancer Prev* 2002, 11, 19-26.

Velmurugan B, Nagini S. Combination chemoprevention of experimental gastric carcinogenesis by s-allylcysteine and lycopene: modulatory effects on glutathione redox cycle antioxidants. *J Med Food* 2005, 8, 494-501.

Villar J, Ribeiro SP, Mullen JB, Kuliszewski M, Post M, Slutsky AS. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med* 1994, 22 (6), 914- 921.

Vincent J. Glucocorticoid Treatment in Acute Respiratory Distress Syndrome : Friend or Foe? *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2008, 214-223.

Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000, 342, 1334-1349.

Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium Dpantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. *Int J Vitam Nutr Res* 1999, 69, 113-119.

Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin. *J Clin Invest* 1991, 88 (3), 864-875.

Wong JJ, Loh TF, Testoni D, Yeo GJ, Mok HY, Lee HJ. Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in Singapore: risk factors and predictive respiratory indices for mortality. *Front Pediatr* 2014, 2, 78.

Xie L, Liu Y, Zhao X, Chen L, Huang L, Hao F, Cao L. Effects of prone position ventilation on inflammatory factors in blood and bronchial alveolar lavage fluid of acute respiratory distress syndrome dogs caused by pulmonary and extrapulmonary insults. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004, 84, 1200-1204.

Xu GL, Yao L, Rao SY, Gong ZN, Zhang SQ, Yu SQ. Attenuation of acute lung injury in mice by oxymatrine is associated with inhibition of phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase. *J Ethnopharmacol* 2005, 98, 177-183.

Zhu GF, Sun B, Niu SF, Cai YY, Lindwall R, Robertson B. Combined surfactant therapy and inhaled nitric oxide in rabbits with oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158, 437-443.

Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157, 1159-1164.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ERSUNGUR Ecem
Uyruk : TC.
Doğum Yeri ve Tarihi: Aydın, 22/08/1992
Telefon : 05057444842
E-mail : ecemkrkt@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans		
Lisans	Doğu Akdeniz Üniversitesi	08.07.2014

BURSLAR ve ÖDÜLLER

XXX

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2014-2016	Gökkuşığı özel eğitim ve rehabilitasyon merkezi	Fizyoterapist
2016-2018	Şükrü Balcı özel eğitim ve rehabilitasyon merkezi	Fizyoterapist
2016-2018	Arem özel eğitim ve rahabilitasyon merkezi	Fizyoterapist
2016-2018	Adnan Menderes Üniversitesi Nazilli Sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu	Öğretim Elemanı
2018-	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	Öğretim Görevlisi

AKADEMİK YAYINLAR

1.MAKALELER

2. PROJELER

GERÇEK E., ERSUNGUR E., DOĞAN PEKİNCE G., BALMUMCU A., YÜCEYILMAZ H., ÖZTÜRK N., TURAN G.S., ÇINAR H., ŞAKİROĞLU M.V PARAMEDİK EĞİTİMİNDE TEORİDEN PRATİĞE BÜTÜNSSEL YAKLAŞIM: LABORATUVAR ALT YAPISININ GÜÇLENDİRİLMESİ PROJESİ, 2019

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

E. ERSUNGUR and N. ÖZTÜRK, “HUZUREVİNDE YA DA AİLE İLE KALMANIN DEPRESYON VE YAŞAMKALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ,” presented at the 2. ULUSLARARASI SAĞLIK BİLİMLERİ VE YAŞAM KONGRESİ, 2019.

N. ÖZTÜRK and E. ERSUNGUR, “GELİŞİMSEL KOORDİNASYON BOZUKLUĞU VE EGZERSİZ,” presented at the 2. ULUSLARARASI SAĞLIK BİLİMLERİ VE YAŞAM KONGRESİ, 2019.

E. ERSUNGUR and N. ÖZTÜRK, “KRONİK BEL AĞRISI OLAN HASTALARDA AĞRI VE DEPRESYONUN YAŞAMKALİTE İLE İLİŞKİSİ,” presented at the 2. ULUSLARARASI SAĞLIK BİLİMLERİ VE YAŞAM KONGRESİ , 2019.

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler