



**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**HİDROKLORİK ASİT VE LİPOLİSAKKARİT İLE
İNDÜKLENMİŞ AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS
SENDROMUNDA PROFLAKTİK GLYCYRRHİZA GLABRA
UYGULANMASININ ETKİNLİĞİ**

Dr. Murat ÜNAL

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT
2023**



**T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**HİDROKLORİK ASİT VE LİPOLİSAKKARİT İLE
İNDÜKLENMİŞ AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS
SENDROMUNDA PROFLAKTİK GLYCYRRHİZA GLABRA
UYGULANMASININ ETKİNLİĞİ**

Dr. Murat ÜNAL

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap GÜRLER BALTA**

**TOKAT
2023**

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince klinik ve teorik olarak yetişmemde emekleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Serkan KARAMAN'a, Sayın Prof. Dr. Tuğba KARAMAN'a, Doç. Dr. Hakan TAPAR'a, tez hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehtap GÜRLER BALTA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Vildan KÖLÜKÇÜ'ye, kliniğimizden ayrılan fakat uzmanlık eğitimimde emeği olan hocam Prof. Dr. Mustafa SÜREN'e ve tüm mesai arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında bana yardımcı olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Elif AKÇAY'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Zeliha CANSEL ÖZMEN'e, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlileri Ömer Faruk ÖZ, Muhammed Selman ARSLAN'a ve Anadolu Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ'ye teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan annem, babam, kardeşim, eşim Zeynep, kızım Elif; iyi ki varsınız.

ÖZET

HİDROKLORİK ASİT VE LİPOLİSAKKARİT İLE İNDÜKLENMİŞ AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMUNDA PROFLAKTİK GLYCYRRHİZA GLABRA UYGULANMASININ ETKİNLİĞİ

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS); bilateral yaygın alveolar hasar, değişken derecede ventilasyon perfüzyon bozukluğu, hipoksemi, azalmış akciğer kompliyansı ve akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon ile karakterize bir durumdur. Hastalar genellikle mekanik ventilatöre ihtiyaç duyarlar. Hastaların morbidite ve mortalitesi yüksektir. ARDS'nin erken tanınması, uygun tedavinin sağlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltması açısından önemlidir.

Akciğerlerimiz yüksek düzeyde oksijen radikallerine maruz kalan bir organımızdır. İnsan akciğerinin oksidanlara karşı savunma mekanizmaları arasında metal bağlayıcı proteinler, mukus bileşenleri ve küçük molekül ağırlıklı antioksidanlar, vitaminler ve çeşitli enzimatik antioksidanlar bulunmaktadır. Antioksidan etkili bileşikler ARDS tedavisinde denenmektedir. Bizde çalışmamızda Glycyrrhiza Glabra ön uygulamasının etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 24 adet wistar cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup 1; Kontrol grubu, boyunlarına 1 cm cilt kesisi atılıp kapatılan grup. Grup 2; ARDS Grubu, intratrakeal Hidroklorik Asit+Lipopolisakkarit uygulanarak Akut Respiratuar Distress Sendromu oluşturulan grup. Grup 3; 2 hafta gavaj ile 100 mg/kg Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan ve Akut Respiratuar Distress Sendromu oluşturulan grup. Grup 4; 2 hafta gavaj ile 200 mg/kg Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan ve Akut Respiratuar Distress Sendromu oluşturulan grup. Ratlara intraperitoneal ketamin yapılarak anestezi uygulandı. Akut Respiratuar Distress Sendromu oluşturulması planlanan ratlara intratrakeal Hidroklorik Asit+Lipopolisakkarit uygulandıktan 24 saat sonra tüm ratlardan intrakardiyak kan alındı ve tamamı sakrifiye edildi.

Ratlar sakrifiye edildikten sonra akciğer rezeksiyonu yapıldı. Akciğer preparatları toplam akciğer hasar skoru açısından skorlandı. Kanlardan serum Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz, Myeloperoksidaz aktiviteleri, Malondialdehit, Total Antioksidan ve Total Oksidan düzeyleri çalışılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre ratlarda ARDS grubunda akciğer hasar skorları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan gruplarda ARDS grubuna göre akciğer hasar skorunda anlamlı farklılık görülmedi

Serum SOD düzeyleri Grup 3 de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Serum GPX düzeyleri Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Serum SOD ve GPX düzeyleri Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan gruplar ARDS grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi.

MPO, MDA, TAS ve TOS düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Çalışmamızda ARDS oluşturulmuş ratlarda Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulamasının oksidan hasar üzerine herhangi bir etkisini gösteremedik. Glycyrrhiza Glabra ekstraktının ayrıştırılmış ve biyoyararlanımı kanıtlanmış formüllerinin kullanımı ve herhangi bir stres faktörüne maruz kalmamış kontrol grubu oluşturulmasıyla yapılacak çalışmaların daha değerli sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ARDS, Asit Aspirasyonu, Akciğer Hasarı, Antioksidan ve Oksidanlar, Glycyrrhiza Glabra Ekstraktı

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF APPLYING PROPHLACTIC GLYCYRRHIZA GLABRA IN ACUTE RESPIRATIVE DISTRESS SYNDROME INDUCED WITH HYDROCHLORIC ACID AND LIPOPOLYSACCHARIDE

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS); It is a condition characterized by bilateral diffuse alveolar damage, variable degrees of ventilation perfusion impairment, hypoxemia, decreased lung compliance, and bilateral diffuse infiltration on chest X-ray. Patients often need a mechanical ventilator. The patients have high morbidity and mortality. Early recognition of ARDS is important in terms of providing appropriate treatment and reducing morbidity and mortality.

Our lungs are an organ that is exposed to high levels of oxygen radicals. The defense mechanisms of the human lung against oxidants include metal-binding proteins, mucus components and small molecular weight antioxidants, vitamins, and various enzymatic antioxidants. Antioxidant compounds are being tested in the treatment of ARDS. In our study, we aimed to evaluate the effectiveness of Glycyrrhiza Glabra pre-application.

In our study, 24 wistar female rats were used. Rats were randomly divided into 4 groups. Group 1; The control group is the group in which a 1 cm skin incision was made on their neck and closed. Group 2; ARDS Group, the group in which Acute Respiratory Distress Syndrome was created by applying intratracheal Hydrochloric Acid+Lipopolysaccharide. Group 3; The group in which 100 mg/kg Glycyrrhiza Glabra extract was administered by gavage for 2 weeks and Acute Respiratory Distress Syndrome was formed. Group 4; The group in which 200 mg/kg Glycyrrhiza Glabra extract was administered by gavage for 2 weeks and Acute Respiratory Distress Syndrome was formed. The rats were anesthetized with intraperitoneal ketamine. Intracardiac blood was taken from all rats 24 hours after intratracheal Hydrochloric Acid+Lipopolysaccharide was administered to rats planned to develop Acute Respiratory Distress Syndrome and all of them were sacrificed.

After the rats were sacrificed, lung resection was performed. Lung preparations were scored for total lung injury score. Serum Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, Myeloperoxidase activities, Malondialdehyde, Total Antioxidant and Total Oxidant levels from blood were studied and statistically evaluated.

According to the results we obtained in our study, lung injury scores in the ARDS group were statistically significantly higher than in the control group. There was no significant difference in lung injury score in the groups treated with Glycyrrhiza Glabra extract compared to the ARDS group.

Serum SOD levels were significantly higher in Group 3 compared to the control group. Serum GPX levels were significantly higher in the groups treated with Glycyrrhiza Glabra extract compared to the control group. Serum SOD and GPX levels of Glycyrrhiza Glabra extract groups did not differ significantly compared to ARDS group.

MPO, MDA, TAS and TOS levels did not differ statistically between the groups.

In our study, we could not show any effect of Glycyrrhiza Glabra extract application on oxidant damage in rats with ARDS. We think that the studies to be conducted with the use of separated and bioavailability proven formulas of Glycyrrhiza Glabra extract and the creation of a control group that has not been exposed to any stress factor will yield more valuable results.

Key Words: ARDS, Acid Aspiration, Lung Injury, Antioxidant and Oxidants, Glycyrrhiza Glabra Extract

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.ARDS.....	2
2.2.ARDS TEDAVİSİ	13
2.3. ANTİOKSİDAN VE OKSİDANLAR	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	37
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7.KAYNAKÇA	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

TNF : Tümör nekroz faktörü

IL-1: İnterlökin-1, IL-6 ve IL-8

BAL : Bronkoalveoler lavaj

ICAM-1: Hücre içi yapışma molekülü-1

MMP-9: Matris metalloproteinaz-9

PCP III : Prokollajen Peptit III

PaCO₂ : Arteriyel karbon dioksit gerilimini

PEEP : Ekspirasyon sonu Pozitif havayolu basıncı

ALI: Akut akciğer hasarı

BOOP : Bronşiolitis obliterans organize pnömoni

AECC : Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı

PaO₂ : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

FiO₂ : İnspiryum havasındaki fraksiyone oksijen

PAOP : Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı

LIS: Akciğer hasar skoru (Lung Injury Score)

PCWP: Pulmoner Kapiller Uç/Oklüzyon Basıncı

CPAP: Devamlı pozitifhavayolu basıncı

BMI: Vücut kitle İndeksi

SpO₂ : Sature Hemoglobin yüzdesi

HFO : Yüksek Frekanslı Ventilasyon

VILI : Ventilatör ilişkili akciğer hasarına

O₂ : Oksijen

CO₂ : Karbondioksit

ECMO : Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

NMB : Nöromuskuler bloker

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

RNS : Reaktif Nitrojen Türleri

UV: Ultraviyole

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

GSH : Glutasyon

SOD : Süperoksit dismutaz

GPX- GSH-Px Glutasyon peroksidaz

mtDNA : Mitokondriyal DNA

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

NF-KB : Nükleer Faktör kappa B

PKC: Protein kinaz C

TRX1-2: Tioredoksinler

TRR : Tioredoksin redüktaz

PRX : Tioredoksin peroksidaz

MS: Milattan sonra

MÖ: Milattan önce

PON1: Paraoksonaz 1

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

MDA : Malondialdehit

MPO : Myeloperoksidaz

TAS : Total Antioksidan Status

TOS : Total Oksidan Status

LPS: Lipopolisakkarit

HCl: Hidroklorik Asit

µl: Mikrolitre

µg: Mikrogram

GA : Glisirizik asit

İp : İntraperitoneal

ISL-ILG : Isoliquiritigenin

Dex : Deksametazon

LF : Meyan kökü flavonoidleri

CS : Sigara dumanı

GL : Glysirizin

COX-2: Siklooksijenaz-2

CLP : Çekal ligasyon ve delme

CFU : Mililitredeki koloni miktarı

H-E : Hematoksilen Eozin



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Compound Dönüşümü – Kirkman ve ark.(2)’ndan	25
Şekil 2: Glutasyon Etkileşimleri – Dickinson ve ark.(1)’ndan.....	26
Şekil 3: Çalışmamızda kullandığımız wistar türü dişi ratlar	32
Şekil 4: İntrakardiyak kan alınması ve akciğer piyeslerinin formole konulması.....	34
Şekil 5: Rat trakealarının görselleştirilmesi ve intratrakeal HCl-LPS verilmesi	35
Şekil 6: Fikse edilmiş akciğer piyesleri	35
Şekil 7: Grup 3 ve Grup 4 ratlara gavajla Glycyrrhiza glabra ekstraktı verilmesi.....	36
Şekil 8: Ratların akciğerlerinin ışık mikroskopi görüntüleri. Şekil 8a. ARDS oluşturulmayan ratlarda akciğer bazı alanlarda genişlemiş alveollerden oluşan inflamasyon, ödem, doku hasarı içermeyen normal sınırlarda akciğer parankimi. 8b. ARDS oluşturulan ratlarda nötrofillerden zengin yoğun inflamasyon(kırmızı ok), ödem içeren(siyah ok), normal alveolar çatının kaybolduğu belirgin doku hasarı içeren akciğer parankim örneği. 8c. ARDS oluşturulan rat akciğerinde alveolar çatının çoğu alanda nispeten korunmuş olduğu, hafif inflamasyon (siyah ok), hafif alveolar ödem (kırmızı ok) ve fokal kanama alanı (mavi ok) içeren akciğer parankim örneği. 8d. ARDS oluşturulan rat akciğerinde belirgin alveolar kanama(siyah ok) içeren akciğer parankim örneği	40
Şekil 9: Ratların histopatolojik incelemesinde toplam akciğer hasarı skorlarının karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. α : Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p=0.011$	41
Şekil 10: Ratların serum GPX değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. α : Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. $p=0.011$	42
Şekil 11: Ratların serum SOD değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. α : Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. $p=0.011$	42
Şekil 12: Ratların serum MPO değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. $p:0.2$	43
Şekil 13: Ratların serum MDA değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. $p:0.7$	44

Şekil 14: Ratların serum TAS değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. p:0.12	44
Şekil 15: Ratların serum TOS değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. p:0.08	45



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: ARDS pato-morfolojik evreleri - Tomashefski ve ark.(36)'ndan	5
Tablo 2: Akciğer hasarına sebep olan etkenlere bağlı ARDS gelişme sıklığı –Gajic ve ark.(43)'ndan	6
Tablo 3: Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı ARDS Kriterleri	8
Tablo 4: Farklı ARDS Kriterleri – Dushianthan ve ark.(3)'ndan	9
Tablo 5: ARDS AECC ve Berlin Kriterleri – Ferguson ve ark.(53)'ndan.....	10
Tablo 6: Akciğer Hasarına Yatkınlaştıran Faktörler - Gajic ve ark.(43)'ndan	11
Tablo 7: Modifiye Akciğer Hasar Skoru- Gajic ve ark. (43)'ndan	12
Tablo 8: LIPS Skoru ile ARDS Sıklığı Arasında İlişki – Gajic ve ark. (43)'ndan ...	12
Tablo 9 : Antioksidan Etkili Bileşikler – Liu ve ark.(124)'ndan	23
Tablo 10: Histopatolojik değerlendirmede kullanılan semikantitatif skarlama sistemi	38
Tablo 11: Grupların her bir parametre için ortanca (min-max) ve p değerleri	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS); bilateral yaygın alveolar hasar, değişken derecede ventilasyon perfüzyon bozukluğu, hipoksemi, azalmış akciğer kompliyansı ve akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon ile karakterize bir durumdur. Hastalar genellikle mekanik ventilatöre ihtiyaç duyarlar. Hastaların morbidite ve mortalitesi yüksektir. ARDS'nin erken tanınması, uygun tedavinin sağlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltması açısından önemlidir (3).

ARDS insidansı kabaca 78.9/100000 kişi-yıl olarak bildirilmiş. Hastane içi mortalite oranı ise %38.5-41.1 şeklinde bulunmuştur. Hastalarda artan yaşla birlikte ARDS insidans ve mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (4). ARDS li hastalarda 1-7. günler arasındaki ölüm oranı %40-70 arasındadır (5,6).

Akciğerlerimiz yüksek düzeyde oksijen radikallerine maruz kalan bir organımızdır. Oksijen radikal kaynakları öncelikle sigara gibi havayı kirleticiler ve akciğer enflamasyonu sırasında NADPH oksidaz, miyeloperoksidaz, eozinofil peroksidaz ve nitrik oksit sentazların aktivasyonu ile yüksek düzeyde oksidan radikalleri üretilir. İnflamatuvar durumlarda akciğerdeki oksidan-antioksidan dengesinde ciddi bozukluklar görülür ve oksidan hasarların artmasına neden olur. İnsan akciğerinin oksidanlara karşı savunma mekanizmaları çeşitlenmiştir, bunlar arasında metal bağlayıcı proteinler, mukus bileşenleri ve küçük molekül ağırlıklı antioksidanlar, vitaminler ve çeşitli enzimatik antioksidanlar bulunmaktadır (7).

Glycyrrhiza glabranın antiinflamatuvar özellikleri proinflamatuvar sitokinlerin (IL-10, IL-8) azaltılması, membran atak kompleksinin (MAC) oluşturduğu sitolitik aktiviteyi baskılaması, nötrofiller tarafından ROS (Reaktif oksijen türleri) serbest bırakılması üzerindeki inhibitör etkisi, tüm inflamasyon sürecini de içeren siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarının yanı sıra nitrik oksit üretiminin de inhibisyonunu içerir (8-13). Glycyrrhiza glabra kökünden elde edilen çeşitli kalkan ve flavonoidlerinde (hispaglabridin B, izoliquiritigenin) antioksidan etkileri gösterilmiştir (14).

Biz çalışmamızda asit aspirasyonu ile ARDS oluşturulan ratlarda antiinflamatuvar ve antioksidan etkili Glycyrrhiza glabra ön uygulanmasının akciğer hasarı ve kan serum oksidan-antioksidan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ARDS

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS); bilateral yaygın alveolar hasar, değişken derecede ventilasyon perfüzyon bozukluğu, hipoksemi, azalmış akciğer kompliyansı ve akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon ile karakterize bir durumdur. Hastalar genellikle mekanik ventilatöre ihtiyaç duyarlar. Hastaların morbidite ve mortalitesi yüksektir. ARDS'nin erken tanınması, uygun tedavinin sağlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltması açısından önemlidir (3).

2.1.1.ARDS Tanımı

ARDS tanımı, ilk defa Ashbaugh ve arkadaşları tarafından 1967 yılında 12 hasta üzerindeki gözlemlerine göre yapıldı. Sağlıklı yetişkin kişilerde hızlı gelişen takipne ve hipoksemi, akciğer kompliyans kaybı ve rutin respiratuar terapilere yanıtızsız bir durum olarak tanımlandı. Bu durum infantların respiratuar distress tablosuna, konjestif atelettazi ve postperfüzyon akciğerine benziyordu (15).

2.1.2.ARDS Patofizyolojisi

İntraalveolar alanda hidrostatik ve onkotik kuvvetlerin dengesi normalde küçük miktarlarda sıvının interstisyuma girmesine izin verir ancak üç mekanizma alveolar ödemi önler (16);

- Tutulan intravasküler protein, yeniden emilimi destekleyen bir onkotik gradyanı korur.
- İnterstisyel lenfatik kanallar fazla miktarda sıvıyı dolaşıma geri döndürebilir.
- Alveol epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar hava boşluklarına olan sızıntıyı önler.

ARDS yaygın alveolar hasara neden olan bir yaralanma ile oluşur, bu yaralanmayla tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-8 gibi proinflatuar mediatörler salınır (17-22). Bu sitokinler nötrofillerin alveollere alınmasına neden olur, nötrofiller ve aktive halleri olan alveolar makrofajlar aktive olarak kılcal endotel ve alveolar epitele zarar veren toksik araçların (örneğin reaktif oksijen türleri ve proteazlar) serbestleşmesine neden olurlar. Endoteldeki hasar intravasküler proteinlerin alveolar boşluğa kaçmasına neden olur. İntravasküler alana

doğru olan onkotik basıncın bozulması ile interstisyuma sıvı geçişi artar. Alveolar sıvı klirensi de bozulur. İnterstisyel sıvıdaki artış, alveolar epitel hasarla birleşmesiyle, alveolar boşluklar kanlı, proteinli ödem ve dejenere hücre artıklarıyla dolar. Gelişen durumla birlikte fonksiyonel sürfaktan kaybolur ve alveoller kollapsa ilerler (17,23-25).

TNF-alpha, IL-1 ve IL-8 ARDS nin erken safhalarının mediatörleri olabilir ve bu mediatörler nötrofillerin akciğere geçişine zemin hazırlar ve metalloproteinazların da inflamatuvar hücreler(nötrofil) tarafından salgılanmasını sağlar (26).

ARDS hastalarının bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvılarında proinflamatuvar moleküllerden hücre içi yapışma molekülü-1 (ICAM-1), IL-1, IL-8, Tümör Nekroz Faktörü(TNF), matris metalloproteinaz-9 (MMP-9), Prokollajen Peptit III (PCP III) moleküllerinin akciğer ödemindeki hastaların BAL seviyelerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26). ARDS hastalarında alveollerdeki sıvıda proinflamatuvar aktivite, IL-8 ve pro-MMP-9 düzeyleri kan plazmasına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ARDS hastalarında kan plazmasında proinflamatuvar aktivite moleküllerinden bazıları (yani biyoaktif TNF ve IL-1 beta) tespit edilememiş ancak MMP-2 seviyeleri arasında kan ve intraalveolar BAL arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (26,27). Hastalarda gözlenen proinflamatuvar mediatörlerin BAL da yüksek, plazmada düşük bulunması ya enflamasyonun sınırlı mediatör salınmasına neden olmasından kaynaklanır ya da bu pro-inflamatuvar mediatörlerin plazmadaki düzeyleri anti-inflamatuvar mediatörler ile düşüş gösterebilir (26).

İnterstisyel ve alveolar fibrozis subakut ve kronik ARDS nin önemli bir ayırıcıdır. İntraalveolar fibrozisin erken proliferatif aşamada geliştiği ve interstisyel fibrozdan daha belirgin olduğu görülmüştür (28). Tip III prokollajen seviyeleri ARDS'nin erken safhasında akciğer sıvısında tespit edilmiş, fibrozisin erken başlamasına yol açtığı ve mortalite riskini artırdığı gözlenmiştir (29). Fibronektinin intraalveolar boşluklarda miyofibroblastların göçü ve çoğalmasından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Fibronektin, akut dönemde lezyonların hiyalin membranında bulunmazken, daha sonraki dönemlerde hiyalin membranların dış katmanlarında ve intraalveolar fibrozis alanlarında gösterilmiştir (28).

Akciğer hasarı ile gaz değişiminde bozulma, akciğer kompliyansında azalma ve pulmoner arter basıncının artması gibi çok sayıda patofizyolojik durum gelişir;

•Bozulmuş gaz değişimi esas olarak ventilasyon-perfüzyon uyumunun bozulmasından kaynaklanır: Fizyolojik şant hipoksemiye neden olurken, artan fizyolojik ölü boşluk karbondioksit atılımını bozar (30,31). Hiperkapni nadir olmakla birlikte, normal bir arteriyel karbon dioksiti (PaCO_2) korumak için genellikle daha yüksek bir dakika ventilasyon hacmine ihtiyaç duyulur (17).

