



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRATRAKEAL ASİT ASPİRASYONU İLE ARDS
OLUŞTURULAN RATLARDA HESPERİDİNİN AKCİĞER
HASARI VE KAN GAZI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep ÜNAL

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT
2022**



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNTRATRAKEAL ASİT ASPİRASYONU İLE ARDS
OLUŞTURULAN RATLARDA HESPERİDİNİN AKCİĞER
HASARI VE KAN GAZI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep ÜNAL

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Erhan KARAASLAN

TOKAT
2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışma olanağı bulduğum, bilgi, tecrübe ve emeklerini esirgemeyen başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı Başkanı sayın Erhan KARAASLAN ve tez çalışmam boyunca önemli katkısı olan eşim Murat ÜNAL 'a, patoloji çalışması için desteğini esirgemeyen Faik Alev DERESoy hocaya, asistanlık hayatımız boyunca bize nasıl hekim olmamız konusunda yol gösteren değerli hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım. Değerli asistan arkadaşlarıma, asistanlığımızın zorlu günlerinde gerek mesaide gerekse nöbetlerde yanımda durup destek oldukları için değerli intörnlerime, çocuk acil, çocuk hastalıkları servisi, çocuk yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım hemşire ve personellerine, bu günlere gelmemde büyük emeği olan aileme, eşime, çocuğuma ve arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

ÖZET

İNTRATRAKEAL ASİT ASPIRASYONU İLE ARDS OLUŞTURULAN RATLARDA HESPERİDİNİN AKCİĞER HASARI VE KAN GAZI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ

Çalışmamızın amacı; ratlarda asit aspirasyonu modeli ile oluşturulan Akut Respiratuar Distres Sendromunda (ARDS)/Akut Akciğer Hasarı (ALI) erken dönemde gavaj yöntemiyle verilen hesperidinin etkinliğini gözlemlemektir. Değerlendirdiğimiz parametreler akciğerlerdeki histopatolojik değişiklikler ve arter kan gazı analizleri oldu. Çalışmamızda 21 adet wistar cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu: Grup K, intratrakeal HCl verilerek ARDS oluşturulan grup; Grup H: HCl aspirasyonu ile ARDS oluşturulan ve gavaj yöntemiyle intragastrik Hesperidin verilen grup; Grup S: intratrakeal HCl verilerek ARDS oluşturulan ve intraperitoneal steroid uygulanan grup. Ratlar intraperitoneal ketamin uygulanarak anestezi uygulandı. Ratlara intratrakeal HCl uygulandıktan sonra ARDS ile uyumlu bulguları tespit etmeyi beklediğimiz süre 6 saat olarak planlandı. Bu süre boyunca ratlar gözlem altında tutuldu. Tüm ratlar intratrakeal HCl uygulandıktan 6 saat sonra intrakardiyak kan gazı alındı ve sakrifiye edildi. Ratlar sakrifiye edildikten sonra akciğer dokuları histopatolojik olarak değerlendirilmek üzere akciğer rezeksiyonu yapıldı. Akciğer preparatları tıbbi patoloji laboratuvarında Akut Akciğer Hasarı (ALI) açısından skorlandı. Kan gazları tıbbi biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Akciğer hasarları ve kan gazı sonuçları istatistiksel olarak analiz edildi. Deneysel olarak ALI/ARDS oluşturulan ratlarda hesperidin uygulanması ve intraperitoneal steroidin etkili olmadığını hem histopatolojik hem de kan gazı analizlerinde tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar her iki grupta akciğer hasarı histopatolojik değerlendirme skorları ve kan gazı parametreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Bu alanda daha fazla deney hayvanının kullanıldığı, daha geniş çaplı, karşılaştırmalı deneysel çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Asit Aspirasyonu, ALI, ARDS, Metilprednizolon, Hesperidin