•Azalmış akciğer kompliyansı ARDS'nin ayırt edici özelliklerinden biridir (32). Bu durum az veya hiç havalanmayan akciğer alanlarının sertliğinden ziyade fonksiyonel rezidüel akciğer ünitelerinin basınç-hacim özelliklerinin bir sonucudur (33). Küçük tidal volümler bile akciğerin inspiratuar kapasitesini aşabilir ve hava yolu basınçlarında dramatik bir artışa neden olabilir (17).

•Pulmoner hipertansiyon, koruyucu mekanik ventilasyon uygulanan ARDS'li hastaların % 25'e varan kısmında görülür (34). Pozitif hava yolu basıncı (yüksek PEEP) ile vasküler kompresyon, akciğer parankim yıkımı, hava yolu kollapsı, pulmoner damarlarda mikrotrombüs, hipoksemiye bağlı aşırı pulmoner vazokonstriksiyon, hiperkarbi ve pulmoner vazokonstriktif maddelerin genel veya lokal salınımı pulmoner vasküler direncin artmasına katkıda bulunabilir (35).

2.1.3.AARDS Patolojik Evreler

ARDS'li hastaların akciğerleri üç farklı pato-morfolojik süreç (eksüdatif, proliferatif ve fibrotik faz) geçirir (36).

1.Eksüdatif faz, solunum yetmezliğinin başlamasından sonraki yaklaşık olarak ilk haftayı kapsar. Yaygın alveoler hasar ile karakterizedir. Bu aşamada ölen hastaların akciğerleri sert, koyu kırmızı-mavi renkte ve aşırı derecede ağırdır. Akciğer ağırlığı genellikle 2000 g'ı aşar. Parankimal yüzey hemorajik, sert, havasız ve kardiyojenik pulmoner ödemdeki tablodan farklı olarak akciğer sekresyonları köpüklü değildir. Nekrotik alveolar epitelden ve fibrin benzeri materyalden gelen hücresel artıklar, ışık mikroskobu ile gözlenen hiyalin membranlara karşılık gelen bir tabaka oluşturur (36,37). Fibrin mikro-trombüsleri yapısı bozulan pulmoner kapiller yüzeylere fibrinojen ve trombositlerin yapışmasından kaynaklanır (38).

2.Proliferatif faz, yaklaşık 7-21. günleri kapsar. Akut fazda edinilen intraalveolar ve interstisyel eksudanın organizasyon aşamasıdır. Pulmoner ödemin

çözülmesi, tip II alveolar hücrelerin proliferasyonu, skuamöz metaplazi, miyofibroblastlar tarafından interstisyel infiltrasyon ve erken safhada kollajen birikimi ile karakterize proliferasyonun ön planda olduğu bir evredir (36).

3.Fibrozis fazı ARDS'nin başlangıcından itibaren 3 veya 4 haftadan uzun süre hayatta kalan ventilatöre bağlı hastalarda, akciğerin seyrek hücreli kollajen doku tarafından yeniden şekillendirildiği aşamasıdır. Normal akciğer dokusunun obliterasyonu, yaygın fibrozis ve kist oluşumu ile karakterizedir. Epitelizasyonu bozuk olan alanları yeniden epitelize etmeye çalışan granüler pnömositler, böylece kollabe olmuş alveolleri birleştirir ve tek bir kalınlaşmış septum oluşturur. İkinci bir mekanizmaya göre ise, alveolar septa içine alveolar eksudaların yerleşmesi ile oluşur. Makroskopik olarak plevral yüzey kaba, arnavut kaldırımı bir görünüme dönüşür. Parankimal yüzeyi soluk, süngerimsi ve 1-2 mm çapında değişen mikrokistik hava boşlukları ve düzensiz yaygın skar zonları ile yer değiştirmiştir. Akciğer parankimi bitişik büyük kistler ile bal peteğine benzer görünüm alır (36,39).

Tablo 1: ARDS pato-morfolojik evreleri - Tomashefski ve ark.(36)'ndan

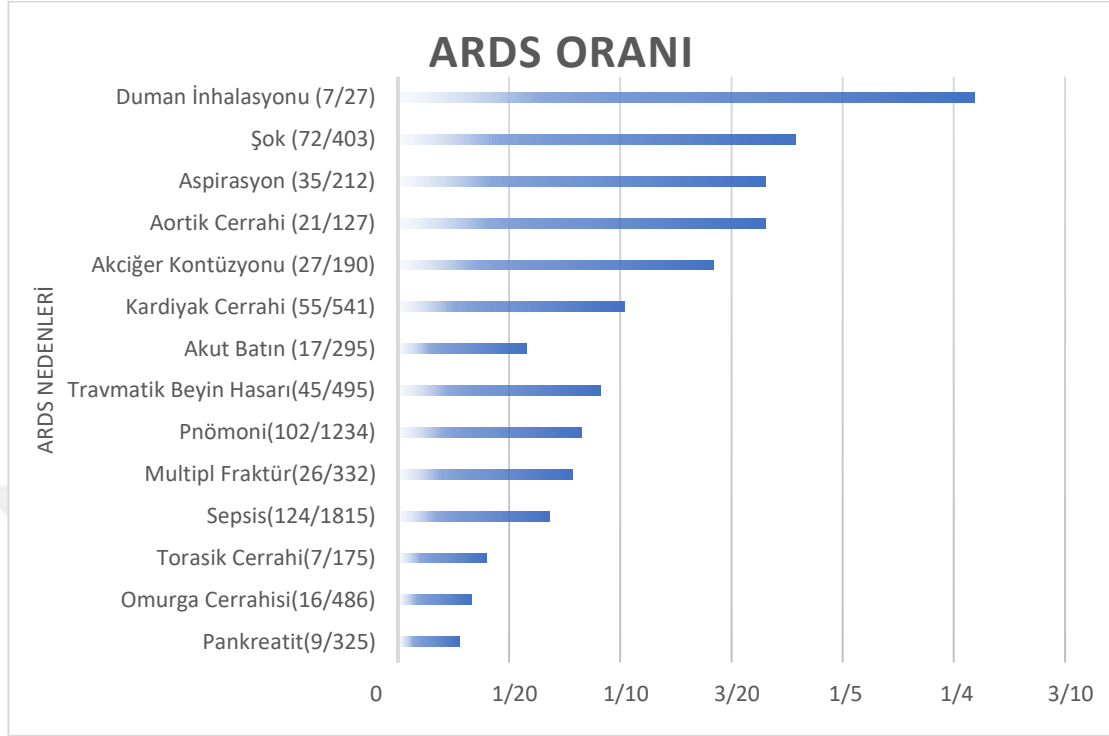
EKSÜDATİF FAZ(1-7 gün)*	PROLİFERATİF FAZ(7-21gün)*	FİBROZİS FAZI(>21 gün)*
İnterstisyel ve intraalveolar ödem	İnterstisyel miyofibroblast reaksiyonları	Kollajenöz fibrozis
Hemoraji	Lümen organizasyon fibrozisi	Mikrokistik bal peteği
Lökoaglutinasyon	Kronik iltihap	Bronşiektazi çekintisi
Hyalin membranlar	Parankimal nekroz	Duvar fibrozisi
Platelet-fibrin trombüsü	Tip II pnömosit hiperplazisi	Medial hipertrofi
Tip 1 pnömosit ve endotel hücre nekrozu	Obliteratif endarterit	Akciğer dokusu obliterasyonu
	Makrotrombüs	

* tarihler yaklaşık değerlerdir

2.1.4.ARDS Etyolojisi

ARDS etyolojisinde rol alan faktörler çeşitlilik göstermektedir ve sık görülen predispozan faktörler aspirasyon, şok, sepsis, pnömoni, duman inhalasyonu, kardiyak ve aortik cerrahiler, akciğer kontüzyonu, travmatik beyin hasarı, multipl fraktür, toraks cerrahisi, spinal cerrahi ve pankreatit sayılabilir (5,40-42).

Tablo 2: Akciğer hasarına sebep olan etkenlere bağlı ARDS gelişme sıklığı –Gajic ve ark.(43)’ndan



parantez içindeki oranlar; ARDS gelişen vaka sayısı/ ARDS etkenine maruz kalan hasta sayısı

Predispozan koşullara göre ARDS gelişme sıklığı Gajic, Dabbagh, Park ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadan hesaplanarak Tablo 2 de gösterilmiştir. Bu tablo farklı risk faktörlerine birarada sahip olan hasta alt gruplarında ARDS gelişme sıklığını göstermektedir. Risk faktörleri birbirini dışlamadığından, birden fazla risk faktörü ile değerlendirilen hastalar birden fazla sayılmış olabilir (43).

Yıllık aspirasyon -mide içeriği aspirasyonu olan hastaların yaklaşık üçte birinde ARDS geliştiği bildirilmiştir (38,44). Başlangıçta, ciddi akciğer hasarına neden olması için aspire edilen içeriğin pH değerinin 2.5'ten düşük olması gerektiği öne sürülmüştür (45); bununla birlikte, daha yakın tarihli hayvan çalışmaları asidik olmayan mide içeriği aspirasyonunun da akciğerlerde yaygın hasara neden olabileceğini göstermiştir (46). Bu durum, mide enzimleri ve küçük gıda parçacıklarının da akciğer hasarına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

2.1.7.ARDS İnsidans ve Mortalitesi

ARDS üzerinde yapılan insidans-morbidite-mortalite çalışmaları bölgenin zenginliğine, genç-yaşlı nüfus durumuna, ırk, ARDS şiddeti klasifikasyonundaki değişik parametre seçimine göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir (4). ARDS

insidansı kabaca 78.9/100000 kişi-yıl olarak tespit edilmiş, yaşa göre değerlendirmede ise 15-19 yaş aralığı için 16/100000 kişi-yıl olarak görülürken, 75-84 yaş aralığında 306/100000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir. Hastane içi mortalite oranı ise %38.5-41.1 şeklinde bulunmuştur. Mortalite oranının yaşlı hasta gruplarında %24 den %60 a yükseldiği gözlenmiştir. Hastalarda artan yaşla birlikte ARDS insidans ve mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (4). ARDS li hastalarda 1-7. günler arasındaki ölüm oranı %40-70 arasındadır (5,6).

İskandinavya ve Avustralya da yapılan çalışmalarda ise yıllık ARDS insidansı 17.9-34/100000 kişi olarak bulunurken, mortalite oranı ise %41.2 ile %34 şeklinde gözlemlenmiştir (4).

2.1.5.ARDS Ayırıcı Tanısı

Bilateral akciğer infiltrasyonu ve hipoksemik solunum yetersizliği ile hasta karşımıza geldiğinde ARDS ayırıcı tanılarını gözden geçirmeliyiz (47).

- Kardiyojenik pulmoner ödem
- İdiyopatik pulmoner fibrozis veya diğer kronik interstisyel akciğer hastalıklarının akut alevlenmesi
- Diffüz alveolar kanama
- İdiyopatik akut eozinofilik pnömoni
- Kriptojenik organize pnömoni - Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)
- Akut interstisyel pnömoni (Hamman-Rich sendromu)
- Kanser (lenfoma veya akut lösemi)
- Aşırı duyarlılık pnömonisi

2.1.6.ARDS Tanı Kriterleri

Ashbaugh, Boyd Bigelow, Petty ve ark. (15) ARDS yi tanımlamalarına rağmen tanı kriterlerinin net olmaması ve diğer hastalıklarla tanı karışıklığı nedeniyle ortak bir teşhis ve tedavi protokolü oluşturulması amacıyla birçok kurum ve araştırmacı tarafından kriterler belirlenmeye çalışılmıştır. Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı (AECC)

hasta karakterizasyonu ve ortak çalışma grubu oluşturulması amacıyla genel kabul görür bir sınıflama yaptı. ARDS tanımlaması için 4 kriter belirlendi; akut başlangıç, hipoksemi (Parsiyel arteryel oksijen basıncı/İnspiryum havasındaki fraksiyone oksijen ≤ 200 ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$)), akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon ve pulmoner arter kama basıncının düşük olması (≤ 18 mm) (48).

Tablo 3: Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı ARDS Kriterleri

Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı ARDS Kriterleri	
Akut Başlangıç	
Oksijenasyon	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$
Akciğer Grafisi	Bilateral İnfiltrasyon
PAOP	≤ 18 mm Hg

PAOP: Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı

AECC'nin ARDS kriterlerinden FiO_2 düzeyleri ile ARDS şiddeti arasında ilişki kurulmaması ve Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı (PEEP) seviyesinin oksijenasyon düzeyini etkilemesine rağmen kriterler arasında yer almaması nedeniyle AECC'nin ARDS tanımı yetersizdir. Bu tanımdaki PEEP ve FiO_2 düzeylerine göre bazı hastalar ARDS den çıkarılıp ALI grubunda izlenmekte ve ARDS mortalite oranı daha yüksek gözlenmekteydi (49). AECC tanımlamasındaki akut tanımında sınırlama olmaması ve pulmoner arter kama basıncı yüksekliği ile ARDS nin beraber gözlenebilmesi nedeniyle tanıdaki sınırlamalar eleştiri konusu olmuştur (50,51).

AECC ARDS kriterleri, büyük bir ortak çalışma grubu ile oluşturulmuş ancak kaba bir tanımlama olması, tekrarlanabilirliği düşük olması, akut tanımlamasının süre belirsizliği, akciğer grafisini değerlendirme açısından yoğun bakım hekimleri arasında büyük değişkenlik göstermesi, oksijenasyonu etkileyen PEEP düzeyinin belirlenmemesi ve pulmoner arter wedge basınç ölçümünden uzaklaşılmasıdır. Bu sebeplerle araştırmacılar tarafından ARDS tanısı için farklı kriterler belirlenmeye çalışılmıştır. Murray's Lung Injury Score (LIS) ve Delphi konsensüs kriterleri bunlardan bazılarıdır (3).

Tablo 4: Farklı ARDS Kriterleri – Dushianthan ve ark.(3)’ndan

Tanımlayıcı Kriterler	AECC	Murray’s LIS ^a	Delphi
Başlangıç	Akut Başlangıç	Tanımlanmamış	Akut Başlangıç<72 s
Akciğer Görüntülme	Bilateral infiltrasyon	Alveolar konsolidasyon Konsolidasyon yok S=0 1 kadrant, S=1 2 kadrant, S=2 3 kadrant, S=3 4 kadrant, S=4	Akciğer grafisinde en az 2 kadrantı tutan havayolu hastalığı ^b
Hipoksemi(mmHg)	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$	$PaO_2/FiO_2 \geq 300$ Score 0 PaO_2/FiO_2 225–299 Score 1 PaO_2/FiO_2 175–224 Score 2 PaO_2/FiO_2 100–174 Score 3 $PaO_2/FiO_2 < 100$ Score 4	$PaO_2/FiO_2 < 200$
Hidrostatik Pulmoner Ödemin Dışlanması	PAOP $\leq$ 18 veya klinik olarak sol atriyal HT olmaması	Tanımlanmamış	Klinik olarak konjestif kalp yetmezliği olmaması
Kompliyans	Tanımlanmamış	≥ 80 ml/cm H ₂ O, score 0 ≥ 60 –79 ml/cm H ₂ O, score 1 ≥ 40 –59 ml/cm H ₂ O, score 2 ≥ 20 –39 ml/cm H ₂ O, score 3 ≤ 19 ml/cm H ₂ O, score 4	Statik inspiratuar sistem kompliyansı <50 ml/cm H ₂ O
PEEP	Tanımlanmamış	≥ 5 , score 0 6–8, score 1 9–11, score 2 12–14, score 3 ≥ 15 , score 4	>10
Predispozisyon	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Akciğer hasarı ile ilişkili doğrudan ve dolaylı faktörler

^a LIS puanı için toplamı kullanılan bileşenlerin sayısına böl; skor=0 hafif, skor=0.1–2.5 orta, skor= >2.5

ciddi ^b Hava sahası hastalığı (1) hava bronkogramları, (2) asiner gölgeler (4-10 mm çapında ve zayıf marjinasyonlu nodüler opasiteler), (3) asiner gölgelerin birleşmesi, (4) silüet işareti (kalp sınırının veya hemidiyaframın tanımının kaybı - lobar çökmenin neden olduğu hariç- şeklinde tanımlanır ^c

Akciğer hasarı ile ilişkili doğrudan ve dolaylı faktörler: sepsis, şok, pnömoni, mide içeriği aspirasyonu, yağ embolisi gibi -AECC, Amerikan-Avrupa Uzlaşı Konferansı; PaO_2/FiO_2 , arteriyel oksijen basıncının solunan fraksiyonel oksijene oranı; PEEP, pozitif ekspirasyon sonu basıncı

AECC'nin ARDS tanımındaki kısıtlılıklar nedeniyle 2012 yılında bir konsensüs tarafından Berlin kriterleri belirlenmiştir (52). Berlin kriterleri ile akut başlangıç 1 hafta olarak sınırlandırılmış, oksijenasyondaki PEEP düzeyleri göz önünde bulundurulmuş ve ALI tanımı kaldırılarak hafif-orta-ağır ARDS sınıflaması yapılmıştır.

Tablo 5: ARDS AECC ve Berlin Kriterleri – Ferguson ve ark.(53)'ndan

	AECC Tanımı	Berlin Kriterleri
Başlangıç	Akut	Akut başlangıç, bir hafta içinde başlayan klinik veya yeni/kötüleşen solunum semptomları
Oksijenasyon ^a	PaO ₂ /FiO ₂ <200 mmHg (Akut Akciğer Hasarı(ALI) <300 mmHg tanımlanmış)	Hafif: PaO ₂ /FiO ₂ >200-<300 mmHg Orta: PaO ₂ /FiO ₂ >100-<200 mmHg Ağır: PaO ₂ /FiO ₂ ≤100 mmHg En az 5 cmH ₂ O PEEP veya CPAP
PEEP Gerekliği	Yok	İnvaziv mekanik ventilasyonda gerekli (Hafif ve orta ARDS'de noninvaziv ventilasyonla denenebilir)
Akciğer Görüntülemesi ^b	Pulmoner ödemle uyumlu bilateral infiltrasyon	Efüzyon, lobar kollaps ve akciğer nodülleri ile açıklanamayan bilateral opasiteler
Ödem Kaynağı	Sol atriyal hipertansiyon klinik bulgularının olmaması veya PCWP<18	Kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi ile tamamen açıklanamayan solunum yetmezliği

AECC:American European Consensus Conference, ALI:akut akciğer hasarı, FiO₂:inspiratuar oksijen fraksiyonu, PaO₂:arteryel oksijen basıncı, PCWP:Pulmoner Kapiller Uç/Oklüzyon Basıncı, PEEP:pozitif ekspirasyon sonu basıncı, CPAP: Devamlı pozitif havayolu basıncı, a:Rakım 1000 m'den yüksekse PaO₂/FiO₂×(barometrik basınç/760) Şeklinde Hesaplanmalı b:Akciğer X-Ray veya BT Görüntülemesi

ARDS için Berlin kriterleri tanımında da her ne kadar kısıtlılıklar olsa da yeni bir ARDS tanımlaması için geniş çaplı bir konsensus oluşturulamamıştır.

2.1.8.Akciğer Hasarına Yatkinlaştıran Faktörler

Akciğer hasarına yatkinlaştıran risk faktörleri alkol kullanımı, hipoalbuminemi, asidoz, takipne, obezite, oksijen kullanımı, diabetes mellitus, sigara kullanımı, kemoterapi, acil cerrahi ve obezitedir (43,54-59).

Preklinik çalışmalar ARDS'nin iki vuruşlu modelini desteklemektedir. Model predispozan faktörlere maruz kalma ve yatkinlaştıracı faktörlerin konakta mevcut bulunması ile akciğer hasarı gelişimini ifade eder. Akut akciğer hasarı riski altında bulunan kişileri erken tanımak, bu sendromun yıkıcı etkilerine erken önlem alınması açısından önemlidir. Risk altındaki kişileri erken tanımak amacıyla skorlamalar

geliştirilmiştir, bu skorlamalardan biri predispozan faktörlere ve yakınlaştırmacı faktörlere etki gücü atanmasıyla oluşturulan LIPS (Lung Injury Prediction Study) skorlama sistemidir (60,61).

Tablo 6: Akciğer Hasarına Yatkınlaştıran Faktörler - Gajic ve ark.(43)’ndan

Akciğer Hasarı Tahmin Puanı	
PREDİSPOZAN DURUMLAR	
Şok	2
Aspirasyon	2
Sepsis	1
Pnömoni	1.5
Ortopedik Cerrahi	1
Akut Batın	2
Kardiyak	2.5
Aortik Cerrahi	3.5
Yüksek Riskli Travma ^e	
Travmatik Beyin Hasarı	2
Duman İnhalasyonu	2
Boğulmak üzere olmak	2
Akciğer Kontüzyonu	1.5
Multipl Fraktür	1.5
RİSK DEĞİŞTİRİCİLER	
Alkol Kullanımı	1
Obezite (BMI>30)	1
Hipoalbuminemi	1
Kemoterapi	1
FiO2 ≥0.35 (4 lt/dk)	2
Takipne (RR>30)	1.5
SpO2< %95	1
Asidoz (pH<7.35)	1.5
Diyabetes Mellitus	-1

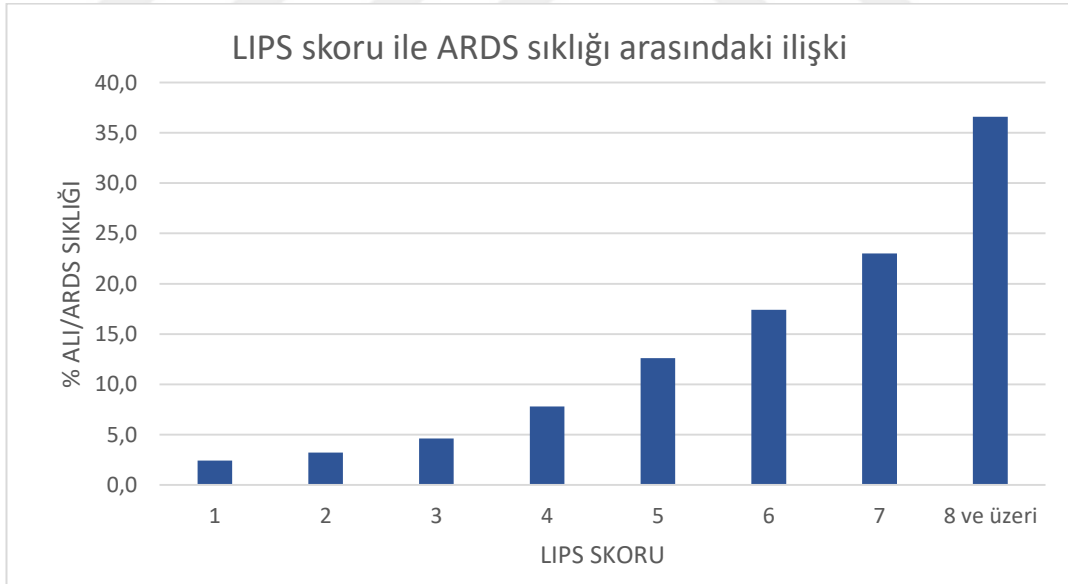
^e : acil cerrahilerde +1.5 puan

Tablo 7: Modifiye Akciğer Hasar Skoru- Gajic ve ark. (43)'ndan

Modifiye Akciğer Hasar Skoru(Modifiye LIS)	
Oksijenasyon	PaO ₂ /FiO ₂ <175
Akciğer Grafisi	Bilateral İnfiltrasyon

ARDS nin şiddetini, morbidite ve mortalitesini öngörmek amacıyla yeni tanımlamalar, skorlamalar geliştirilmiştir. Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı (AECC) tanımı, Murray's akciğer hasar skoru (LIS) ve modifiye akciğer hasar skoru açıkça tanımlanmış risk altındaki tanılar olan hastalar için benzer bir hasta popülasyonu tanımlayan skorlamalardan bazılarıdır. Hem Murray's LIS hem de AECC tanımı, akut akciğer hasarının derecelendirilmesini sağlar ancak modifiye LIS, ARDS nin evrelerini değil, yalnızca ARDS'nin varlığını veya yokluğunu tanımlar (62).

Tablo 8: LIPS Skoru ile ARDS Sıklığı Arasında İlişki – Gajic ve ark. (43)'ndan



LIPS skoru, APACHE skoruna göre hastaneye kabul anında ARDS riskini daha fazla öngördüğü görülmüş (63).

2.2.ARDS TEDAVİSİ

2.2.1.Yüksek Frekanslı Ventilasyon (HFO)

ARDS nedeniyle sert ve havalanmayan akciğerler mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar ancak konvansiyonel ventilasyon ile akciğerler aşırı gerilme ve alveolar kollaps ile hasara uğrar, alveollerin bu hasara uğramaması için çok küçük hacimlerin yüksek frekanslarda uygulanmasıyla akciğer hasarının azaltılacağı fikri ile uygulanan ventilasyon tekniğidir. Ortalama havayolu basınçları sabit tutulurken bir salınlı pompa yardımıyla çok küçük tidal hacimler yüksek frekanslarda (60-180/dk) uygulanır. Nemlendirilmiş oksijenlendirilmiş hava yüksek frekanslarda salınan bir diyaframın önünden geçirilerek hasta ventile edilir. Hastaya uygulanan bu yöntem ile uygulanan gelgit hacimleriyle anatomik ölü boşluktan fazla bir volüm sağlanamadığından HFO daki gaz değişimi gaz karıştırma yöntemiyle gerçekleşir (64). Yapılan bir metaanalizde HFO ile uygulanan ventilasyonla konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulananlara göre PaO_2/FiO_2 oranında yükselme gözlenirken, 30 günlük hastanede kalış ve mortalite, mekanik ventilasyonlu gün sayısı ve oksijenasyon indeksi ($100 \times$ ortalama havayolu basıncı/ PaO_2/FiO_2) açısından fark yoktu (64).

2.2.2.Rekruitment Manevrası

Rekruitment manevrasının yüksek PEEP ile birleştirildiği ventilasyon stratejisine açık akciğer ventilasyonu denir. Rekruitment manevrası genellikle açık akciğer ventilasyon stratejisinin bir parçası olarak uygulanır. Rekruitment manevrası kapanan-atelektaziye uğrayan akciğer ünitelerinin açılması için büyük hacimli ventilasyonlar kullanır, ventile olan alveol sayısını artırır (65). Rekruitment manevrası, transpulmoner basıncın tidal volüm ile ventile edilirken oluşan basınçtan daha yüksek seviyelere yükseltilmesi ile oluşur. Transpulmoner basıncın yükseltilmesi ile venöz geri dönüş azalır ve arteriyel basınçta düşme gözlenebilir buna bağlı bazı hastalarda SpO_2 seviyeleri düşebilir. Rekruitment manevraları ventilasyon sırasında oksijenlenmeyi artırsa da, PEEP ile birlikte kullanıldığı için yararlı etkisi net bir şekilde gösterilememiştir ve bazı hastalarda barotravmaya neden olabileceği gözden kaçırılmamalıdır (66).

2.2.3.PEEP

PEEP her ekspirasyon sonunda alveollerde bırakılan basınçtır. PEEP her ekspiryumda havayolu ve alveollerin kapanmasını ve akciğerlerin pasif boşalmasını engeller, alveoller atelektaziye uğramadığından gaz değişimi için uygun alan artar ve ekstrasvasküler akciğer sıvısı alveollerden peribronşiyal alana kayar (67). Alveollerin kapanması bir sonraki inspiyumda daha az alveolün dolmasına, siklik atelektravma ve oksijenasyonda düşmeye neden olur, PEEP sayesinde bunlar iyileştirilir (68). PEEP kullanılmadığında atelektaziye uğramayan akciğer alanları aşırı gerilebilir ve barotravmaya uğrayabilirler.

ARDS'de daha yüksek PEEP düzeylerinin ventilatörsüz gün sayısını artırdığını, mortaliteyi azalttığını bildiren çalışmalar mevcut ancak daha yüksek PEEP düzeyleri dolaşımı engellediği için zararlı etkilerinin daha fazla olabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur. İki farklı görüşü birleştirebilecek optimal PEEP düzeyi netlik kazanamamıştır. Çalışmalardaki yüksek PEEP ile birlikte düşük tidal volümler iyilik halinin düşük tidal volümden mi yoksa yüksek PEEP düzeylerinden mi kaynaklandığını ayırt edememişlerdir (69).

2.2.4.Erken Spontan Solunum

Erken spontan solunum ile diyafram atrofisi önlenir, havanın daha iyi dağılımı ile ventilasyon-perfüzyon bozukluğu daha az olur, daha az sedatif ilaçlara ihtiyaç duyarlar ancak mekanik ventilasyon uygulanırken spontan solunum ile basınç dalgalanmaları oluşur ve ventilatör ilişkili akciğer hasarına (VILI) neden olabilir (70). Hastaların spontan solunumu desteklenirken (HFNC, CPAP gibi) hastalarda dispne, anksiyete, artan O₂ tüketimi, azalan CO₂ atılımı, ventilatöre uyumsuzluk, pendelluft (havanın efektik olmayan şekilde dolaşımı) gibi durumlar gerçekleşebilir (71). Şiddetli ARDS haricinde spontan solunumun denenebilir ancak kesin yararı ispatlanamamıştır (72).

2.2.5.Akciğer Koruyucu Ventilasyon

ARDS olan hastalarda atelektazi ve alveolar ödem, akciğer hacimlerinin azalmasına neden olur ve inspiyum sırasında basınçların daha yüksek olmasına yol açar (73). Ventilasyon sırasında daha düşük tidal hacimlerin kullanılması akciğerlerin

aşırı gerilmesini ve inflamatuvar mediyatörlerin daha az salınmasını sağlayabilir (74,75). Ancak bu yaklaşım respiratuar asidoza ve hipoksemiye neden olabilir (74,76). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda büyük tidal hacimlerle ventilasyon, pulmoner epitel ve endotelin bozulmasına, akciğer iltihabına, inflamatuvar mediatörlerin salınmasına, atelettazi ve hipoksemiye neden olur (77,78). ARDS olan hastalarda düşük tidal hacimlerle tedavi (6.2 ml/kg), geleneksel tidal hacimlerle (11.8 ml/kg) tedaviye göre ölüm oranını %22 azaltmış ve hastaların ventilatörsüz gün sayıları daha uzun olmuştur (73).

2.2.6.Prone Pozisyon

Prone pozisyon akciğer boyunca transpulmoner basıncın ve hava dağılımının daha homojen olmasını sağlar, bu sayede pozisyonel rekrutmentin devamlılığı sağlanır. Bununla birlikte şant azalır, kardiyak kompresyonun azalması ve kalbin daha aşağı yer değiştirmesiyle hidrostatik ödemin azalması sağlanır. Daha iyi bir ventilasyon/perfüzyon ile daha verimli gaz değişimi sağlanır (67).

Prone pozisyon verilen hastalarda yapılan metaanaliz erken dönem mortalite (%33.4-38.3) ve uzun dönem mortalite (%42-%47.1) oranlarını iyileştirmiş ancak yoğun bakımda yatış süresini artırmıştır (1.13 gün- 3.26 gün) (79).

2.2.7.Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

ECMO ilk kez 1966 yılında Hill ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (80). ECMO ile venöz sistemden alınan, oksijen oranı artırılan ve karbondioksit düzeyleri azaltılan kan veno-arteryel ve veno-venöz sistem aracılığıyla vücuda geri verilir. ECMO nun 3 başlıkta faydaları sıralanır. PaO₂ düzeylerini yükselterek hipoksemiyi azaltır. CO₂ düzeyleri düşürülerek, tidal hacmin 6ml/kg'nın altına düşürülmesi sağlanır böylece 3 ml/kg hacimli ultra akciğer koruyucu stratejiler ARDS hastalarında uygulanabilir duruma gelmiştir. Başka bir faydası ise bir venoarteriyel şant, sağ kalp yetersizliği olan hastanın sağ ventrikül yükünü hafifletebilir (67).

2.2.8.Kortikosteroid

Kortikosteroidler hasta ARDS tedavisinden sonra ilk 3 ay içindeki herhangi bir sebebe bağlı ölümleri azaltmıştır. Uzun dönem mortalite üzerine yapılan çalışmalar ise az miktardadır ve bu çalışmalarda ölüm oranını azaltmadığı gösterilmiştir (81,82).

Mekanik ventilasyon süresini azaltmış, yoğun bakımda kalış süresini kısaltmış, oksijenasyonda iyileşme sağlamıştır ancak bu kıstaslardaki farklılık anlamlılık göstermemiştir (83,84).

2.2.9.Sürfaktan

Sürfaktan, kullanılan hastalarda oksijenasyonu ve akciğer kompliyansını artırmış; mekanik ventilasyon süresini kısaltmıştır ancak mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilememiştir (81,85). Bazı çalışmalarda ise ventilasyon süresi üzerinde etkisi gösterilememiştir (86).

Sürfaktanın oksijenasyonu artırıcı etkisi ventile olmayan alveollerin rekrüitment yapılan hastalarda alveolar stabilizasyonu sağlaması ve ekspirasyon sonu kollapsı önlemesi yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir, sürfaktanın akciğer koruyucu ventilasyon ile etkisinin arttığı düşünülmektedir (85,87).

2.2.10.Statinler

Statinlerin kullanılması erken dönem ölümleri anlamlı olmayan düzeyde düşürmüş, mekanik ventilasyon süresini kısaltmış, 28 güne kadar olan mekanik ventilasyonsuz geçen süreyi uzatmıştır (81).

2.2.11.Sıvı Dengesi

Pulmoner ödem genellikle alveolokapiller permeabilitenin bozulduğunu gösterse de pulmoner sıvı solunum işinde bir artıştan sorumlu olan pulmoner kompliyansa erken azalmayı tetikler. Alveolar ödem intrapulmoner şant ile hipoksemiye yol açar. Alveolar sıvı mekanik ventilasyon ile akciğeri ventilasyon düzeyinde heterojen hale getirir ve sürfaktanın yapısını bozar ve alveolokapiller yapının bozulmasını kolaylaştırır. Ödemin oluşturduğu hipoksemiye ve aynı zamanda tetiklediği pulmoner vasküler kompresyona bağlı pulmoner hipertansiyon gelişebilir (88).

Pozitif sıvı dengesi ARDS de yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (89) ancak ARDS nin erken fazındaki hipovolemi, septik durumdan kaynaklanırsa bu durumda sıvı dengesi hemodinamik optimizasyon için erken ve uyarlanmış sıvı

yüklenmesi gerçekleştirilebilir (90). Bu dönemdeki sıvı kısıtlaması hemodinamik bozukluğun şiddetini artırabilir ve ilişkili organ bozukluklarına neden olabilir (88,91).

Sıvı kısıtlaması ile pulmoner kapiller basıncın sınırlandırılması ve ödem drenajının kolaylaştırılması akciğer ödem miktarını sınırlayabilmesi veya ortadan kaldırılmasını kolaylaştırabilmesi açısından faydalı etkilerinin gözlemlendiği düşünülmektedir. Sıvı kısıtlaması morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır (88,92,93).

2.2.12.Sedasyon

Sedasyon ve analjezi, ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyon toleransını artırdığı ve oksijen tüketimini azalttığı için faydalıdır. Yoğun bakım ünitesinde morfin uygulaması, dinlenme sırasında enerji sarfiyatını ve günlük toplam enerji kullanımını sırasıyla yüzde 6,0 ve yüzde 8,6 oranında azaltmıştır. Enerji kullanımının azalması ile karbondioksit üretimi de azalmıştır (94).

Yetersiz analjezi, yetersiz uykuya neden olabilir; bitkinliğe, oryantasyon bozukluğuna ve ajitasyona yol açabilir. Geçmeyen ağrı, taşikardi, artmış miyokardiyal oksijen tüketimi, pıhtılaşmada artış, immünosupresyon ve kalıcı katabolizma ile karakterize bir yanıtı neden olabilir (95,96). Analjezikler ve sakinleştiricilerin birlikte kullanımı, kritik hastalarda stres yanıtını iyileştirebilir (97,98). Uzun sürelerle ve yüksek doz sedasyon uygulamalarının kas zayıflamasına ve hareketsizliğe bağlı trombozise yatkınlığı artırdığı göz ardı edilmemelidir (96).

2.2.13.Kas Gevşeticiler

ARDS hastalarında nöromüsküler blokajın en yaygın kullanım endikasyonu, yüksek hızlarda veya sık döngü sürelerinde yüksek hava yolu basınçları nedeniyle hastayı mekanik olarak ventile edememektir. Böyle bir durum barotravmaya neden olabilir ve pulmoner gaz değişimini kötüleştirebilir (99).

Kas gevşeticiler oksijenasyonu ve mekanik ventilasyona karşı solunum mekaniğini iyileştirir, göğüs duvarı kompliyansını artırır. Yapılan bir çalışmada 48 saat nöromusküler bloker (NMB) ve sedasyon uygulanan hasta grubunda sadece sedasyon uygulanan gruba göre 5 gün boyunca daha yüksek oksijenasyon oranı izlenmiştir. Tepe, PEEP ve plato basınçları NMB uygulanan grupta daha düşük

seyretmiştir (99) ancak diğer taraftan nöromusküler blokör kullanımı uzun süreli kas güçsüzlüklerine neden olabilir (100).

2.2.14.Gıda Desteği

ARDS hastaları katabolik durum sergilerler ve beslenme desteği almaları gerekir (101). Beslenme desteği sağlanırken eğer kontraendike bir durum yoksa enteral yolun kullanılması önerilir, intravasküler enfeksiyon ihtimali azaltılır; mide ve barsak mukozası korunurken bakteri translokasyon ihtimali de azaltılmış olur, gastrointestinal kanama ihtimali azalır. Beslenme sırasında aşırı beslenme fayda sağlamayacağı gibi, yüksek karbonhidratlı beslenme yüksek karbondioksit üretimine neden olacağı için önerilmez. Hastaların beslenmeleri sırasında yarı oturur pozisyonda olması gastrik aspirasyon ve nazokomiyal enfeksiyon riskini de azaltır (102).

2.2.15.AARDS Hastalarında Uygulanan Yeni Tedaviler

İnhale nitrik oksit, beta agonist, aerosolize prostasiklin, kısmi sıvı ventilasyon (geleneksel ventilatörlerin kullandığı gaz yerine perflorokarbon adlı bir sıvı ile ventilasyon) uygulamalarının mortalite üzerine etkisi gösterilemediği ve morbiditeyi azaltamadıkları için ARDS de kullanımı önerilmemektedir (81,103-105).

2.3. ANTİOKSİDAN VE OKSİDANLAR

Serbest radikaller, atom veya molekülerin orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküllerdir (106). Eşleşmemiş elektronlar moleküle yüksek derecede reaktivite kazandırır ve reaktif oksijen molekülleri metabolizmada üretilen en önemli radikallerdir (107).

“Reaktif Oksijen Türleri” (ROS) ve “Reaktif Nitrojen Türleri” (RNS); gama ışınları, X, ultraviyole(UV) ışınları ile üretilirler. Genellikle metal katalizli reaksiyonlarla oluşurlar, atmosferde kirletici olarak bulunurlar, inflamasyon esnasında nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilirler, mitokondride elektron taşıma sistemi ve diğer reaksiyonlarda yan ürün olarak üretilirler (108).

ROS biyolojik sistemlere yararlı ve zararlı etkilerde bulunabilir. Düşük konsantrasyonlarda bakterisidal amaçla enfeksiyöz ajanlara karşı üretilir, organizmada uyarılara karşı mitojenik yanıtı neden olabilir. Yüksek konsantrasyonlarda ise DNA, lipidler, proteinler, karbonhidratların yapılarını bozarak hücre hasarına ana bozunma

yapısını teşkil ederler (109). Vücudumuzdaki reaktif oksijen türlerini endojen mekanizmalarla yok etmek yeterli olmadığı için eksojen antioksidan maddelere ihtiyaç duymaktadır ancak tüm çabalara rağmen reaktif oksijenler yeterli düzeyde temizlenememekte ve birikerek oluşturduğu hasara bağlı olarak arterioskleroz, nörodejenaratif hastalıklar, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kanser gibi durumlara yol açabilmektedir (110).

Oksijenin önemli bir kısmı (%2) süperoksit radikaline ve onun reaktif radikallerine dönüştürülür. Süperoksit radikali moleküler oksijene 1 elektron eklenmesiyle oluşur. Bu olaya NAD(P)H oksidaz, ksantiz oksidaz ve mitokondri elektron taşıma sistemleri aracılık eder. Vücudumuzda ana süperoksit anyonu üreten organ mitokondridir. Normalde elektronlar oksijeni suya indirgenler ancak bir kısmı sistemden sızarak süperoksit anyonu oluşumuna neden olur (111).

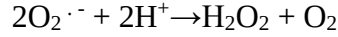
Reaktif molekülleri tersine döndürmek için mitokondri zarlarının her iki tarafında Glutasyon (GSH), Süperoksit dismutaz (SOD) ve Glutasyon peroksidaz (GPX) gibi antioksidan enzimler yerleşmiştir. Bu enzimlere bağlı bozulmamış bir mitokondri çevresinde radikaller çok yüksek düzeyde bulunmaz (112). Mitokondriden üretilen süperoksit ve dismütasyonla üretilen hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali mitokondri çevresinde hücreler arası alandan daha fazla konsantrasyonda bulunur ve bu radikaller nükleer genetik materyalden daha fazla mitokondriyal DNA(mtDNA), mtRNA ve proteinlerinin hasarlanmasına neden olur. Hasarlanan bu moleküller nükleazlar ve proteazlar tarafından parçalanır. Yüksek düzeyde radikallere maruz kalmaya bağlı oksidatif toksik hasar yaşlanmaya önemli oranda katkıda bulunur ve “Serbest Radikal Yaşlanma Teorisi”nin temelini oluşturur (113).

Serbest radikal yaşlanma teorisi, oksidanların hücre ve metabolizma yaşlanmasında önemli bir faktör olduğunu belirtir. Bazı araştırmacılar serbest radikal teorisiyle sadece dejeneratif yaşlanmanın mekanizmasını açıklamakla yetinmemiş, organizmanın yaşam süresinin değişkenliğini oksidanlar açısından açıklamaya çalışmıştır (114).

Mitokondri oksijen radikallerinin ana bölgesi olduğundan çevresinde bu radikalleri GSH, SOD ve glutasyon peroksidaz ile indirgeyerek minimize etmeye çalışılır. Mitokondri iç zarlarının her iki tarafında oluşan süperoksit radikalleri, öncelikle

hidrojen peroksite ve daha sonra Cu, Zn-SOD (SOD1, zarlar arası boşlukta lokalize) ve Mn-SOD (matrikste lokalize olan SOD2) ile suya indirgenir (115).

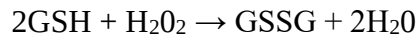
Mitokondride oksidatif metabolizma ile oksijenin büyük bölümünü suya indirger ancak %3-5 civarındaki oksijenin bir elektronunu indirgeyerek süperoksit anyonu oluşturur, mitokondrideki süperoksit dismutazlar yoluyla süperoksit, hidrojen peroksite dönüştürülür (116).



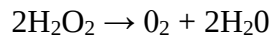
Hidrojen peroksit, süperoksite göre daha kararlı ve daha zayıf bir oksitleyicidir ancak hücre zarları boyunca daha hızlı yayılabilir ve Fe^{2+} veya Cu^{2+} varlığında Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikallerine dönüştürülür (116). Hidroksil radikali reaktif oksijen moleküllerinin en reaktif olanıdır ve lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve DNA ya zarar verebilir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden 1 elektron alarak lipid peroksidasyonuna neden olabilir (111).



Hidrojen peroksit, sitozol ve mitokondride bulunan glutatyon peroksidaz vasıtasıyla glutatyonun(GSH) oksitlenmesiyle yok edilir.



Peroksizomlarda bulunan katalaz yoluyla da hidrojen peroksit, oksijene katalize edilir (116).