ABSTRACT

HESPERIDINE'S LUNG DAMAGE AND BLOOD GAS CHANGES IN RATS CREATED BY INTRATRACHEAL ACID ASPIRATION EFFECT

The aim of our study; The aim of this study was to observe the efficacy of hesperidin given by gavage method in the early period of Acute Respiratory Distress Syndrome/Acute Lung Injury induced by acid aspiration model in rats. The parameters we evaluated were histopathological changes in the lungs and arterial blood gas analysis. In our study, 21 wistar female rats were used. Rats were randomly divided into 3 groups. Control group: Group K, the group in which ARDS was created by intratracheal HCl administration; Group H: The group in which ARDS was created by HCl aspiration and intragastric Hesperidin was given by gavage method; Group S: The group in which ARDS was created by intratracheal HCl administration and intraperitoneal steroid was administered. Rats were anesthetized by intraperitoneal administration of ketamine. After intratracheal HCl administration to rats, the time we expected to detect findings compatible with ARDS was planned as 6 hours. During this period, the rats were kept under observation. Intracardiac blood gas was taken from all rats 6 hours after intratracheal HCl administration and they were sacrificed. After the rats were sacrificed, lung resection was performed to evaluate the lung tissues histopathologically.. Lung preparations were scored for Acute Lung Injury in the medical pathology laboratory. Blood gases were studied in the medical biochemistry laboratory. Lung injuries and blood gas results were analyzed statistically. We found that hesperidin administration and intraperitoneal steroids were not effective in rats with experimental ALI/ARDS, both in histopathological and blood gas analyses. Our results did not show any statistically significant difference in lung injury histopathological evaluation scores and blood gas parameters in both groups. We believe that a larger, comparative experimental study should be conducted in this area, using more experimental animals.

Keywords: Acid Aspiration, ALI, ARDS, Methylprednisolone, Hesperidin

İÇİNDEKİLER

Sayfa	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1.ARDS Tanım ve Tarihçesi	1
2.2.PARDS Tanı ve Şiddeti Hakkında Yol Gösteren Başlıklar	5
2.2.1. Yaş	5
2.2.2. Ödem Nedeni	5
2.2.3. Görüntüleme	6
2.2.4. Oksijenizasyon	6
2.3.PARDS ın Birliktelik Gösterdiği Diğer Durumlar	6
2.3.1.Siyanotik Konjenital Kalp Hastalarında PARDS	6
2.3.2.Kronik Akciğer Hastalarında PARDS	7
2.3.3.Sol Ventriküler Disfonksiyonu Olanlarda PARDS	7
2.4.ARDS Etyolojisi	9
2.5.ARDS Patofizyolojisi	10
2.5.1 Eksüdatif Faz	10

2.5.2. Proliferasyon Fazı	10
2.5.3. Fibrozis Fazı	11
2.6. ARDS Risk Faktörleri	12
2.7. ARDS Kliniği	13
2.7.1. ARDS Tanı Koymada Zorluk	13
2.8. ARDS Laboratuvar Bulguları	14
2.9. ARDS Radyoloji Bulguları	15
2.10. ARDS Tedavisi	16
2.10.1. Altta Yatan Hastalığın Tedavisi	17
2.10.2. ARDS de Nonfarmakolojik Destek Tedavileri	18
2.10.3. Ventilasyon Desteği	21
2.10.4. Farmakolojik Destek Tedavileri	25
2.10.5. Oksidasyon ve Antioksidasyon Mekanizmalar	28
2.10.6. Beslenme	39
2.10.7. Sedasyon/Analjezi/Kas Gevşetici	40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	41
3.1. Histopatolojik Değerlendirme	45
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER	80

KISALTMALAR

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

NAECC: Kuzey Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı(North American European Consensus Conference)

AECC: Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı(American European Consensus Conference)

ALİ: Akut Akciğer hasarı

PaO₂: Parsiyel arterial oksijen basıncı

FiO₂: (Fraction of inspired oxygen) alınan havanın oksijen yüzdesi

PEEP: Positive end-expiratory pressure(ekspirasyon sonu pozitif basınç)

PCWP: Pulmonary capillary wedge pressure(pulmoner kapiller kama basıncı)

PBW: Predicted body weight(Tahmini vücut ağırlığı)

ICU: Intensive care unit(Yoğun Bakım Ünitesi)