Süperoksit radikalinin üretim yeri genel itibariyle mitokondridir ancak ksantin oksidaz ile de oluşabilmektedir. Ksantin oksidaz (XO) oksijensiz radikal oluşumunun önemli bir kaynağıdır. Ksantin oksidaz, molibden demir kükürt flavin hidroksilazlar olarak bilinen bir enzim grubunun üyesidir. XO pürinlerin hidroksilasyonunu aktive eder özellikle hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside dönüşümünü katalize eder. Her dönüşüm esnasında moleküler oksijen indirgenir, birinci reaksiyonda süperoksit anyonu ve ikinci reaksiyonda ise hidrojen peroksit oluşur (117).

Reaktif oksijenin bir kaynağı da dokuya invaze olan fagositik nötrofil olan nötrofil, monosit, makrofaj ve eozinofillerdir. Oluşan reaktif oksijen radikalleri hem

direk hücresel bozunmaya neden olabileceği gibi hem de proteaz/antiproteaz dengesini bozarak hücrelere dolaylı yoldan zarar verebilir (118).

Mikrozom ve peroksizomlarda ROS üretiminin önemli merkezlerindendir. Hiperoksi bölgelerinde oluşan oksijen radikallerinin %80 inden mikrozomlar sorumludur (115).

Karaciğer kupffer hücrelerinin oksidan mekanizmalarla uyarılması ile Nuclear Factor kappa B(NF-KB) ve protein kinaz C (PKC) nin yüksek düzeyde üretilmesine ve bu aktivatörlerin karaciğer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve mitojenlerin üretimiyle hepatotoksikolojik ve hepatokarsinogenik reaksiyonlara yol açtığı düşünülmektedir (119,120).

ROS ilaçların ve endüstriyel kimyasalların metabolizmasında; katyon radikalleri oluşturmak için tek elektronlu peroksidaz oksidasyonları ile, serbest radikal ürünlere sitokrom P450 metabolizmasıyla, ROS jeneratörü CYP2E1'in stabilizasyonu ile ve diğer sitokrom P450 enzimlerinin boşa döngüsüyle üretilir (121).

ROS üretimi doku oksijen tüketimi ile korelasyon gösterir ve ROS üretimi küçük kemirgenlerde daha yüksektir. Biyolojik sistemler ROS detoksifasyonu için mekanizmalara sahiptir ve çoğunlukla dokulardaki glutatyon düzeyine bağlıdır. Küçük kemirgenler ve özellikle fareler yüksek ROS a maruz kaldığında doku glutatyonu tükenirken daha büyük organizmalar karsinogenik epoksitlerin antioksidasyonu için su epoksit hidrolaz kullanırlar. Bunu sonucu olarak fareler ve sıçanlar, insanlara göre daha büyük organizmalara göre daha fazla kanser ve daha kısa yaşam süresi sergilerler (122).

Reaktif oksijen radikalleri bir dizi eksojen mekanizma ile tetiklenebilir. Genotoksik ve genotoksik olmayan ksenobiyotikler, karsinogenler dahil çevresel ajanlar (CCl₄, nikel, krom, radyasyon, fenobarbital, kinonlar) hücrelerde doğrudan reaktif oksijen türlerini oluşturabilir veya dolaylı olarak indüklenmesine neden olabilir (123).

ROS üretiminin önemli bir organı ise sitokrom P450 dir. Sitokrom P450 nin boş çevrimi ile fazla miktarda ROS üretilir. P450 nin boş çevrimi, sitokrom P450E1(CYP2E1) ile oksitlenmesi zor gerçekleşen maddelerin (etanol gibi) oksijenlenmesi yoluyla gerçekleşir. CYP2E1 enzim aktivitesi artırılmasıyla (enzim

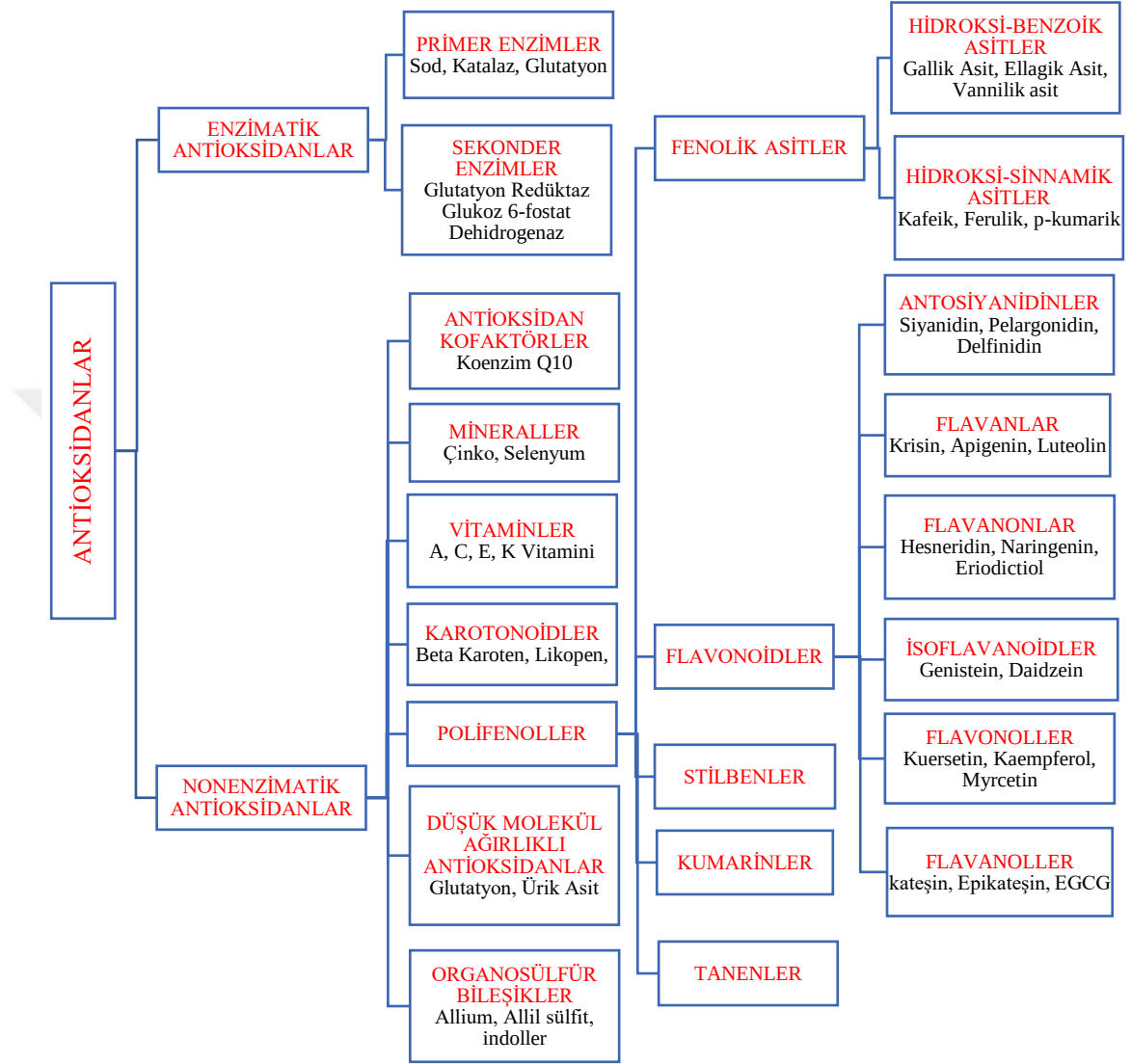
indüksiyonu yerine enzimin substrat kaynaklı stabilizasyonu ile) ROS üretimi patlamasıyla doku nekrozu, mutasyonlar, malignite, organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilen bir duruma yol açar. Çok sayıda kimyasalın (örneğin, etanol, aseton, halotan ve diğer birçok küçük halojenli kimyasallar) CYP2E1 aktivitesini artırarak ROS oluşumu ile küçük kemirgenlerde toksisite ve kanserojeniteye neden olduğu bilinmektedir (122).

2.3.1. Antioksidanlar

Vücudumuzun oksidantlara karşı etkisini dengelemeye çalışan enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla savunma mekanizmaları bulunmaktadır.



Tablo 9 : Antioksidan Etkili Bileşikler – Liu ve ark.(124)’ndan



2.3.2.Enzimatik Antioksidanlar

Akciğerlerimiz yüksek düzeyde oksijen radikallerine maruz kalan bir organizmadır. Oksijen radikal kaynakları öncelikle sigara gibi havayı kirleticiler ve akciğer enflamasyonu sırasında NADPH oksidaz, miyeloperoksidaz, eozinofil peroksidaz ve nitrik oksit sentazların aktivasyonu ile yüksek düzeyde oksidan

radikalleri üretilir. İnsan akciğerinin oksidanlara karşı savunma mekanizmaları çeşitlenmiştir, bunlar arasında metal bağlayıcı proteinler, mukus bileşenleri ve küçük molekül ağırlıklı antioksidanlar, vitaminler ve indüklenme ve koşullara bağlı olarak aktif olan çeşitli enzimatik antioksidanlar bulunmaktadır. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve parankimal akciğer bozuklukları gibi inflamatuvar durumlarda akciğerdeki oksidan-antioksidan dengesinde ciddi bozukluklar görülür ve oksidan hasarların artmasına neden olur (7).

Akciğerlerin ana antioksidan enzimleri SOD, katalaz ve GSH-Px dir ancak bunlarla birlikte hem-oksijenaz 1, tioredoksinler, peroksiredoksinler, glutaredoksinler de antioksidan savunmada önemli rol oynarlar (111).

Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit radikali her hücre tarafından en çok üretilen radikal olduğundan, SOD tarafından dismutasyonu her bir hücre için birincil öneme sahiptir. Memelilerde SOD un 3 formu mevcuttur (111,125).

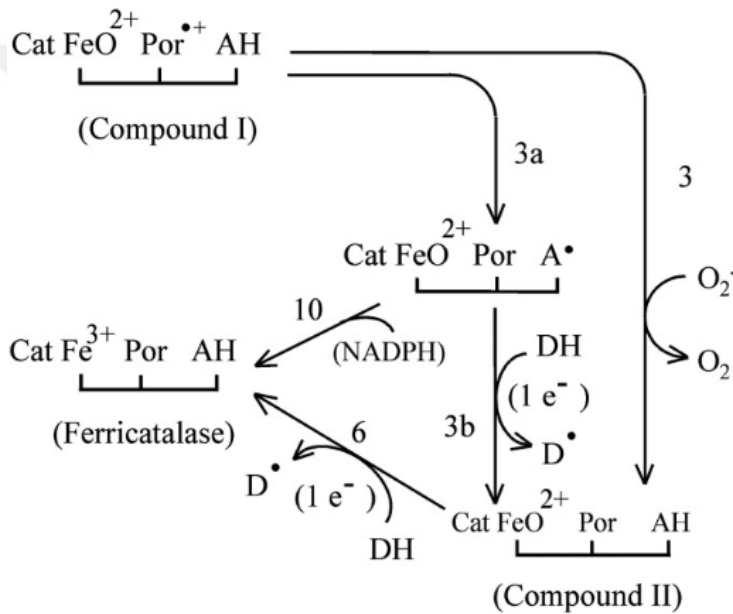
SOD1 (CuZn-SOD) memeli sitoplazmalarında, nükleer bölümlerde ve lizozolarda bulunmuştur. SOD1 insan bronşiyal ve alveolar epitelinde eksprese edilir (126).

SOD2 (Mn-SOD) kofaktör olarak manganez içerir, alveolar makrofajlarda ve havayolu epitel hücrelerinde eksprese edilir, aerobik hücrelerin mitokondrisinde bulunur. SOD2'nin hücresel farklılaşma ve tümör oluşumunu teşvik eden mekanizmalara ve hiperoksinin neden olduğu pulmoner toksisiteye karşı korumada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (125). SOD2 bozukluğunun nörodejenerasyon, kardiyak bozukluklar ve erken yaşlanmaya neden olduğu gösterilmiştir. İnterlökin 1 (IL-1), IL-4, IL-6, TNF- α gibi sitokinler ve IFN-y, farklı doku ve hücre tiplerinde SOD2'nin güçlü aktivatörleridir (126).

SOD3 (EC-SOD), son tanımlanan SOD'dur, bakır ve çinko içeren bir tetramer olarak bulunur. Heparine yüksek afinite gösterir ve ilk olarak insan plazması, lenf, asit ve beyin omurilik sıvılarında tespit edilmiştir (125). EC-SOD en fazla insan alveolar makrofajlarında oluşur (126). EC-SOD ekspresyonu ve salgılanması histamin, vazopressin, oksitosin, endotelin-1, anjiyotensin II, serotonin, heparin ve heparan

sülfat tarafından artırılırken, platelet-fibroblast-epidermal growth faktör uyarıları ile EC-SOD ekspresyon ve salgılanması azalmıştır (127).

SOD ve oksidazlar tarafından üretilen H_2O_2 , katalaz ve GSH-Px yardımıyla suya indirgenir. H_2O_2 'nin suya indirgenmesi, katalaz- ferikatalaz ve compound 1-2 konformasyonu arasındaki dönüşüm yoluyla gerçekleştirilir. Katalaz ayrıca suya indirgendiği için H_2O_2 tarafından enzimin oksidatif inaktivasyonunu (compound 2'nin oluşumu) önlemek için indirgeyici bir eşdeğer olarak NADPH'yi bağlar. NADPH, hem compound 2 oluşum hızını azaltır hem de compound 2 nin compound 1 e bozulma hızını artırır (2,111).

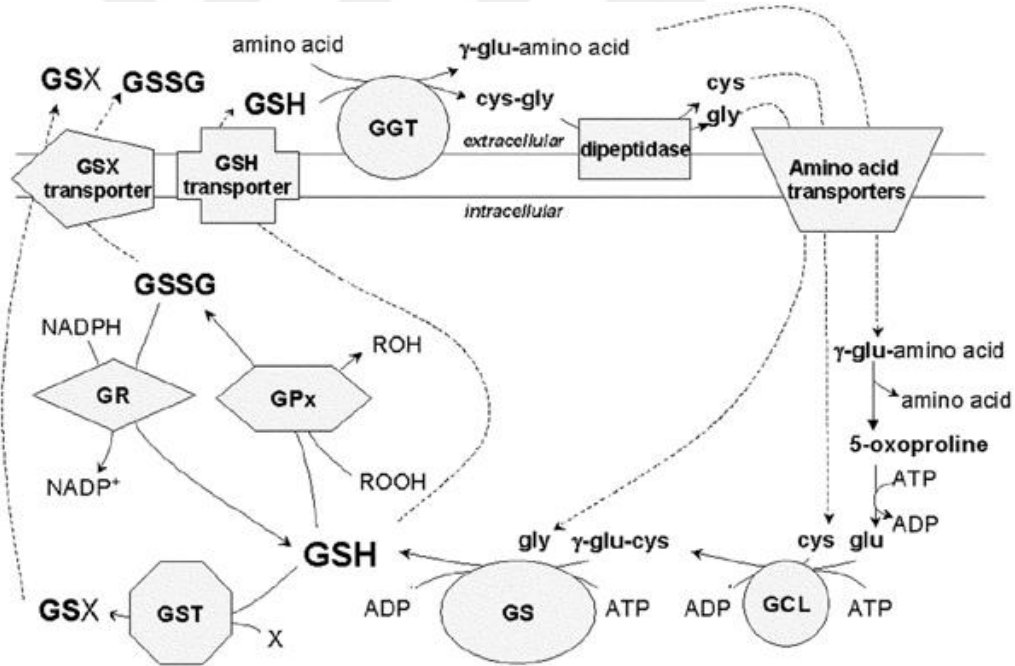


Şekil 1 : Compound Dönüşümü – Kirkman ve ark.(2)’ndan

H_2O_2 ve lipid peroksitlerin indirgenmesine aracılık eden redoks döngüsündeki enzimlerden birisi de GSH-Px dir. GSH-Px aktif siteler içinde bulunur ve selenosistein içerir. Glutasyon peroksidazlar, H_2O_2 ve lipid peroksitlerin indirgenmesi için GSH gibi küçük molekül ağırlıklı thiol kullanır (19) . Glutasyon peroksidaz ailesi 4 farklı genle kodlanan 4 farklı enzim içerir. GSH-Px-1 (eGPx) canlıda her yerde bulunabilir. H_2O_2 ve yağ asidi peroksitlerini azaltır. Akciğer hücreleri tarafından hem sentez hem de sekrete edilebilir. Esterleşmiş lipidler ise, farklı düşük moleküler ağırlıklı tiyol kullanabilen zara bağlı GSH-Px-4 (fosfolipid hidroperoksit GSH-Px) tarafından indirgenir. GSH-Px-2 (gastrointestinal GSH-Px), diyet peroksitlerini azaltmaya hizmet ettiği gastrointestinal epitelinde bulunur. GSH-Px-3 (hücre dışı GSH-Px) nin

memelilerde en önemli hücre dışı antioksidan enzimlerden biri olduğuna inanılmaktadır (111,128).

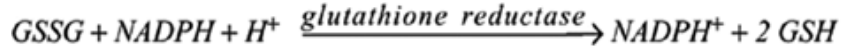
H₂O₂'nin bertaraf edilmesi tioredoksinler (TRX1 ve TRX2), tioredoksin redüktaz (TRR), tioredoksin peroksidaz (PRX) ve glutaredoksin gibi tiyol içeren enzimlerle de yakından ilişkilidir (129). Normal bronşiyol-alveolar epitel ve alveolar makrofajlarda birkaç Prx'in nispeten yüksek ekspresyonu, yüksek oksidan maruziyet durumlarında H₂O₂ nin katalazın yıkım seviyesini aşmasına rağmen hücrelerde birikmemesi, bu proteinlerin insan akciğer dokusunda SOD ve katalazdan sonra önemli bir savunma sistemi oluşturduğunu düşündürür. Akciğer nötrofillerinin akciğer makrofajlarından kısa ömürlü oluşları da daha düşük PRX içermelerinden kaynaklanabilir (126). PRX V nin peroksinitrit redüktaz olarak işlev gördüğü gösterilmiş ve peroksinitrit oksidasyonlarına karşı koruma sağladığı gözlenmiştir (130).



Şekil 2: Glutatyon Etkileşimleri – Dickinson ve ark.(1)'ndan

Antioksidanlar ortak bir indirgeyici olarak NADPH a ihtiyaç duyarlar. NADPH katalazı aktif tutar, TRX ve GSH redüktaz enzimleri tarafından kofaktör olarak kullanılır. GSH okside olduğunda glutatyon disülfid(GSSG) ye dönüşür ve

indirgenmesi için NADPH ihtiyaç duyarlar ve aracılık eden enzim glutatyon redüktazdır (1)



Glutatyonun %1 i hücrede GSSG halinde bulunur, stres anında hücrede artan GSSG kısa sürede glutatyon redüktaz aracılığıyla NADPH sayesinde indirgenir çünkü glutatyon redüktaz nispeten hızlıdır. Hücreiçi NADPH seviyeleri ise pentoz fosfat şanti sayesinde sağlanır (1).

Başka bir antioksidan enzim grubu olan glutatyon transferazlar (GST) detoksifikasyon ve redoks reaksiyonlarında rol alırlar. GST'ler iki ana aileye bölünmüştür: MAPEG'ler (mikrozomal zarla ilişkili proteinler) ve sitozolik çözünür enzimler. Sitozolik GST'ler ayrıca memelilerde Alpha, Mu, Pi, Theta, Sigma, Omega, Zeta ve Kappa olarak adlandırılan sekiz sınıfa ayrılmıştır (131).

2.3.3.Nonenzimatik Antioksidanlar

Non-enzimatik antioksidanlar vitamin C ve E, β -karoten, ürik asit, GSH gibi düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir (111).

Antioksidan enzimler (SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz) etkilerini öncelikle hücre içinde oluştururlar. Koruyucu antioksidanlar (transferrin, laktoferrin, ferritin, haptoglobin, seruloplazmin) ise inflamasyon, hücre hasarı ve toksinlere maruziyet gibi durumlarda açığa çıkan zararlı serbest metal iyonlarını (demir ve bakır) tutarlar. Temizleyici veya zincirkıran antioksidanlar (tokoferol, karotenoidler, askorbat, urat) ise lipid veya suda çözünür maddelerdir. Serbest radikallerle canlı doku ve enzimlerden önce reaksiyona girerek zararsız son ürünlere dönüştürürler (132).

C Vitamini (Askorbik Asit)

Askorbik asit serbest radikallerin temizlenmesi sırasında serumda ve çeşitli dokuların mitokondriyal fraksiyonlarında dehidroaskorbik aside(DHA) dönüştürülür. Aynı zamanda prolin hidroksilaz ile etkileşime bağlı olarak kollajenin biyosentezinde ve translasyon sonrası modifikasyonunda bir yardımcı faktördür ve serbest radikal süpürücüdür, bağışıklık fonksiyonunu, trombosit aktivasyonunu, prostaglandin sentezini ve poliol yolunu etkilediği gösterilmiştir (133)

Glycyrrhiza Glabra L (Meyan)

Glycyrrhiza Glabra L akdeniz ve ortadoğu kökenlidir ve M.Ö 5. yüzyıldan beri tıbbi olarak kullanılmaktadır ve MS 16. Yy dan bu yana avrupada kültürü yapılmaktadır. O günden bu yana sıkça reçete edilen bitkilerdendir. Bazı kaynaklarda otların büyük babası olarak anılır. Ilıman iklimli bölgelerde 100-200 cm yükseklikte olabilir. Dünyada en fazla üretilen ülkeler; İspanya, İran, Irak, Türkiye, Rusya ve Çindir. Glycyrrhiza Glabra kökleri ortalama 3-4 yıllık bitkilerin köklerinin sonbaharda toplanması ile elde edilir. Kökler kurutulur, kullanımı ya sıcak su ekstraktlarıyla ya da ekstraktlardan suyun buharlaştırılması ile elde edilen özütün kullanılmasıyla gerçekleştirilir (134-136).

Glycyrrhiza glabra kökü alkaloidler, glikozitler, karbonhidratlar, nişastalar, proteinler, lipitler, pektin, müsilaj, fenolik bileşikler, flavonoidler, saponinler, tanenler, steroller ve steroidleri ihtiva etmektedir. Etkili bileşikler triterpenoid saponinler (glisirizin, glisirizik asit), diğer triterpenler (liquiritik asit, glycyrrhetol vb), fenolik bileşik (gallik asit ve kersetin), flavonoid ve kalkon (likiritin, likiritigenin ve isolikiritin), isoflavon (glabridin, glabren) ve az miktarda yağ ve uçucu bileşikler içerir (137).

Glycyrrhiza Glabra doğu ve batı kültüründe geleneksel olarak kullanılan bitkilerdendir. Geleneksel olarak peptik ülser, astım, farenjit, sıtma, karın ağrısı ve enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Geleneksel kullanımdaki özellikleri sakinleştirici, ekspektoran, balgam söktürücü, antitusif ve laksatif etkilidir.. Glycyrrhizin, sakkarozdan 50 kat daha tatlıdır, diğer yiyeceklerdeki acı maddelerin tadını maskeleyerek için de sıkça karışımına başvurulur, şekerlerle sinerjistik etkilere sahiptir. Tatlı tadı asidik ortamda kaybolur (136). Meyan kökü şekerleri, sakızları, tütün ürünleri ve içecekleri tatlandırmak içinde kullanılır. Meyanın sahip olduğu steroidal saponinlerin yüzey aktif madde özelliği sayesinde karotenler ve antraknon glikozitler gibi zayıf emilen bileşiklerin emilimini de kolaylaştırabilir (138). Glycyrrhiza Glabra da bulunan fitoöstrojenler postmenopozal rahatsızlıklara iyi gelebileceği iddia edilmiş ancak yeterli kanıt gösterilememiştir (139,140).

Glisirizin oral kullanımlarda genel itibariyle karaciğerde metabolize edilir, safra yoluyla vücuttan atılır. Glycyrrhiza glabra ekstraktı yerine glisirizin tek başına uygulandığında daha iyi emilim sağlanır (134). Karaciğer, böbrek bozukluğu ve

kortizol metabolizma bozukluğu dışındaki kişilerde kısa ve düşük doz kullanılması güvenlidir ancak gebelerde abortif, östrojenik ve steroid özellikleri uterusu stimülasyona sebep olarak erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı doğuma neden olabileceği için kullanılması önerilmez (141,142).

Avrupa Gıda Bilim Komitesi, günlük ortalama glisirizin alımının 10 mg'ı geçmemesini tavsiye etmektedir (143). Glycyrrhiza Glabra L ve etken maddesi olan glisirizinin yüksek doz alınması veya uzun süreli kullanımları aktif glukokortikoidi (kortizol) aktif olmayan kortizona dönüştüren 11- β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2'yi (11- β -HSD2) inhibe eder. Glycyrrhiza glabranın hidrokortizon metabolizmasını 11 beta-HSD tarafından inhibisyonu ile antiinflamatuvar etkili olduğu da öne sürülmüştür (144). Kanda oranı artan kortizolün mineralokortikoid reseptörlerini uyarması ile mineralokortikoid aktivite artışına bağlı psödohiperaldosteronizm oluşur, sodyum ve su tutulumu, potasyum atılımı gerçekleşir (145,146).

Glycyrrhiza glabranın antiinflamatuvar özellikleri proinflamatuvar sitokinlerin (IL-10, IL-8) azaltılması, membran atak kompleksinin (MAC) oluşturduğu sitolitik aktiviteyi baskılaması, nötrofiller tarafından ROS serbest bırakılması üzerindeki inhibitör etkisi, tüm inflamasyon sürecini de içeren siklooksijenaz ve lipoksijenaz yollarının yanı sıra nitrik oksit üretiminin de inhibisyonunu içerir (8-13).

Glycyrrhiza glabra kökünden elde edilen çeşitli kalkon ve flavonoidlerin (hispaglabridin B, izoliquiritigenin) antioksidan etkileri gösterilmiştir (14). Oksitlenmiş LDL arter duvarındaki hücreler için sitotoksiktir, inflamatuvar ve trombotik süreçleri uyarır. Meyan, reaktif oksijen/azot moleküllerinin üretimini azaltarak, LDL ile ilişkili antioksidanları koruyarak LDL lipid peroksidasyonunu azaltabilir ayrıca hücrel oksijenazları inhibe ederek makrofajların oksidatif stresini azaltabilir (147,148). Glycyrrhiza glabra ile artan HDL ile ilişkili paraoksonaz 1 (PON1) aktivitesi ve makrofaj PON2 aktivasyonu, antioksidan etki mekanizmalarından birisidir (149). Glisirizinin ana bileşenlerinden Beta-glisiretinik asit klasik kompleman yolunu inhibe ederek immünmodülatör etki de gösterir (150).

Antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri dışında anti-kanser (prostat ca), antimikrobiyal, antispazmodik, antiülser, antiviral, kortizol benzeri, sitokrom p450 enzim aktivitelerini artırıcı, vücut yağı-glikoz düzeyini düzenleyici etkileri de bulunmaktadır (151).

MALONDİALDEHİT

Malondialdehit (MDA) ve malonaldehit, insan trombosit tromboksan sentetazının prostaglandinler üzerindeki etkisi ve poliamin oksidaz ile amin oksidazın spermin üzerindeki etkisiyle çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) lipid peroksidasyonu sırasında oluşabilir. MDA karaciğerde malonik asit semialdehide metabolize edilir. Bu molekül kararsızdır ve kendiliğinden asetaldehite ayrışır daha sonra aldehit dehidrogenaz tarafından asetata, son ürün olarak ise karbondioksit ve suya dönüştürülür (152).

Reaktif oksijen radikallerinin ömürleri çok kısadır, bu sebeple onları tespit etmek ve ölçmek kolay değildir. Bununla birlikte MDA gibi lipid peroksidasyonunun nihai ürünü ile ROS ilişkili doku yıkımı tayin edilebilir (152).

MDA doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu sırasında oluşabilir. Doku yıkımının göstergelerinden biridir ve ROS gibi ortamdan hızla uzaklaştırılmadığı için önemlidir. Lipit peroksidasyonu ARDS nin sebeplerinden biridir ve MDA, peroksidasyon seviyesini değerlendirmek açısından önemlidir (153). MDA sadece lipit peroksidasyon ürünü olmayıp aynı zamanda toksik bir üründür. MDA; DNA ve proteinler gibi moleküllerle reaksiyona girme yeteneği sayesinde insan vücudunun çeşitli fizyolojik mekanizmalarını bozar, mutajenik ve aterojenik etki gösterir. MDA çeşitli hastalıklar ve kanserlerde (mide ca, rahim ağzı kanseri, meme ca, diyabet, preeklampsi) yüksek bulunmuştur. MDA, oksidatif stresin yüksek olduğu zamanlarda ve kronik hastalık durumlarında lipit peroksidasyonuna bağlı yüksek gözlenir (154).

MDA'yı belirlemeye yönelik çoğu tahlil, tiyobarbitürik asit (TBA) ile türevlendirilmesi temeline dayanarak geliştirilmiştir. Bu iki molekülün birleşmesi, bir spektrofotometre ile kolayca değerlendirilebilen yüksek soğurulmaya yol açar. MDA'yı saptamak için ilk ve halen en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, asidik koşullarda 95 °C'de bir kan lipid ve protein çöktisi üzerindeki TBA reaksiyonunu taşıyan yöntemdir. Bu yöntemeye dayalı olarak, sonuçlar genellikle MDA yerine “TBA ile reaksiyona giren maddeler” (TBARS) olarak adlandırılır (154).

TOTAL OKSİDAN DÜZEYİ (TOS)

Vücutta antioksidan-oksidan dengesi pro-oksidanlar ve oksidanlar lehine bozulduğunda, lökositler tarafından inflamatuvar mediatörler ve serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. İnflamatuvar mediatörler ve serbest radikaller hücre membranlarında lipid peroksidasyonu ile hücre hasarı oluşturarak hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Serum TOS değerleri genel olarak hidrojen peroksit, lipid hidroperoksitler ve peroksi nitritler gibi ROS türevlerinin toplamından meydana gelmektedir (155).

TOTAL ANTİOKSİDAN DÜZEYİ (TAS)

Total antioksidan kapasitenin çoğu plazmadaki antioksidan moleküllerden kaynaklanmaktadır. Plazmadaki antioksidan moleküller bilirubin, transferin, seruloplazmin, tiyol grubu bileşikler, ürik asit, E vitamini, C vitamini, proteinler ve serbest radikal tutan küçük moleküllerden oluşmaktadır. Albumin, ürik asit ve C vitamini insan kan plazmasındaki toplam antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Vücutta antioksidan moleküller bir etkileşim içinde bulunarak sinerjistik hareket ederler ve bir antioksidandaki azalma başka birindeki artış ile kompanse edilebilmektedir (155).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 02.11.2021 tarih 51879863-67 nolu kararı ile etik kurul onamı alındı. Çalışmamız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda 24 adet ortalama ağırlıkları 200-300 gram arası wistar türü dişi rat üzerinde yapıldı. Ratlar üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmada etik yönetmelikler ve tüm kurallar çerçevesinde işlemler yapıldı. Ratların seçimi çalışma sonuçlarımızın güvenilir olması adına aşağıda verdiğimiz parametreler dikkate alınarak gerçekleştirildi.

Hayvanlar;

1. Daha önce farklı bir çalışmada denek olarak kullanılmamış,
2. Çalışmamızdan önce herhangi bir ilaca maruz kalmamış,
3. Çalışma sırasında ve daha önce herhangi bir hastalık geçirmemiş olmasına
4. Sağlıklı olmalarına,
5. Ratların muhafaza ve beslenmelerinin standart şartlarda olmasına özen gösterildi.



Şekil 3: Çalışmamızda kullandığımız wistar türü dişi ratlar

Yaptığımız çalışmada insanlardaki Akut Respiratuar Distress Sendromuna yol açan mide içeriği aspirasyon modelinin ratlara uygun modellenmesini kullandık. Bunun için mide içeriği-asit aspirasyonunu taklit için ratların trakealarına HCl ve

aspirasyona sekonder bakteri süperenfeksiyonu taklit için gram (-) negatif bakteri dış katmanı olan LPS (lipopolisakkarit) uyguladık. 24 saat sonra ratların oksidasyon parametrelerini değerlendirmek amacıyla intrakardiyak kan aldık ve akciğer hasarlarını kıyaslamak amacıyla akciğer preparatlarını %10'luk formol içinde fikse ettik ve uygun süre sonunda incelemeye başladık.

Ratların oksidasyon parametreleri serum Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPX), Myeloperoksidaz (MPO), Malondialdehit (MDA), Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS) seviyeleri açısından incelendi.

LPS

Çalışmamızda kullandığımız E.coli LPS, Merck Life Science ürünlerinden Sigma--L8274-Lipopolysaccharide From E Coli Serotype O26:B6 ürünü Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği ile temin edildi.

SOD, GPX, MDA, MPO, TAS, TOS

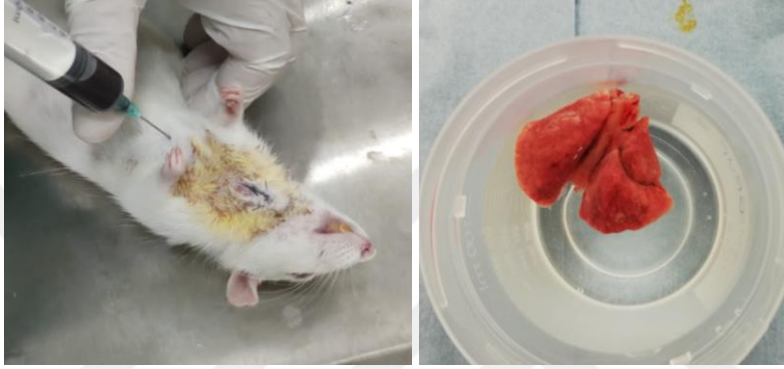
Rat SOD (Superoxide Dismutases) ELISA Kiti, Rat GPX (Glutathione Peroxidase) ELISA Kiti, Rat MDA (Malondialdehyde) ELISA Kiti Nepenthe (Türkiye) marka ve TAS, TOS ve MPO ELISA kitleri SUNREDBİO SRB Technology Company (Çin) marka ürünler kullanılmıştır. Elisa kitleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği ile temin edildi.

Ratların yaşam koşulları oda sıcaklığı (21-22°C), % 40-60 nisbi nem, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık olacak şekilde düzenlendi. Beslenmeleri standart pellet yem ve su ile yapıldı. İşlemden 6 saat öncesine kadar herhangi bir yem ve su kısıtlaması yapılmadı. Ratlar, her grupta 6' şar adet olmak üzere dört gruba rastgele ayrıldı.

Standart diyetle beslenen ratlar deneyden 6 saat önce aç bırakıldılar. Ratlara intraperitoneal (ip) 50 mg/kg ketamin uygulandı. Ratları hipotermi ve istenmeyen etkilerinden korumak için operasyon masası çalışma boyunca ısıtıcı bir lamba ile ısıtıldı.

Grup 1 (Kontrol Grubu): Rastgele seçilmiş 6 rat 14 gün boyunca normal diyet ve yaşam koşullarında yaşamlarını sürdürdü. Ratlar 15. gün 6 saat aç bırakıldıktan sonra intraperitoneal 50 mg/kg ketamin uygulayarak anestezi sağladık. Ratların

boyunları traş makinesi ile traş edilip batikonla temizlendi, bistüri ile cilt 1 cm uzunluğunda kesildi, trakeaları mosquito pensle görselleştirildi. İnsülin enjektörü ile trakeaları delindi. Ratların ciltleri sütüre edilerek kapatıldı, kapatıldıktan sonra batikonla pansuman yapıldı. Ratlar kafeslerine yerleştirildi, 24 saat sonra ip 50 mg/kg ketamin uygulayarak anestezi sağlandı. İntrakardiyak 5 cc kan alınarak biyokimya tüplerine koyuldu. Kanlar biyokimya labaratuvarında çalışıldı. Ratlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildiler. Göğüs kafesleri açılarak akciğerleri alındı. Akciğerler formol ile fikse edilerek patoloji labaratuvarında incelendi.

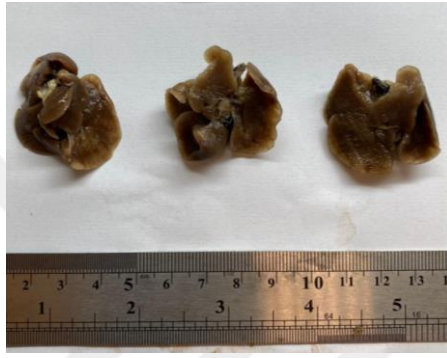


Şekil 4: İntrakardiyak kan alınması ve akciğer piyeslerinin formole konulması

Grup 2 (ARDS Grubu): Rastgele seçilmiş 6 rat 14 gün boyunca normal diyet ve yaşam koşullarında yaşamlarını sürdürdü. Ratlar 15. gün 6 saat aç bırakıldıktan sonra intraperitoneal 50mg/kg ketamin uygulayarak anestezi sağladık. Ratların boyunları traş makinesi ile traş edilip batikonla temizlendi, bistüri ile cilt 1 cm uzunluğunda kesildi, trakeaları mosquito pensle görselleştirildi. İnsülin enjektörü ile intratrakeal 0.1 N HCl (150 µl) ve intratrakeal E.coli LPS 10 µg/g, 150 µl) uygulandı. Ratların ciltleri sütüre edilerek kapatıldı, kapatıldıktan sonra batikonla pansuman yapıldı. Ratlar kafeslerine yerleştirildi, 24 saat sonra intraperitoneal 50mg/kg ketamin uygulanarak anestezi sağlandı. İntrakardiyak 5 cc kan alınarak biyokimya tüplerine koyuldu. Kanlar biyokimya labaratuvarında çalışıldı. Ratlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildiler. Göğüs kafesleri açılarak akciğerleri alındı. Akciğerler formol ile fikse edilerek patoloji labaratuvarında incelendi.



Şekil 5: Rat trakealarının görselleştirilmesi ve intratrakeal HCl-LPS verilmesi



Şekil 6: Fikse edilmiş akciğer piyesleri

Grup 3: Rastgele seçilmiş 6 rat 14 gün boyunca normal diyet ve yaşam koşullarında yaşamlarını sürdürürken ratlara gavaj yöntemiyle 100 mg/kg oranında %19 glisirizin içeren Glycyrrhiza glabra ekstraktı verildi. Ratlar 15. gün 6 saat aç bırakıldıktan sonra intraperitoneal 50mg/kg ketamin uygulayarak anestezi sağladık. Ratların boyunları traş makinesi ile traş edilip batikonla temizlendi, bistüri ile cilt 1 cm uzunluğunda kesildi, trakeaları mosquito pensle görselleştirildi. İnsülin enjektörü ile intratrakeal 0.1 N HCl (150 µl) ve intratrakeal E.coli LPS 10 µg/g, 150 µl) uygulandı. Ratların ciltleri sütüre edilerek kapatıldı, kapatıldıktan sonra batikonla pansuman yapıldı. Ratlar kafeslerine yerleştirildi, 24 saat sonra intraperitoneal 50mg/kg ketamin uygulanarak anestezi sağlandı. İntrakardiyak 5 cc kan alınarak biyokimya tüplerine koyuldu. Kanlar biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Ratlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildiler. Göğüs kafesleri açılarak akciğerleri alındı. Akciğerler formol ile fikse edilerek patoloji laboratuvarında incelendi.



Şekil 7: Grup 3 ve Grup 4 ratlara gavajla Glycyrrhiza glabra ekstraktı verilmesi

Grup 4: Rastgele seçilmiş 6 rat 14 gün boyunca normal diyet ve yaşam koşullarında yaşamlarını sürürürken ratlara gavaj yöntemiyle 200 mg/kg oranında %19 glysirizin içeren Glycyrrhiza glabra ekstraktı verildi. Ratlar 15. gün 6 saat aç bırakıldıktan sonra intraperitoneal 50mg/kg ketamin uygulayarak anestezi sağladık. Ratların boyunları traş makinesi ile traş edilip batikonla temizlendi, bistüri ile cilt 1 cm uzunluğunda kesildi, trakeaları mosquito pensle görselleştirildi. İnsülin enjektörü ile intratrakeal 0.1 N HCl (150 µl) ve intratrakeal E.coli LPS 10 µg/g, 150 µl) uygulandı. Ratların ciltleri suture edilerek kapatıldı, kapatıldıktan sonra batikonla pansuman yapıldı. Ratlar kafeslerine yerleştirildi, 24 saat sonra intraperitoneal 50mg/kg ketamin uygulanarak anestezi sağlandı. İntrakardiyak 5 cc kan alınarak biyokimya tüplerine koyuldu. Kanlar biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Ratlar servikal dislokasyonla sakrifiye edildiler. Göğüs kafesleri açılarak akciğerleri alındı. Akciğerler formol ile fikse edilerek patoloji laboratuvarında incelendi.

ELİSA KİTLERİNİN ÇALIŞILMASI

Kanlar 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi, elde edilen serumlar ependorf tüplere aktarıldı ve analiz yapılncaya kadar -20 °C’de saklandı. Ölçüm yapılacağı gün serumla çözündürüldü.

SOD, MDA ve GPX düzeyleri sandviç elisa yöntemiyle (NEPENTHE)^R rat Elisa kitleri kullanılarak analiz edildi. Absorbans ölçümü Mikroplak Organon teknika markalı elisa okuyucusuyla 450 nm’de gerçekleştirildi.

TAS, TOS ve MPO düzeyleri sandviç elisa yöntemiyle (SUNREDBİO)^R rat Elisa kitleri kullanılarak analiz edildi. Absorbans ölçümü Mikroplak Organon teknika markalı elisa okuyucusuyla 460 nm’de gerçekleştirildi.

3.1.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

İncelenen akciğer piyesleri, 48 saat %10 formaldehit solüsyonunda fiks edildi. Lober parankimi bronşial arborizasyon doğrultusunda gösterecek şekilde horizontal olarak örneklenerek doku takibine alındı. Doku takibi, tam kapalı sistem (Leica ASP300S) otomatik cihaz kullanılarak tamamlandı ve doku örnekleri parafine gömülerek, mikrotomda 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı (Leica RM2124). Doku örneklerinden hazırlanan kesitler lam üzerine alındıktan sonra deparafinize edilerek histokimyasal olarak Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyaları uygulandı. Boyanan örnekler ışık mikroskobu kullanılarak incelendi (Nikon Eclipse Ci-L).

Gruplandırmaya kör olan bağımsız bir patolog histopatolojik değerlendirmeyi aşağıdaki parametreler üzerinden Tablo 10 daki semikantitatif skorlama sistemine göre gerçekleştirildi.

- 1)Alveolo-kapiller konjesyon
- 2) Alveolar hemoraji
- 3) Alveolar fibrin birikimi ve hyalen membran oluşumu
- 4) İnflamatuvar hücre infiltrasyonu

Histopatolojik olarak değerlendirmek amacıyla preparatlar her bir parametre üzerinden semikantitatif bir skorlama sistemi ile puanlandı (156). Skorlamada kullanılan semikantitatif sistem tablo 10’da verilmiştir. Her bir faktöre histopatolojik değişikliğin yaygınlığına göre 0 ile 4 puan arasında puan verildi.

Tablo 10: Histopatolojik değerlendirmede kullanılan semikantitatif skarlama sistemi

Skor	Histopatolojik değişiklik yaygınlığı
0	Deęişiklik yok
1	İncelenen dokunun 0-%25 inde mevcut
2	İncelenen dokunun %26-50 sinde mevcut
3	İncelenen dokunun %51-75 inde mevcut
4	İncelenen dokunun %76-100 ünde mevcut

Tüm ratlarda her bir kriterin derecelendirilmesiyle o kritere ait skorlar ve tüm kriterlere ait skorların toplanmasıyla o ratın toplam akciğer hasar skoru hesaplandı. Gruplar arası histopatolojik değerlendirme toplam akciğer hasar skorları üzerinden gerçekleştirildi.