PARDS: Pediatrik Akut Respiratuar Distres Sendromu

Oİ: Oksijenasyon indeksi

OSİ=SpO₂/FiO₂: oksijenasyon satürasyon indeksi

MI: Miyokard infarktüsü

O₂: Oksijen

LIPS : Akciğer Hasarı Tahmin Skorunu

VKI: Vücut Kitle indeksi

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

GOCA: (G: Gas Exchange, O: Organ failure, C:Cause, A: Associated disease)

LIS: (Lung Injury Score)

CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

BAL: Bronkoalveoler lavaj

V/Q: Ventilasyon/perfüzyon oranı

mmHg: Milimetre cıva

g/dl: Desilitre başına gram

ScvO₂: Santral venöz oksijen saturasyonu

ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu

HFOV: High-frequency oscillatory ventilation

pH: Bir çözeltinin asitlik veya bazlık derecesini tarif eden ölçü birimi(Power of Hydrogen)

CO₂: Karbondioksit

PCO₂: The partial pressure of carbon dioxide

ETT : Endotrakeal entübasyon tüpleri

Pplato: Promoting Physics Learning And Teaching Opportunities(İnspiryum sonu plato basıncı)

MODS: Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru

Ppm: Milyonda bir birim

FDA: U.S. Food and Drug Administration (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi)

LD50: Ortalama öldürücü doz

HCl: Hidroklorik asit

NaCl: Sodyum klorür(tuz)

Cc: Cubic Centimeter-santimetre küp

Hst: Aglikon formuna hesperetin

LPS: Lipopolisakkarit

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Akut pankreatite sekonder gelişen ARDS	16
2. Enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar	31
3. Hesperidinin oksidanlar üzerine etkisi	38
4. Çalışmada kullanılan wistar türü dişi rat	42
5. Miller bleyd ile trakeanın görselleştirilmesi	44
6. İntratrakeal HCl uygulanması	44
7. Akciğer piyeslerinin hazırlanma aşamaları	45
8. Gruplar arasında görülen histopatolojik değişiklikler	52

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
1. ARDS tanımlamasında AECC ve Berlin Kriterleri	3
2. Pediatrik ARDS Tanı Kriterleri	8
3. Özel Popölasyonlarda PARDS	9
4. ALI Spektrumunda Major Patofizyolojik Açıklamalar	12
5. Histopatolojik değeriendirirne kullanılan semikantitatif skoriama sistemi	47
6. Rat kan gazları sonuçları	50
7. Ratlardaki alveolar hasar dereceleriinin istatistiksel analizi	53

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) çok yaygın gözlenmesede hastalarda ciddi mortalite ve morbiditeyle sonuçlanabilen ciddi akciğer inflamasyondur. ARDS tanımı ilk 1967’de Ashbaugh tarafından yapılmış ve zaman içerisinde tanım, ARDS kriterleri ve tedavisi güncellenmiştir. Tüm çalışmalara rağmen tam tedavi bulunamadığı için yeni yöntem, ilaç ve uygulamalar her geçen gün güncellenmektedir.

Çalışmamızda zorlu bir durum olan ARDS’ye ışık tutmak istedik. Tedavi protokollerine katkımız olması amacıyla bu projemizi tasarladık ve uyguladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ARDS Tanım ve Tarihçesi

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), direkt veya indirekt etkiyle akciğerin akut inflamasyonu ile alveolar epitel ve endotelinin zedelenmesiyle oluşan, akut solunum yetmezliğine yol açan fazla miktarda protein içeren pulmoner ödem ile karakterize yaygın bir klinik bozukluktur (1).

ARDS, hidrostatik olmayan pulmoner ödem ve çeşitli etyolojilerle ilişkili olan hipoksemi, yüksek morbidite, mortalite (%10-90) ve tedavide maliyet artışı ile ilişkilidir (2). Tüm etyolojilere sahip ARDS olguları (karma grup) içeren çalışmalarda genel mortalite oranları %11 ile %87 arasında değişmektedir. Bu oran farklılığı çalışma tasarımının (28/30-gün veya 60-gün) mortalite oranını önemli ölçüde farklılaştırdığını göstermiştir (3).