Verilerin gösterilmesinde ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

Grupların karşılaştırılması amacıyla non-parametrik testlerden Kruskal Wallis testi uygulandı. Grupların ikili karşılaştırmalarında ileri test olarak Dunn testi uygulandı. Bulgularımızdan TOS parametresi değerlendirilirken Mood's Medyan testi uygulandı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences (Versiyon 20.0, SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler analiz edilirken istatistik anlamlılık değeri $p<0.05$ kabul edildi.

4.BULGULAR

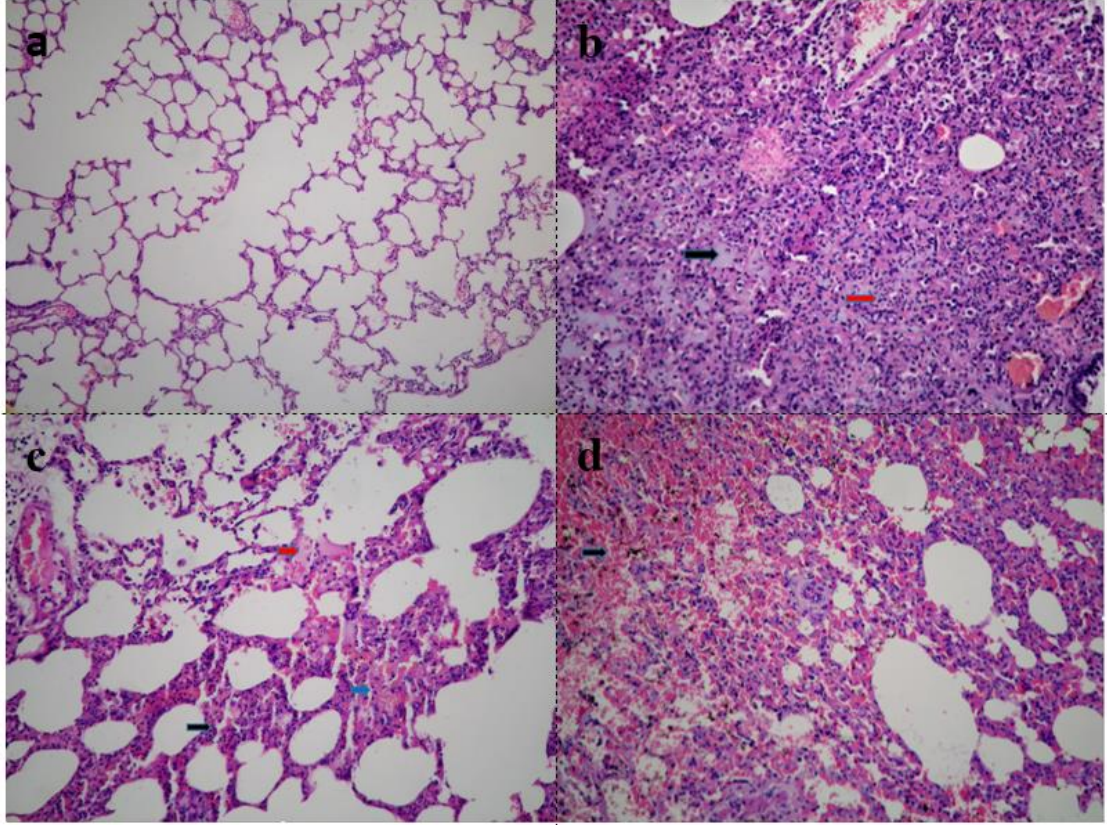
Ratların Akciğer hasar skorlarını ve antioksidan-oksidanları karşılaştırdığımız verilerimiz Tablo 11 de verilmiştir.

Tablo 11: Grupların her bir parametre için ortanca (min-max) ve p değerleri

Parametreler	Grup 1 (n=6)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=6)	P değeri
Akciğer Hasar Skoru	2.50 ^x (2.0-4.0)	6.0 (4.0-8.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.5 (2.0-7.0)	0.018 ^a
GPX (ng/mL)	2.57 ^{y,z} (1.49-3.48)	3.23 (1.82-3.88)	5.59 (3.59-7.28)	5.64 (3.55-9.09)	0.001 ^a
SOD (ng/mL)	2.25 ^w (1.58-2.59)	2.33 (1.45-3.07)	4.34 (2.45-6.45)	3.69 (2.12-7.54)	0.011 ^a
MDA (nmol/mL)	1.21 (0.81-1.59)	1.2 (1.06-1.55)	1.45 (0.92-2.03)	1.16 (0.96-1.72)	0.70 ^a
MPO (mg/ml)	5.05 (2.07-8.17)	7.06 (5.14-8.81)	4.67 (3.10-8.24)	8.16 (3.40-14.94)	0.20 ^a
TAS (U/ml)	6.55 (3.65-8.43)	5.51 (3.08-9.34)	6.18 (5.49-7.25)	4.53 (3.40-6.16)	0.12 ^a
TOS (nmol/mL)	1.68 (1.44-2.33)	3.43 (2.08-7.19)	1.83 (1.22-2.72)	3.07 (1.61-9.38)	0.08 ^b

a:Kruskal Wallis testi, anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi, ikili karşılaştırmalarda ileri test olarak Dunn testi uygulandı. b:Mood's Medyan testi. Verilerin istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi. x: Grup 2 e göre istatistiksel olarak anlamlı, $p=0.018$. y: Grup 3 e göre istatistiksel olarak anlamlı, $p=0.001$. z: Grup 4 e göre istatistiksel olarak anlamlı, $p=0.001$. w: Grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı, $p=0.011$

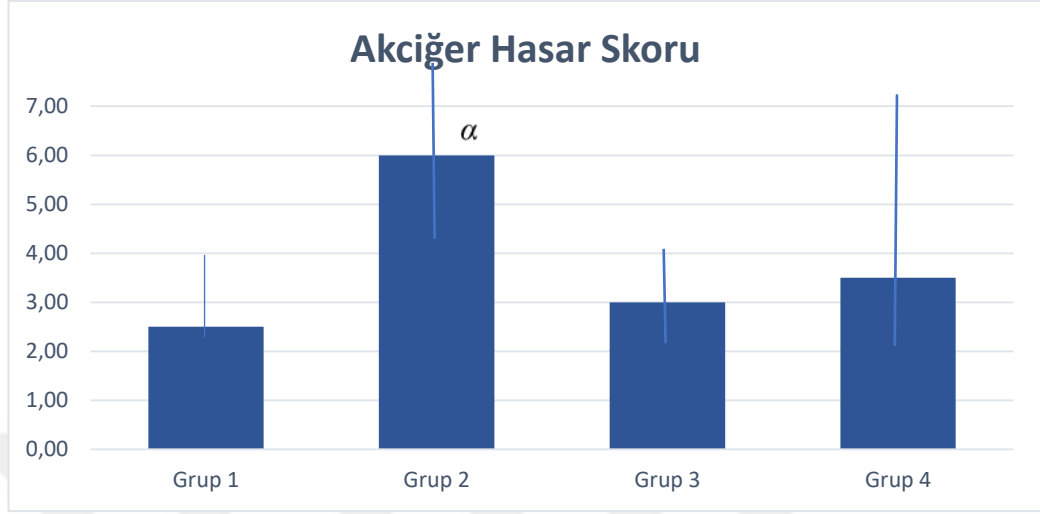
Akciğer preparatları ışık mikroskobu altında incelendi, Şekil 8a ait görüntü ARDS oluşturulmayan ratlarda H&E ile boyanmış normal akciğer dokusuydu, alveolo-kapiller yapı sağlam, alveolar boşluk açık ve alveolar duvarda tıkanıklık yoktu. Şekil 8 de gösterilen 8b ait görüntü akciğer preparatında LPS+HCl ye bağlı ARDS oluşturulan rat akciğerinde oluşan yoğun infiltrasyon ve ödem alanları ve normal alveolar görüntüyü göstermektedir. 8c ye ait görüntüde ARDS oluşturulan ratlarda gösterilen akciğer preparatında nispeten az infiltrasyon ve ödemin bulunduğu görüntüye aittir. 8d ait görüntüde ARDS oluşturulan ratlarda akciğer parankimal kanamasına ait görüntüye aittir.



Şekil 8: Ratların akciğerlerinin ışık mikroskopi görüntüleri. Şekil 8a. ARDS oluşturulmayan ratlarda akciğer bazı alanlarda genişlemiş alveollerden oluşan inflamasyon, ödem, doku hasarı içermeyen normal sınırlarda akciğer parankimi. 8b. ARDS oluşturulan ratlarda nötrofillerden zengin yoğun inflamasyon(kırmızı ok), ödem içeren(siyah ok), normal alveolar çatının kaybolduğu belirgin doku hasarı içeren akciğer parankim örneği. 8c. ARDS oluşturulan rat akciğerinde alveolar çatının çoğu alanda nispeten korunmuş olduğu, hafif inflamasyon (siyah ok), hafif alveolar ödem (kırmızı ok) ve fokal kanama alanı (mavi ok) içeren akciğer parankim örneği. 8d. ARDS oluşturulan rat akciğerinde belirgin alveolar kanama(siyah ok) içeren akciğer parankim örneği

Ratların Akciğer Hasar Skorlarının Karşılaştırılması:

Gruplara ait veriler Şekil 9'de ve tablo 11'de gösterilmiştir.

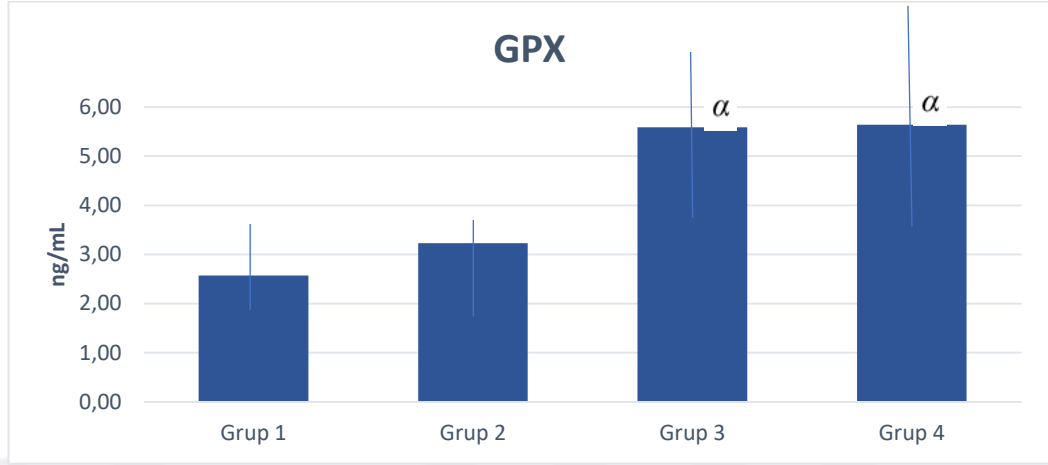


Şekil 9: Ratların histopatolojik incelemesinde toplam akciğer hasarı skorlarının karşılaştırılması. Grafikler ortalanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. α : Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı, $p=0.011$

Gruplar arasındaki histopatolojik ARDS skoru kıyaslaması her bir ratın toplam akciğer hasar skoruna göre gerçekleştirildi. Gruplar akciğerde oluşan toplam hasar açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde $p=0.018$ olarak hesaplandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Grupların ikili karşılaştırmalarında ileri test olarak Dunn testi uygulandı. 2. Grup ratların toplam akciğer hasar skoru 1. Grup ratların toplam akciğer hasar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı, $p=0.011$. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Ratların Serum GPX Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Gruplara ait veriler Şekil 10'de ve tablo 11'de gösterilmiştir.

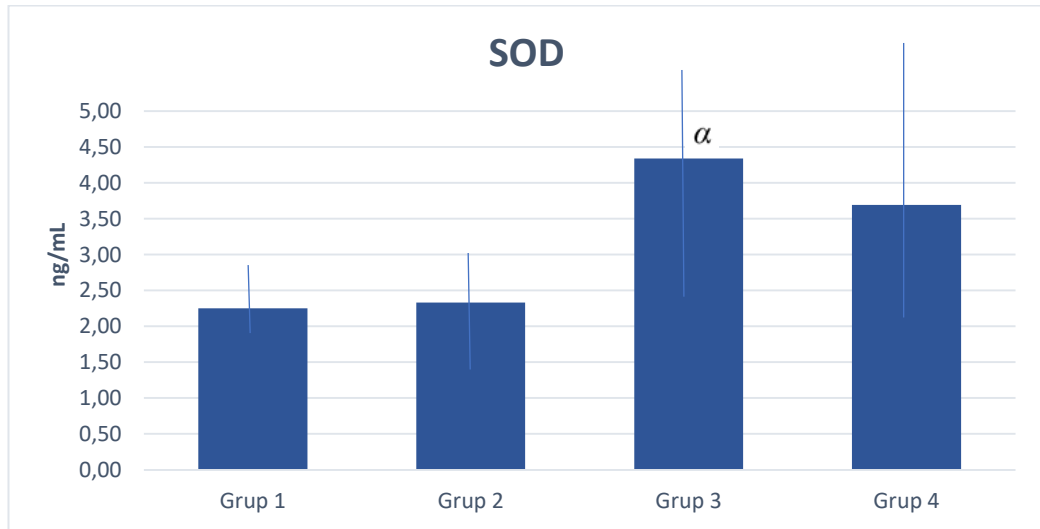


Şekil 10: Ratların serum GPX değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. α : Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı. $p=0.011$

Gruplar serum GPX seviyeleri açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde $p=0.001$ olarak hesaplandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. Grup 3 ve Grup 4 ün serum GPX değeri, Grup 1 serum GPX değerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. $p=0.001$.

Ratların Serum SOD Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Gruplara ait veriler Şekil 11'de ve tablo 11'de gösterilmiştir.

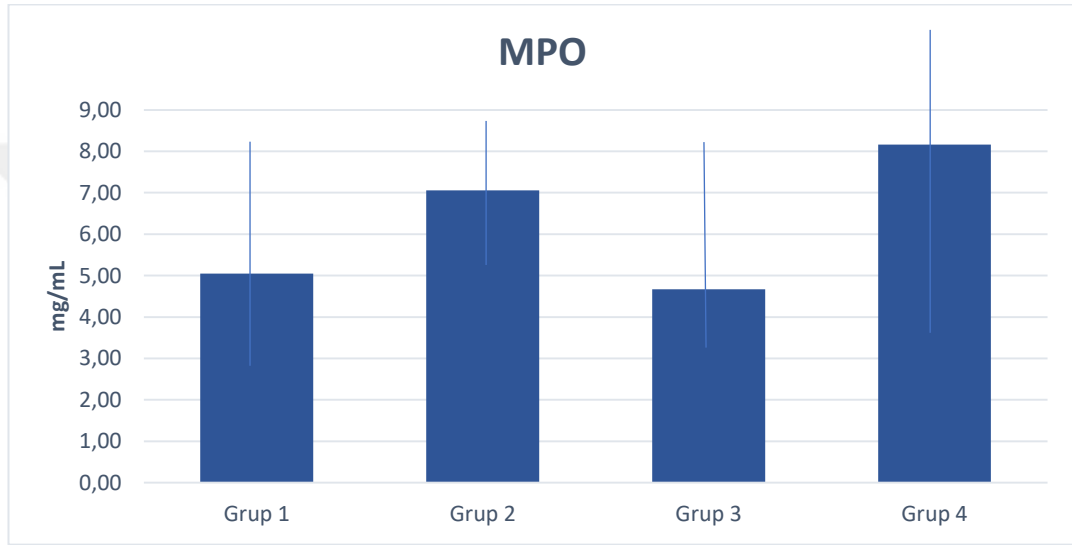


Şekil 11: Ratların serum SOD değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. α : Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. $p=0.011$

Gruplar serum SOD seviyeleri açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde $p=0.011$ olarak gözlendi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Grupların ikili karşılaştırmalarında ileri test olarak Dunn testi uygulandı. Grup 3 ün serum SOD düzeylerindeki artış Grup 1 serum SOD aktivitesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu, $p=0.011$.

Ratların Serum MPO Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Gruplara ait verileri Şekil 12’de ve tablo 11’de gösterilmiştir.

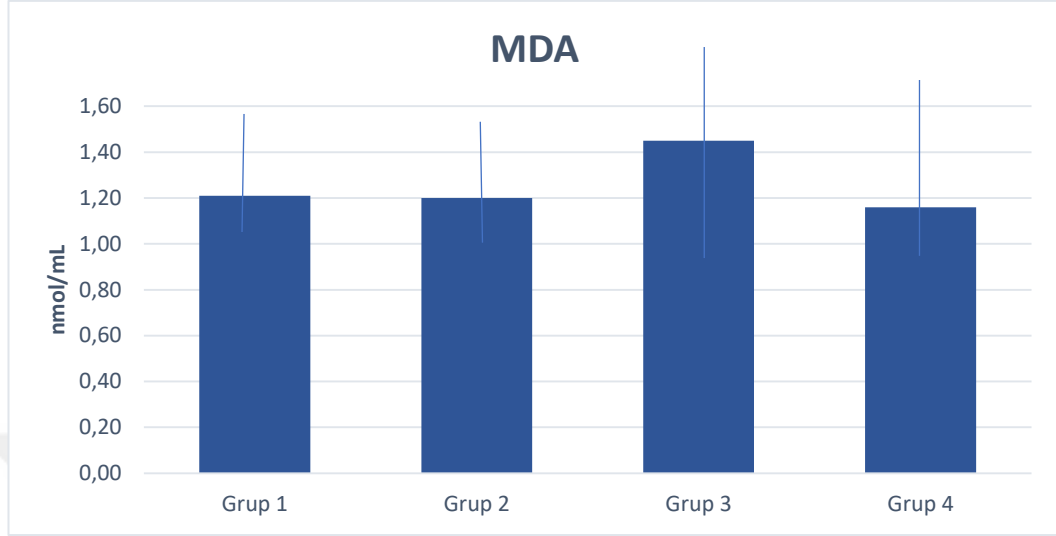


Şekil 12: Ratların serum MPO değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. $p:0.2$

Gruplar serum MPO değerleri açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde $p=0.2$ olarak hesaplandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Ratların Serum MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Gruplara ait veriler Şekil 13“de ve tablo 11“de gösterilmiştir.

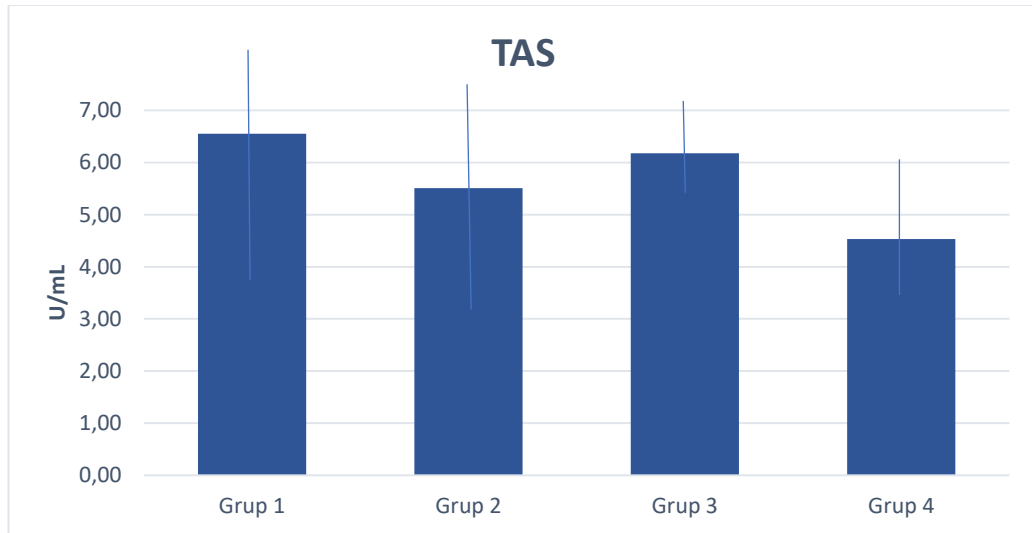


Şekil 13: Ratların serum MDA değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. p:0.7

Gruplar arasındaki serum MDA değerleri açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde $p=0.7$ olarak hesaplandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Ratların Serum TAS Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Gruplara ait veriler Şekil 14“de ve tablo 11“de gösterilmiştir.

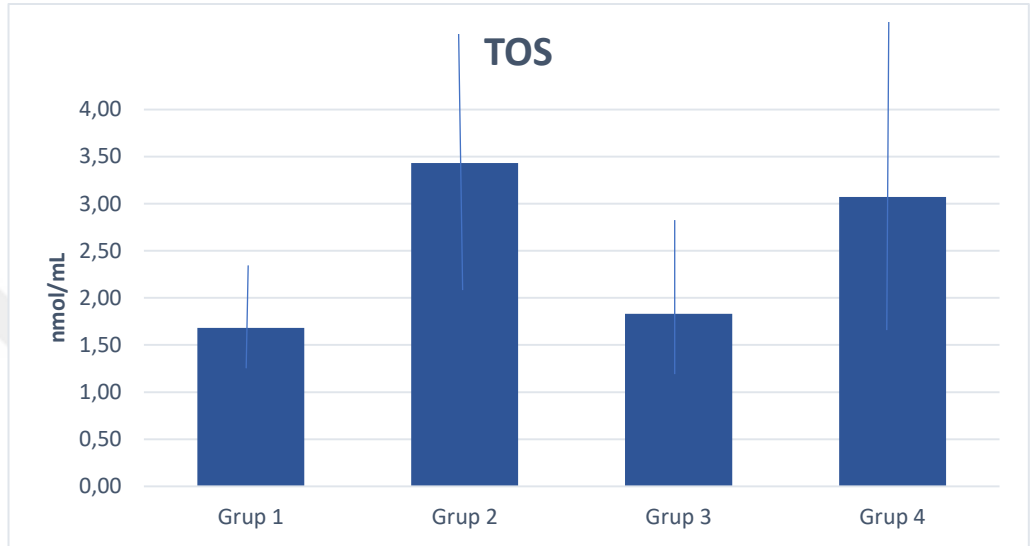


Şekil 14: Ratların serum TAS değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. p:0.12

Gruplar serum TAS düzeyleri açısından Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde $p=0.12$ olarak hesaplandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Ratların Serum TOS Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Gruplara ait veriler Şekil 15’de ve tablo 11’de gösterilmiştir.