ARDS, şiddetli hipoksemiye ve bozulmuş karbondioksit atılımına neden olan proteinden zengin pulmoner ödemden kaynaklanır. ARDS gelişimi ile ilişkili klinik bozukluklar arasında sepsis, pnömoni, mide içeriğinin aspirasyonu ve majör travma

önemli yer tutar. Arteriyel hipoksemi, akciğerin distal boşluklarında ödem sıvısının birikmesinden kaynaklanır. Bu hastalarda karbondioksit atılımı da anormaldir, bu da dakika ventilasyonunu, solunum hızını ve solunum işini artırır (4).

ARDS ilk tanımı, 1967'de Ashbaugh ve arkadaşlarının şiddetli akut solunum yetmezliği olan 12 hastanın durumlarını tanımlamalarına dayanmaktadır. ARDS; çeşitli uyaranlardan sonra akut başlangıçlı takipne, hipoksemi ve kompliyans kaybı ile kendini gösteren, rutin solunum tedavisi yöntemlerine yanıt vermeyen klinik bir durum olarak ifade edilmiştir. Klinik ve patolojik özellikleri, solunum sıkıntısı olan bebeklerde görülenlere, konjestif ateletazi ve reperfüzyon hasarı olan akciğerdeki durumlara çok benzediği gösterilmiştir (5).

1994 yılında, Kuzey Amerika-Avrupa Konsensüs Konferansı(North American European Consensus Conference, NAECC) bir tanımlama yaptı ve bu tanım üzerinde geniş konsensus sağlandı. Akut solunum sıkıntısı sendromu üzerine 2012 tarihinde yayınlanan Berlin kriterleriyle ARDS kavramı geçmişe göre çok daha iyi açıklanmış olsa da, gerek epidemiyoloji gerek klinik sonuçlar açısından, günümüzde hâlâ tanı konulması açısından sağlık merkezleri arasında yüksek düzeyde değişkenlik mevcuttur (6,7). Tablo 1' de ARDS kriterleri sunuldu.

Tablo 1: ARDS tanımlamasında AECC ve Berlin Kriterleri

	AECC Tanımı	Berlin Kriterleri
Başlangıç	Akut	Akut başlangıç, bir hafta içinde başlayan klinik veya yeni/kötüleşen solunum semptomları
Hipoksi	$PaO_2/FiO_2 < 200$ 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: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg En az 5 cmH ₂ O PEEP
PEEP gerekliliği	Yok	İnvaziv mekanik ventilasyonda (Hafif ve orta ARDS'de noninaziv ventilasyon olabilir)
Radyoloji	Pulmoner ödemle uyumlu bilateral infiltrasyon	Pulmoner ödemle uyumlu bilateral infiltrasyon
Ödem kaynağı	Sol atriyal hipertansiyon klinik bulgularının olmaması veya PCWP < 18	Kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi ile açıklanamayan solunum yetmezliği

AECC: American European Consensus Conference, ALI: akut akciğer hasarı, FiO_2 : inspiratuar oksijen fraksiyonu, PaO_2 : arteriyel oksijen basıncı, PCWP: Pulmoner Kapiller Uç/Oklüzyon Basıncı, PEEP: pozitif ekspiratuar sonu basıncı

Berlin kriterlerinde NAECC'den farklı olarak başlangıç bir hafta ile kısıtlanmış ve mevcut durumun kötüleşmesi de kriterlere alınmıştır. NAECC kriterlerinde hipoksemi PEEP veya sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure-CPAP) değerinden bağımsız olarak, PaO_2/FiO_2 değerinin ≤ 300 mmHg'dan