Şekil 15: Ratların serum TOS değerlerinin karşılaştırılması. Grafikler ortanca (min-max) değerlere göre gösterilmiştir. $p:0.08$

Gruplar arasında TOS düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması Mood’s Medyan testi ile değerlendirildi, $p=0.08$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

5.TARTIŞMA

ARDS, akciğerde bilateral yaygın alveolar hasarla seyreden bir sendromdur. ARDS nin mortalite, morbidite ve tedavi maliyetleri yüksek olduğu için üzerinde çok fazla çalışma yapılmaktadır (17,81). Ratlarda ARDS oluşturma metodları intratrakeal uygulama (HCl, LPS veya HCl+LPS); çekal ligasyon ve delme; intravenöz uygulama (lipoik asit-LPS); intraperitoneal LPS ve travmatik mekanik ventilasyondur (157,158). Biz çalışmamızda ratlarda ARDS modellerinden intratrakeal HCl+LPS modelini uyguladık. ARDS oluşturulmuş ratlardan grup 3 ve Grup 4'e 14 gün farklı dozlarda intragastrik %19 glisirizin içeren Glycyrrhiza glabra ekstraktı uygulandı. Çalışmamızda sadece Grup 2 deki ratlarda toplam akciğer hasarı Grup 1'e (kontrol grubu) göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Glycyrrhiza Glabra tamamlayıcı tıpta peptik ülser, üst solunum yolu enfeksiyonları astım, farenjit, diyare, karın ağrısı tedavilerinde kullanılan; antioksidan, antiinflamatuvar, hipolipidemik, antidiyabetik etkili bir bitkidir (137). Glycyrrhiza glabra kökleri triterpenoid saponinler (glisirizin, glisirizik asit), diğer triterpenler (liquiritik asit, glycyrrhetol vb), fenolik bileşikler (gallik asit ve kersetin), flavonoid ve kalkonlar (likiritin, likiritigenin ve isolikiritin), isoflavonlar (glabridin, glabren), az miktarda yağ ve uçucu bileşenler gibi birçok etkili bileşik içerir (137). Bu farklı bileşikler üzerinde pek çok çalışmalar yapılmış ve etkinlikleri incelenmiştir (153,159,160). Çeşitli çalışmalar bu moleküllerden bazılarının ARDS'de akciğer hasarını önleyici-tedavi edici etkisini göstermiştir. Çalışmamızda ARDS grubunda toplam akciğer hasarı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. İntraperitoneal LPS uygulayarak ARDS oluşturulan iki farklı çalışmanın birinde ratlara intragastrik glabridin (30mg/kg) diğerinde farelere iv GL (50 mg/kg) uygulanmıştır. GL ve glabridin uygulanan gruplarda akciğer hasarının azaldığı gösterilmiştir (153,159) İntratrakeal HCl/LPS uygulayarak oluşturulan ARDS çalışmalarında ip glisirizik asit (50 mg/g) veya intragastrik 3, 10, 30, 40 mg/kg Glycyrrhiza flavanoidleri uygulanmasıyla ARDS gruplarına göre akciğer hasarlarının azaldığı gösterilmiştir (160-162). Farelere intranasal LPS uygulayarak akciğer hasarı oluşturulan çalışmalarda tedavi gruplarına intraperitoneal isoliquiritigenin (ILG) ve Glycyrrhizin (GL) uygulanmıştır. ILG ve GL uygulanan gruplarda LPS grubuna göre akciğerlerdeki hasarın anlamlı derecede az olduğu görülmüştür (163,164). Çekal

ligasyon ve delme (CLP) yöntemini kullanarak ARDS oluşturulan çalışmalarda tedavi gruplarına intraperitoneal 15-25-50 mg/kg GL uygulamışlar. CLP uygulanan grupta kontrol grubuna göre akciğer hasar skorunun arttığı gösterilirken, GL uygulanan gruplarda akciğer hasar skorunun anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (165,166). Akciğer hasarı bizim çalışmamızda ARDS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ancak Glycyrrhiza Glabra ekstraktının uygulanan gruplarda akciğer hasarını azaltma açısından yeterli etkinliği gösterilemedi. Çalışmamızda grup 3 ve Grup 4 toplam akciğer hasar skorları Grup 1 ve grup 2 arasında yer aldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bizim çalışmamız sonucuna göre etkinliği açısından yeterli kanaat oluşmadı. Kullandığımız Glycyrrhiza Glabra ekstraktının içeriğindeki moleküllerin ayrıştırılmadan ve diğer çalışmalardan farklı olarak oral uygulamamızdan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

MDA, oksidatif stresin yüksek olduğu enfeksiyon, postoperatif dönem, ARDS gibi zamanlarda ve kronik hastalık durumlarında lipid peroksidasyon artışına bağlı olarak yüksek gözlenir (154). Çalışmamızda serum MDA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gösterilemedi. İntraperitoneal LPS uygulayarak ARDS oluşturulan bir çalışmada akciğerdeki MDA düzeyi intraperitoneal LPS uygulanan grupta artış gösterirken, intragastrik Glycyrrhiza flavanoidleri uygulanan grupta azaldığı gösterilmiştir (153). Farelere intratrakeal HCl uygulaması/ intranazal LPS uygulayarak ARDS oluşturulan gruplarda akciğer MDA düzeyleri artarken, ip glisirizik asit/ isoliquiritigenin uygulanan gruplarda akciğer MDA düzeylerinin azaldığı görülmüştür (160,163). Sandro Argqelles ve ark. serum ve doku oksidanları üzerine yaptıkları bir çalışmada; ratlarda oksidatif bir durum oluşturmuşlar. Serumda MDA düzeyleri oksidatif stresle ilişkili olarak anlamlı derecede artarken, dokulardaki MDA düzeyleri ile serum MDA düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır (167). Türkoğlu ve arkadaşları ratlara intravenöz oleik asit vererek ARDS oluşturmuşlar ancak doku MDA düzeyleri, ARDS ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (168). Shaoru Chen ve ark. ratlara subkutan Karbontetraklorür (CCl₄) uygulayarak inflamasyon oluşturmuşlar. Ratlara intragastrik 25-50-100 mg/kg glysirizik asit (GA) uygulamışlar. Ratlara 50 mg/kg GA uygulanan grupta serum MDA seviyesinin yüksek olduğu gösterilirken, 25-100 mg/kg GA uygulanan gruplarda ise anlamlı farklılık gösterilememiştir (169). Bizim çalışmamızda da MDA düzeyleri arasında anlamlı farklılık oluşturacak etki büyüklüğü gözlenmedi.

MPO, miyeloid kaynaklı tüm hücrelerden salgılanan bir glikoproteindir, ancak en çok nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunur ve aktive edilmiş nötrofiller tarafından salınır. ARDS de inflamasyonun başlamasıyla birlikte inflamatuvar hücre birikimi başlar ve nötrofil yapımı artar. Nötrofil hakimiyeti ve aktivasyonu ile MPO salgılanması artar (170-172). Çalışmamızda gruplar arasında serum MPO düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. İntratrakeal HCl veya intranazal LPS uygulamasıyla akciğer hasarı oluşturulmuş çalışmalarda, ARDS gruplarında akciğer MPO düzeyleri artarken, ip 50 mg/kg glisirizik asit/ 30 mg/kg ILG uygulamaları ile akciğer MPO düzeyinin azaldığı görülmüştür (160,163). Farelere intratrakeal LPS uygulayarak ARDS oluşturmuşlar. Tedavi gruplarına intragastrik Glycyrrhiza uralensis flavanoidleri/ip (10, 25 ve 50 mg/kg) GL uygulamışlar. LPS uygulanan gruplarda akciğer doku MPO düzeyleri artarken, tedavi gruplarında ise akciğer dokularında MPO düzeylerinin azaldığı görülmüştür (162,164). Song Am Lee ve ark. ratlara ip LPS ve tedavi gruplarına iv Glycyrrhizin (GL) uygulamışlar. BAL örneklerinde MPO düzeyi LPS grubunda artarken, GL uygulanan grupta ise BAL MPO düzeyi LPS grubuna göre azalmıştır (159). Jiali Shen ve ark. CLP ile ARDS modelini uygulamışlar. CLP gerçekleştirildikten sonra ip Glisirizik asit (GA) uygulamışlar. CLP grubunda kontrol grubuna göre akciğer MPO düzeyi anlamlı derecede artarken, GA uygulanan grupta CLP grubuna göre MPO düzeyi düşük bulunmuştur (166). Siyao Chen ve ark. ratlara intravenöz oleik asit vererek ARDS oluşturmuşlar, ARDS ve kontrol grupları arasında akciğer doku MPO düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (173). Bizim çalışmamızda da MPO düzeyleri arasında anlamlı farklılık oluşturacak etki büyüklüğü gözlenmedi.

Normal fizyolojik koşullarda reaktif radikallerin oluşumu ile bunlar endojen temizleyici antioksidan enzimler tarafından uzaklaştırılmasıyla homeostatik bir denge vardır. Bu antioksidan enzimlerin en önemlilerinden bazıları SOD ve CAT'dir. SOD, süperoksitin H_2O_2 'ye dönüşümünü hızlandırır ve CAT, H_2O_2 'yi yakalar ve suya dönüştürür. Yüksek süperoksit radikali üretimi CAT aktivitesini düşürür bu da detoksifikasyon başarısızlığına ve H_2O_2 birikimine yol açar. Artan H_2O_2 düzeyleri ise SOD aktivitesi inhibisyonuna yol açar (174). Çalışmamızda Grup 3 serum SOD düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Li-peng Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada akciğer SOD düzeyi ip LPS uygulanan grupta kontrol grubuna göre düşük bulunurken, intragastrik Glycyrrhiza Glabra flavanoidleri

uygulanan grupta SOD düzeyi LPS grubuna göre yüksek bulunmuştur (153). Yan Zhang ve ark. intratrakeal HCl ile ARDS indüklenen ratlarda akciğer SOD düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar. İntraperitoneal Glisirizik asit uygulanmasıyla akciğer SOD düzeyini daha yüksek bulmuşlardır (160). Farelere intranasal/intratrakeal LPS uygulayarak akciğer hasarı oluşturulmuş ve tedavi gruplarına ip 30 mg/kg ILG/ 3-10-30 mg/kg Glycyrrhiza uralensis flavanoidleri uygulamışlar. LPS gruplarında akciğer SOD düzeyinin azaldığı, tedavi gruplarında akciğer SOD düzeyinin ARDS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (162,163). Çekal ligasyona sekonder ARDS modeli uygulanan bir grupta BAL SOD düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (175). Ratlara subkutan CCl₄ uygulayarak inflamasyon oluşturulmuş, tedavi gruplarına intragastrik 25-50-100 mg/kg glisirizik asit (GA) uygulamışlar. Ratlara 25-50 mg/kg dozlarında GA uygulanan gruplarda SOD düzeyleri arasında anlamlı fark varken, 100 mg/kg GA uygulanan grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır (169). Bu çalışmada da görüldüğü üzere her GA dozu antioksidan enzimleri aynı yönde etkilemiyor, bizim çalışmamızda 100 mg/kg Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark varken 200 mg/kg Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan grupta anlamlı fark yoktu. Türkoğlu ve ark. ile Önal ve ark. ratlara intravenöz oleik asit uygulayarak ARDS oluşturmuşlar. ARDS grubu ile kontrol grubu arasında serum SOD aktiviteleri arasında fark bulunmamıştır (168,176). Sırmalı ve arkadaşları kontüzyona sekonder ARDS modeli uygulamışlar, ARDS grubunda kontrol grubuna göre serum ve akciğer SOD düzeyleri anlamlı derecede artmıştır (177). P.G.H. Metnitz ve ark. ARDS li hastalarla kontrol hastaları arasında serum SOD düzeyleri arasında fark bulunmadığını belirtirken, Leff JA ve arkadaşları ARDS gelişen hastalarda SOD düzeylerinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (178,179). Bizim çalışmamızda serum SOD düzeyi, 100 mg/kg dozda Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan grupta kontrol grubuna göre artarken; diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kritik hastalık durumları ve oksidatif stresin arttığı durumlarda antioksidan enzimlerin oluşan reaktif oksijen ve nitrojen moleküllerini yeterince yok edememesi ve artan lipid peroksidleri nedeniyle TOS düzeylerinin artması beklenir (174). Serumdaki total antioksidan kapasitenin çoğu plazmadaki antioksidan moleküllerden kaynaklanmaktadır. İnsan kan plazmasındaki toplam antioksidan kapasitenin

%85'inden fazlasını albumin, ürik asit ve C vitamini oluşturmaktadır. Plazmadaki antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar, sinerjistik hareket ederler ve bir antioksidandaki azalma başka birindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. (155,180). Çalışmamızda gruplar arasında serum TAS ve TOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Yapılan bir çalışmada tavuklara yemlerinin %0.5, %1, %2 oranında Glycyrrhiza Glabra kökü vermişler. Serum TOS düzeyi yemlerine %0.5 Glycyrrhiza Glabra kökü ilave edilen grupta düştüğü ancak %1 ve %2 oranında ilave edilen gruplarda TOS düzeylerinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bütün gruplarda Glycyrrhiza Glabra ilavesi ile serum TAS düzeylerinin arttığı bulunmuştur (181). Yapılan bir çalışmada sıçanlara ip metotreksat verilerek ARDS oluşturulan gruplarda akciğer ve serum TOS düzeyleri anlamlı derecede artarken, akciğer ve serum TAS düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır (182). Sıçanlarda infrarenal aorta iskemi-reperfüzyonu ile oluşturulan ARDS de hem serum hem akciğer doku TOS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artarken TAS değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır (183). Yapılan çalışmalarda intravenöz oleik asit, intratrakeal/ ip LPS uygulayarak ARDS oluşturulan çalışmalarda ARDS grubu kontrol grubuna göre TAS düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunurken TOS değerleri anlamlı derecede yüksektir (171,173,184,185). Yapılan bir çalışmada tıkanma sarılığına bağlı akciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda kontrol grubu ile ARDS grubu arasında interlökin, TOS ve TAS düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (186). Sandro Argqelles ve ark. ratlara Fe ve Mn vererek oksidatif stres oluşturmuşlar. Bu gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek TAS düzeyleri bulunmuştur (167). Çalışmamızda tüm gruplardaki ratların boyunlarına protokol gereği cerrahi insizyon yapılmıştı. Küçük stres ve değişikliklerden fazlaca etkilenen farelerde (172) bu kesiye bağlı oluşan stres nedeniyle TOS değerlerinin tüm gruplarda arttığını ve TAS değerlerinin düşmüş olabilir. Antioksidanlar sinerjistik etkiyle azalan antioksidan molekülün yerini başka biriyle doldurmuş olabilir (155,180) ve TAS değerleri aynı kalmış olabilir. Herhangi bir stres ve travmaya maruz bırakılmayan kontrol grubu oluşturulursa gruplar arası daha farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

GPX düzeyleri ARDS de dinamik bir seyir gösterebilir ve oksidan durumun artmasıyla artabilir ve bu kötü seyre işaret edebilir ancak bazı durumlarda da azalma eğiliminde olduğu gösterilmiş fakat mekanizması tam aydınlatılamamıştır (187-190).

Çalışmamızda Grup 3 ve grup 4 ün serum GPX değerlerinin Grup 1 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını bulduk. Xiao-Lan Li ve ark. farelerde alerjik rinit modeli oluşturmuşlar. Alerjik rinit oluşturulanlarda kan GPX düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşükken, glisirizin uygulanan gruplarda GPX düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür (191). Zhou-feng Wang ve ark. çekal ligasyona sekonder oluşturulan ARDS grubunda GPX düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (175). Shaoru Chen ve ark. ratlara subkutan CCl₄ uygulayarak inflamasyon oluşturulan grupta kontrol grubuna göre GPX düzeyi düşük gözlenirken, GA uygulanan gruplarda GPX düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (169). Önal ve ark. ratlara intravenöz oleik asit vererek ARDS oluşturdukları grupta akciğer GPX aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmışken Türkoğlu ve ark. çalışmasında ARDS ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (168,176). Charles I. McDonald ve ark.'nın çalışmasında koyunlar sigara dumanına maruz bırakılarak ARDS oluşturulmuş, kontrol ve ARDS grupları arasında serum GPX düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir (192). P.G.H. Metnitz ve ark.'nın çalışmasında ARDS li hastalarla sağlıklı bireyler arasında serum GPX düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (178). Leff JA ve arkadaşları sepsisli hastalardan ARDS gelişen hastalarla ARDS gelişmeyen hastalar arasında GPX düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamışlardır (179). Çalışmamızda ARDS grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan gruplarda ise GPX aktiviteleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hayvan deneyi olması, Glycyrrhiza Glabra ekstraktının moleküllerinin izole edilip ölçülerek kullanılmaması, oral biyoyararlanımının ratlarda bilinmemesi ve herhangi bir stres faktörüne maruz kalmamış kontrol grubu eksikliğidir

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm dünyada uzun zamandır kullanılan ve antioksidan, immun modülatör, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, karaciğer koruyucu, antispazmodik, antiülser, antiviral, kortizol benzeri, sitokrom p450 enzim aktivitelerini artırıcı, vücut yağ-glikoz düzeyini düzenleyici etkileri bilinen Glycyrrhiza Glabra'nın ARDS modelinde

akciğer hasarı ve serum oksidan-antioksidan enzimleri üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla çalışmamızı gerçekleştirdik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre ratlarda ARDS grubu akciğer hasar skorları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan gruplarda ARDS grubuna göre akciğer hasar skorunda anlamlı farklılık görülmedi

Serum SOD düzeyleri Grup 3 de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Serum GPX düzeyleri Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Serum SOD ve GPX düzeyleri Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulanan gruplar ARDS grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi.

MPO, MDA, TAS ve TOS düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Çalışmamızda ARDS oluşturulmuş ratlarda Glycyrrhiza Glabra ekstraktı uygulamasının oksidan hasar üzerine herhangi bir etkisini gösteremedik. Glycyrrhiza Glabra ekstraktının ayrıştırılmış ve biyoyararlanımı kanıtlanmış formüllerinin kullanımı ve herhangi bir stres faktörüne maruz kalmamış kontrol grubu oluşturulmasıyla yapılacak çalışmaların daha değerli sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Dickinson DA, Forman HJ. Glutathione in defense and signaling: lessons from a small thiol. Annals of the New York Academy of Sciences 2002; 973: 488-504.

2. Kirkman HN, Rolfo M, Ferraris AM ve ark. Mechanisms of protection of catalase by NADPH: kinetics and stoichiometry. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 13908-13914.
3. Dushianthan A, Grocott MPW, Postle AD ve ark. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgraduate Medical Journal* 2011; 87: 612-622.
4. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E ve ark. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1685-1693.
5. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G ve ark. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 51-61.
6. Krafft P, Fridrich P, Pernerstorfer T ve ark. The acute respiratory distress syndrome: Definitions, severity and clinical outcome An analysis of 101 clinical investigations. *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 519-529.
7. Kinnula VL. Production and degradation of oxygen metabolites during inflammatory states in the human lung. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2005; 4: 465-470.
8. Jin C-Y, Wang D-L, Fang Z-D. [Effect of integrative Chinese and Western medicine in treating chronic urticaria and its impact on interleukin-10 and interleukin-8 in peripheral blood]. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi* *Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi* = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine 2008; 28: 358-360.
9. Fujisawa Y, Sakamoto M, Matsushita M ve ark. Glycyrrhizin Inhibits the Lytic Pathway of Complement—Possible Mechanism of Its Anti-Inflammatory Effect on Liver Cells in Viral Hepatitis—. *Microbiology and Immunology* 2000; 44: 799-804.
10. Račková L, Jančinová V, Petříková M ve ark. Mechanism of anti-inflammatory action of liquorice extract and glycyrrhizin. *Natural Product Research* 2007; 21: 1234-1241.
11. Leite CdS, Bonafé GA, Carvalho Santos J ve ark. The Anti-Inflammatory Properties of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*)-Derived Compounds in Intestinal Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23: 4121.

12. Lee JS, Bukhari SN, Fauzi NM. Effects of chalcone derivatives on players of the immune system. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4761-4778.
13. Akamatsu H, Komura J, Asada Y ve ark. Mechanism of Anti-Inflammatory Action of Glycyrrhizin: Effect on Neutrophil Functions Including Reactive Oxygen Species Generation. *Planta Med* 1991; 57: 119-121.
14. Chin Y-W, Jung H-A, Liu Y ve ark. Anti-oxidant Constituents of the Roots and Stolons of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007; 55: 4691-4697.
15. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T ve ark. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet* 1967; 290: 319-323.
16. George RB. *Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*. Williams & Wilkins, 1995
17. Siegel MD. Acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, pathophysiology, pathology, and etiology in adults. UpToDate Waltham, MA 2016.
18. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT ve ark. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury*. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 1-6.
19. Martin TR. Lung Cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. *CHEST* 1999; 116: 2S-8S.
20. Colletti L, Remick D, Burtch G ve ark. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *The Journal of clinical investigation* 1990; 85: 1936-1943.
21. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT ve ark. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Annals of internal medicine* 1996; 125: 191-196.
22. Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N ve ark. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996; 153: 985-990.
23. Windsor A, Mullen P, Fowler A ve ark. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *British journal of surgery* 1993; 80: 10-17.

24. Hogg J. Felix Fleischner Lecture. The traffic of polymorphonuclear leukocytes through pulmonary microvessels in health and disease. *AJR American journal of roentgenology* 1994; 163: 769-775.
25. Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A ve ark. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1428-1433.
26. Pugin J, Verghese G, Widmer M-C ve ark. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 1999; 27: 304-312.
27. Hayashi T, Stetler-Stevenson WG, Fleming MV ve ark. Immunohistochemical study of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the lungs of patients with diffuse alveolar damage and idiopathic pulmonary fibrosis. *The American journal of pathology* 1996; 149: 1241.
28. Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y ve ark. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *The American journal of pathology* 1987; 126: 171.
29. Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP ve ark. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome: association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Annals of internal medicine* 1995; 122: 17-23.
30. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P ve ark. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 1979; 120: 1039-1052.
31. Kiiski R, Takala J, Kari A ve ark. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 1992; 146: 1131-1131.
32. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G ve ark. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995; 152: 121-128.
33. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L ve ark. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *American Review of Respiratory Disease* 1987; 136: 730-736.

34. Vieillard-Baron A, Schmitt J-M, Augarde R ve ark. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Critical care medicine* 2001; 29: 1551-1555.
35. Morelli A, Teboul J-L, Maggiore SM ve ark. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Critical care medicine* 2006; 34: 2287-2293.
36. Tomashefski JF. PULMONARY PATHOLOGY OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 435-466.
37. Nash G, Foley F, Langlinais PC. Pulmonary interstitial edema and hyaline membranes in adult burn patients: electron microscopic observations. *Human Pathology* 1974; 5: 149-160.
38. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH ve ark. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *The American Journal of Surgery* 1982; 144: 124-130.
39. Katzenstein A-LA. Pathogenesis of “fibrosis” in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Human pathology* 1985; 16: 1015-1024.
40. Gajic O, Dabbagh O, Park PK ve ark. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 462-470.
41. Goss CH, Brower RG, Hudson LD ve ark. Incidence of acute lung injury in the United States*. *Critical Care Medicine* 2003; 31.
42. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M ve ark. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-1861.
43. Gajic O, Dabbagh O, Park P ve ark. Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury Evaluation of Lung Injury Prediction Score in a Multicenter Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011; 183: 462-470.

44. Baumann WR, Jung RC, Koss M ve ark. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Critical care medicine* 1986; 14: 1-4.
45. Mendelson CL. The Aspiration of Stomach Contents into the Lungs During Obstetric Anesthesia**Read at a meeting of the New York Obstetrical Society, Dec. 11, 1945. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1946; 52: 191-205.
46. WYNNE JW. Aspiration pneumonitis: correlation of experimental models with clinical disease. *Clinics in chest medicine* 1982; 3: 25-34.
47. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Chest* 2004; 125: 1530-1535.
48. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL ve ark. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994; 149: 818-824.
49. Villar J, Pérez-Méndez L, López J ve ark. An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 795-804.
50. Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 2213-2224.
51. Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC ve ark. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 2002; 28: 1073-1077.
52. Force* TADT. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-2533.
53. Ferguson ND, Fan E, Camporota L ve ark. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Medicine* 2012; 38: 1573-1582.
54. Gong MN, Thompson BT, Williams P ve ark. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 33: 1191-1198.

55. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M ve ark. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med* 2008; 36: 1518-1522.
56. Iribarren C, Jacobs DR, Jr., Sidney S ve ark. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest* 2000; 117: 163-168.
57. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT ve ark. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax* 2010; 65: 44-50.
58. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP ve ark. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28: 2187-2192.
59. Gong MN, Thompson BT, Williams P ve ark. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: Potential role of red cell transfusion*. *Critical Care Medicine* 2005; 33.
60. Trillo-Alvarez C, Cartin-Ceba R, Kor DJ ve ark. Acute lung injury prediction score: derivation and validation in a population-based sample. *European Respiratory Journal* 2011; 37: 604.
61. Lebovitz RM, Zhang H, Vogel H ve ark. Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1996; 93: 9782-9787.
62. Moss M, Goodman PL, Heinig M ve ark. Establishing the relative accuracy of three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1995; 23.
63. Gajic O, Dabbagh O, Park PK ve ark. Towards prevention of acute lung injury: identification of patients at risk at the time of hospital admission. C24. IDENTIFYING PATIENTS AT RISK OF... AND RESCUING THEM: American Thoracic Society; 2010: A4087-A4087.
64. Sud S, Sud M, Friedrich JO ve ark. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.

65. Hodgson C, Goligher EC, Young ME ve ark. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane database of systematic reviews* 2016.
66. Network ACT, Health NIo. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Critical care medicine* 2003; 31: 2592-2597.
67. Amado-Rodríguez L, del Busto C, García-Prieto E ve ark. Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome: The open lung revisited. *Medicina Intensiva (English Edition)* 2017; 41: 550-558.
68. Santa Cruz R, Villarejo F, Irrazabal C ve ark. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021.
69. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 327-336.
70. Hohmann F, Wedekind L, Grundeis F ve ark. Early spontaneous breathing for acute respiratory distress syndrome in individuals with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022.
71. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet* 2021; 398: 622-637.
72. Fichtner F, Moerer O, Weber-Carstens S ve ark. Clinical guideline for treating acute respiratory insufficiency with invasive ventilation and extracorporeal membrane oxygenation: evidence-based recommendations for choosing modes and setting parameters of mechanical ventilation. *Respiration* 2019; 98: 357-372.
73. Network ARDS. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1301-1308.
74. Hickling KG, Walsh J, Henderson S ve ark. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Critical care medicine* 1994; 22: 1568-1578.

75. Hickling K, Henderson S, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine* 1990; 16: 372-377.
76. Blanch L, Fernandez R, Vallés J ve ark. Effect of two tidal volumes on oxygenation and respiratory system mechanics during the early stage of adult respiratory distress syndrome. *Journal of Critical Care* 1994; 9: 151-158.
77. Dreyfuss D, Basset G, Soler P ve ark. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *American Review of Respiratory Disease* 1985; 132: 880-884.
78. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *American Review of Respiratory Disease* 1974; 110: 556-565.
79. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
80. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ ve ark. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome). *New England Journal of Medicine* 1972; 286: 629-634.
81. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM ve ark. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.
82. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1671-1684.
83. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W ve ark. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Crit Care* 2016; 20: 329.
84. Meduri GU, Golden E, Freire AX ve ark. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954-963.

85. Tsangaris I, Galiatsou E, Kostanti E ve ark. The effect of exogenous surfactant in patients with lung contusions and acute lung injury. *Intensive Care Medicine* 2007; 33: 851-855.
86. Barrese-Pérez Y, Hidalgo-Sánchez AO, Ávila-Albuérne Y ve ark. Pulmonary surfactant exogenous in adults with acute respiratory distress syndrome. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax* 2015; 74: 172-178.
87. van Kaam AH, Haitsma JJ, Dik WA ve ark. Response to exogenous surfactant is different during open lung and conventional ventilation. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 774-780.
88. Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid management in acute lung injury and ards. *Annals of Intensive Care* 2011; 1: 16.
89. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K ve ark. High Tidal Volume and Positive Fluid Balance Are Associated With Worse Outcome in Acute Lung Injury. *Chest* 2005; 128: 3098-3108.
90. Rivers E, Nguyen B, Havstad S ve ark. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
91. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD ve ark. Causes and Timing of Death in Patients With ARDS. *Chest* 2005; 128: 525-532.
92. Humphrey H, Hall J, Sznajder I ve ark. Improved Survival in ARDS Patients Associated with a Reduction in Pulmonary Capillary Wedge Pressure. *Chest* 1990; 97: 1176-1180.
93. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK ve ark. Review of A Large Clinical Series: Association of Cumulative Fluid Balance on Outcome in Acute Lung Injury: A Retrospective Review of the ARDSnet Tidal Volume Study Cohort. *Journal of Intensive Care Medicine* 2008; 24: 35-46.
94. Swinamer DL, Phang PT, Jones RL ve ark. Effect of routine administration of analgesia on energy expenditure in critically ill patients. *Chest* 1988; 93: 4-10.
95. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA ve ark. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1539-1554.

96. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB ve ark. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 119-141.
97. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM ve ark. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Crit Care Med* 1995; 23: 1954-1961.
98. Desai PM. PAIN MANAGEMENT AND PULMONARY DYSFUNCTION. *Critical Care Clinics* 1999; 15: 151-166.
99. Gainnier M, Roch A, Forel J-M ve ark. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome*. *Critical Care Medicine* 2004; 32.
100. WATLING SM, DASTA JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: A review of the literature. *Critical Care Medicine* 1994; 22: 884-893.
101. Boullata JI, Cordova FC. Nutrition Assessment and Nutrition Support in Intensive Care Unit Patients. In: Criner GJ, D'Alonzo GE, editors. *Critical Care Study Guide: Text and Review*. New York, NY: Springer New York; 2002: 339-354.
102. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT ve ark. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *The Lancet* 1999; 354: 1851-1858.
103. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J ve ark. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
104. Afshari A, Bastholm Bille A, Allingstrup M. Aerosolized prostacyclins for acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
105. Galvin IM, Steel A, Pinto R ve ark. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
106. Winterbourn CC. Superoxide as an intracellular radical sink. *Free Radical Biology and Medicine* 1993; 14: 85-90.

107. Liochev SI, Fridovich I. The role of O₂⁻ in the production of HO₂·: in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 29-33.
108. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annual review of biochemistry* 1989; 58: 79-110.
109. Poli G, Leonarduzzi G, Biasi F ve ark. Oxidative stress and cell signalling. *Current medicinal chemistry* 2004; 11: 1163-1182.
110. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. OUP Oxford, 2015
111. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C ve ark. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal* 2012; 5: 9-19.
112. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M ve ark. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Current medicinal chemistry* 2003; 10: 2495-2505.
113. Cadenas E, Davies KJA. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging¹¹This article is dedicated to the memory of our dear friend, colleague, and mentor Lars Ernster (1920–1998), in gratitude for all he gave to us. *Free Radical Biology and Medicine* 2000; 29: 222-230.
114. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiological reviews* 1998.
115. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J ve ark. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 160: 1-40.
116. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49: 3-8.
117. Valko M, Izakovic M, Mazur M ve ark. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004; 266: 37-56.
118. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition* 1996; 12: 274-277.
119. Rose ML, Rivera CA, Bradford BU ve ark. Kupffer cell oxidant production is central to the mechanism of peroxisome proliferators. *Carcinogenesis* 1999; 20: 27-33.

120. Rusyn I, Bradham CA, Cohn L ve ark. Corn oil rapidly activates nuclear factor- κ B in hepatic Kupffer cells by oxidant-dependent mechanisms. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2095-2100.
121. Parke DV, Sapota A. Chemical toxicity and reactive oxygen species. *International journal of occupational medicine and environmental health* 1996; 9: 331-340.
122. Parke DV. The cytochromes P450 and mechanisms of chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 852-853.
123. Klaunig JE, Xu Y, Bachowski S ve ark. Free-radical oxygen-induced changes in chemical carcinogenesis. *Free radical toxicology* 1997: 375-400.
124. Liu RH. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *The Journal of Nutrition* 2004; 134: 3479S-3485S.
125. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine* 2002; 33: 337-349.
126. Kinnula VL, Lehtonen S, Kaarteenaho-Wiik R ve ark. Cell specific expression of peroxiredoxins in human lung and pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2002; 57: 157-164.
127. Strålin P, Marklund SL. Vasoactive factors and growth factors alter vascular smooth muscle cell EC-SOD expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2001; 281: H1621-H1629.
128. COMHAIR SAA, BHATHENA PR, FARVER C ve ark. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. *The FASEB Journal* 2001; 15: 70-78.
129. Gromer S, Urig S, Becker K. The thioredoxin system--from science to clinic. *Med Res Rev* 2004; 24: 40-89.
130. Dubuisson M, Vander Stricht D, Clippe A ve ark. Human peroxiredoxin 5 is a peroxynitrite reductase. *FEBS Letters* 2004; 571: 161-165.
131. Robinson A, Huttley GA, Booth HS ve ark. Modelling and bioinformatics studies of the human Kappa-class glutathione transferase predict a novel third

- glutathione transferase family with similarity to prokaryotic 2-hydroxychromene-2-carboxylate isomerases. *Biochem J* 2004; 379: 541-552.
132. STRES O. İnfeksiyon Hastalıklarında Oksidatif Stres ve Antioksidan Tedavi. *Flora* 1998; 3: 224-234.
 133. Sinclair AJ, Girling AJ, Gray L ve ark. Disturbed handling of ascorbic acid in diabetic patients with and without microangiopathy during high dose ascorbate supplementation. *Diabetologia* 1991; 34: 171-175.
 134. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part two. *Altern Med Rev* 1999; 4: 178-188.
 135. Ody P. The complete Medicinal Herbal London. Darling Kindersley Publishers. 260pp; 1993.
 136. Musselman LJ. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics, ed. 2. Albert T. Leung, and Steven Foster. *Economic Botany* 1996; 50: 422-422.
 137. Al-Snafi AE. Glycyrrhiza glabra: A phytochemical and pharmacological review. *IOSR Journal of Pharmacy* 2018; 8: 1-17.
 138. Tyler VE, Brady LR, Robbers JE. *Pharmacognosy* 9th edition. 1988.
 139. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 634-649.
 140. Menati L, Khaleghinezhad K, Tadayon M ve ark. Evaluation of contextual and demographic factors on licorice effects on reducing hot flashes in postmenopause women. *Health Care Women Int* 2014; 35: 87-99.
 141. Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H ve ark. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1085-1088.
 142. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää AL ve ark. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 803-805.
 143. Fan Z-j, Liu J-m, Li X-x ve ark. Glycyrrhizin-Induced Pseudohyperaldosteronism: A Case Report. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2022; 28: 644-649.
 144. Khan IA, Abourashed EA. Leung's encyclopedia of common natural ingredients: used in food, drugs and cosmetics. John Wiley & Sons, 2011

145. Celik MM, Karakus A, Zeren C ve ark. Licorice induced hypokalemia, edema, and thrombocytopenia. *Human & Experimental Toxicology* 2012; 31: 1295-1298.
146. Stewart P, Valentino R, Wallace AM ve ark. MINERALOCORTICOID ACTIVITY OF LIQUORICE: 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE DEFICIENCY COMES OF AGE. *The Lancet* 1987; 330: 821-824.
147. Fogelman Y, Gaitini D, Carmeli E. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: decreased CIMT, reduced plasma lipid levels, and decreased blood pressure. *Food Nutr Res* 2016; 60: 30830.
148. Fuhrman B, Volkova N, Kaplan M ve ark. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid levels, and decreased systolic blood pressure. *Nutrition* 2002; 18: 268-273.
149. Rosenblat M, Aviram M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *Biofactors* 2009; 35: 98-104.
150. Kroes BH, Beukelman CJ, van den Berg AJ ve ark. Inhibition of human complement by beta-glycyrrhetinic acid. *Immunology* 1997; 90: 115-120.
151. Bode AM, Dong Z. Chemopreventive Effects of Licorice and Its Components. *Curr Pharmacol Rep* 2015; 1: 60-71.
152. Cherian DA, Peter T, Narayanan A ve ark. Malondialdehyde as a Marker of Oxidative Stress in Periodontitis Patients. *J Pharm Bioallied Sci* 2019; 11: S297-s300.
153. Zhang LP, Zhao Y, Liu GJ ve ark. Glabridin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting p38MAPK/ERK signaling pathway. *Oncotarget* 2017; 8: 18935-18942.
154. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 316-328.
155. Yardan E. Aort ve mitral kapak hastalıklarında serum paraoksonaz, arilesteraz, total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite ve pon 1-q192r fenotip ilişkisi. 2011.

156. Lee SA, Lee SH, Kim JY ve ark. Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model. *Journal of Thoracic Disease* 2019; 11: 1287-1302.
157. Chimenti L, Morales-Quinteros L, Puig F ve ark. Comparison of direct and indirect models of early induced acute lung injury. *Intensive Care Medicine Experimental* 2020; 8: 1-13.
158. Reiss LK, Uhlig U, Uhlig S. Models and mechanisms of acute lung injury caused by direct insults. *European journal of cell biology* 2012; 91: 590-601.
159. Lee SA, Lee SH, Kim JY ve ark. Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model. *J Thorac Dis* 2019; 11: 1287-1302.
160. Zhang Y, Du J-M, Deng X-M. Glycyrrhizin acid prevent hydrochloric acid-induced inhalational lung injury in mice through inhibition of MAPK pathway. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11: 9264-9271.
161. Wen J, Qin S, Li Y ve ark. Flavonoids derived from licorice suppress LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the cGAS-STING signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology* 2023; 175: 113732.
162. Xie Y-C, Dong X-W, Wu X-M ve ark. Inhibitory effects of flavonoids extracted from licorice on lipopolysaccharide-induced acute pulmonary inflammation in mice. *International Immunopharmacology* 2009; 9: 194-200.
163. Liu Q, Lv H, Wen Z ve ark. Isoliquiritigenin Activates Nuclear Factor Erythroid-2 Related Factor 2 to Suppress the NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome and Inhibits the NF- κ B Pathway in Macrophages and in Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology* 2017; 8.
164. Ni YF, Kuai JK, Lu ZF ve ark. Glycyrrhizin treatment is associated with attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression. *J Surg Res* 2011; 165: e29-35.
165. Gu J, Ran X, Deng J ve ark. Glycyrrhizin alleviates sepsis-induced acute respiratory distress syndrome via suppressing of HMGB1/TLR9 pathways and neutrophils extracellular traps formation. *International Immunopharmacology* 2022; 108: 108730.

166. Shen J, Hua Z, Chai Y. Glycyrrhizic Acid Protects Experimental Sepsis Rats against Acute Lung Injury and Inflammation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022; 2022: 3571800.
167. Argüelles S, García S, Maldonado M ve ark. Do the serum oxidative stress biomarkers provide a reasonable index of the general oxidative stress status? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 2004; 1674: 251-259.
168. Türkoğlu S. Oleik Asit İle Oluşturulan Akut Akciğer Hasarı Modelinde Likopenin Etkileri. *Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ* 2008.
169. Chen S, Zou L, Li L ve ark. The protective effect of glycyrrhetinic acid on carbon tetrachloride-induced chronic liver fibrosis in mice via upregulation of Nrf2. *PLoS One* 2013; 8: e53662.
170. Adıgüzel ŞC, Pirat A, Türkoğlu S ve ark. Bir Sıçan Akut Respiratuvar Distres Modeli'nde Silimarin'in Antiinflamatuvar ve Antioksidan Etkisi. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakım Derneği Dergisi* 2016; 14.
171. Zhang S, Wang P, Zhao P ve ark. Pretreatment of ferulic acid attenuates inflammation and oxidative stress in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome. 2018; 32: 394632017750518.
172. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB ve ark. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2011; 44: 725-738.
173. Chen S, Zheng S, Liu Z ve ark. Endogenous sulfur dioxide protects against oleic acid-induced acute lung injury in association with inhibition of oxidative stress in rats. *Laboratory Investigation* 2015; 95: 142-156.
174. Lingaraju MC, Pathak NN, Begum J ve ark. Betulinic acid negates oxidative lung injury in surgical sepsis model. *Journal of Surgical Research* 2015; 193: 856-867.
175. Wang Z-f, Yang Y-m, Fan H. Protective effect of S-nitrosoglutathione pretreatment on acute lung injury in septic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2020; 23: 1059.

176. Önal Ö, Erden A, Akinci S ve ark. The effect of carvacrol in oleic acid induced acute lung injury in rats. *Anestezi Dergisi* 2011; 19: 90-98.
177. Sirmali R, Giniş Z, Sirmali M ve ark. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role on pulmonary contusion experimental model. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2014; 44: 905-913.
178. Metnitz PGH, Bartens C, Fischer M ve ark. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 1999; 25: 180-185.
179. Leff JA, Day CE, McCord JM ve ark. Serum antioxidants as predictors of adult respiratory distress syndrome in patients with sepsis. *The Lancet* 1993; 341: 777-780.
180. Chapple I, Brock G, Milward M ve ark. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *Journal of clinical periodontology* 2007; 34: 103-110.
181. Dogan SC, Baylan M, Erdoğan Z ve ark. The Effects of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) Root on Performance, Some Serum Parameters and Antioxidant Capacity of Laying Hens. *Brazilian Journal of Poultry Science* 2018; 20.
182. Selimoğlu Şen H, Şen V, Bozkurt M ve ark. Carvacrol and pomegranate extract in treating methotrexate-induced lung oxidative injury in rats. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1983-1990.
183. GÜNER Dİ, KOÇAK S. SIÇANLARDA İNFRARENAL ABDOMİNAL AORTA İSKEMİ-REPERFÜZYONU İLE OLUŞTURULAN AKUT AKCİĞER HASARINA KARŞI ALFA-KRİSTALİN'İN.
184. Zhu W-W, Kong G-Q, Ma M-M ve ark. Short communication: Camel milk ameliorates inflammatory responses and oxidative stress and downregulates mitogen-activated protein kinase signaling pathways in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in rats. *Journal of Dairy Science* 2016; 99: 53-56.
185. Kubra K. Ashwagandha root extract attenuates inflammation in Oleic acid induced-ALI/ARDS rat model via inhibition of ACE and MAPK signaling pathways. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi* 2023; 10: 196-202.
186. Bülbül MT. Deneysel tıkanma sarılığı modelinde infliximabın akciğer hasarı üzerine olan etkinliği.

187. Sarkele M, Ozolina A, Sabelnikovs O ve ark. The activity of oxidative stress markers in acute respiratory distress syndrome. *Proc Latv Acad Sci* 2014; 68: 247-249.
188. Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E ve ark. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 1782-1786.
189. Lee EJ, Lim J-Y, Lee SY ve ark. The expression of HSPs, anti-oxidants, and cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 493-498.
190. de Oliveira GP, Kitoko JZ, de Souza Lima-Gomes P ve ark. Glutamine Therapy Reduces Inflammation and Extracellular Trap Release in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome of Pulmonary Origin. *Nutrients* 2019; 11: 831.
191. Li X-L, Zhou A-G, Zhang L ve ark. Antioxidant Status and Immune Activity of Glycyrrhizin in Allergic Rhinitis Mice. *International Journal of Molecular Sciences* 2011; 12: 905-916.
192. McDonald CI, Fung YL, Shekar K ve ark. The impact of acute lung injury, ECMO and transfusion on oxidative stress and plasma selenium levels in an ovine model. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 30: 4-10.