düşük olması şeklinde tanımlanmaktayken; Berlin kriterlerinde ise minimum PEEP değeri altındaki hipoksemi derecesi temel alınmıştır. Hipoksi derecesi hafif, orta ve ağır şeklinde üç gruba ayrılmıştır. NAECC ayrıca, aynı değişkenleri kullanarak, ancak hipoksemi için daha az katı bir kritere ($200 \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) sahip olan, akut akciğer hasarı (ALI) olarak isimlendirilen yeni bir tanımlama yapmıştır (8,9). Yine NAECC kriterlerinde ALI olarak tanımlanan grup, Berlin kriterlerinde hafif ARDS grubu olarak değerlendirilmiştir. Radyolojik bulgular iki tanımlamada da bilateral yaygın infiltrasyonlar şeklinde belirtilmiştir. Klinik tablo NAECC de sol atriyal hipertansiyon klinik bulgusunun olmaması ya da ölçüldü ise, pulmoner kapiller kama basıncının (pulmonary capillary wedge pressure-PCWP) 18 mmHg ya da daha düşük olduğu, Berlin kriterlerinde ise kalp yetmezliği ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamayan klinik durum şeklinde belirtilmiştir.

Arter kan gazı değerlendirmesine ve akciğer radyografisindeki değişikliklere göre akciğer hasarı açısından klinik spektrum oluşturulduğunda ALI daha hafif kısımda yer alırken, ARDS spektrumun çok daha ciddi kısmında bulunur.

ARDS'nin gerçek insidansı bilinmemektedir. NAECC tanımını kullanan ve ortalama tidal hacmi ≤ 9 ml/kg olacak şekilde ventile edilen yetişkinlerde ARDS insidansını gösteren üç Avrupa araştırması 5-7,2 /100 000 nüfus/yıl arasında değişen ARDS vakası insidansı bildirmiştir (10-12). Bu rakam, Amerika da yürütülen Li ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen 33.8 /100 000/yıl insidansından belirgin şekilde düşük gözlenmiştir (13).

Pediyatrik hastalarda ise bir çalışmada ventilasyon yönetimi, gaz değişimi, hemodinami ve organ disfonksiyonu ile ilgili verilerin analizine göre 146 mekanik ventilasyon uygulanan hasta, akut solunum sıkıntısı sendromu tanımını karşılamış ve bu çalışma 15 yaş altı popülasyonda ARDS insidansını 3,9/100000/yıl olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ARDS en sık nedenleri pnömoni ve sepsis olarak tespit edilmiştir (14).

2.2.PARDS Tanı ve Şiddeti Hakkında Yol Gösteren Başlıklar

Erişkin ARDS ve Pediatrik ARDS arasında bazı farklılıklar olduğundan yeni bir tanımlama gereksinimi nedeniyle Pediatrik ARDS (PARDS) olarak bir tanım ortaya çıkmıştır.

2.2.1. Yaş

PARDS çocukluk çağının her aşamasında gelişebilir. Fakat perinatal dönemde görülen bazı durumlar tanı kriterlerinden çıkarılmıştır. Akut hipoksemiye yol açan ve tanı kriteri olarak kabul görmeyen nedenler şu şekilde sıralanabilir (15).

-Prematüriteyle ilişkili olan akciğer hastalıkları

-Perinatal dönemde meydana gelen akciğer hasarı (Doğumla ilişkili pnömoni ve sepsis, Mekonyum aspirasyonu)

-Diğer doğumsal anomaliler (alveoler kapiller displazi veya konjenital diafragma hernileri).

2.2.2. Ödem Nedeni

PARDS de pulmoner ödem beklenmektedir. Hastalarda aşırı sıvı yüklenmesi ve kalp yetmezliğine bağlı olmayan akciğer ödemi gelişmesi şartı aranmaktadır. Sol ventrikül fonksiyon bozuklukları olanlarda PARDS kriterleri var ve akciğer ödemi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile açıklanamıyorsa bu hastalar da Pediatrik ARDS olarak kabul edilmektedir (15).

2.2.3. Görüntüleme

Akciğer radyografisinde akciğerin akut parankim hasarı ve yeni infiltrasyonu PARDS tanısı için gereklidir. PARDS infiltrasyonun genellikle bilateral olduğu görülmüştür. Kalp yetersizliği veya kardiyak komponent varlığını dışlamak için gerekirse EKO yapılması tanı için faydalı olabilmektedir (15).

2.2.4. Oksijenizasyon

Hipoksemi PARDS'nin en önemli özelliklerinden biridir. Hipokseminin derecesi hastalığın şiddeti için önemlidir. Çocuklarda arter kan gazı alınması her hastada mümkün olmadığı için değerlendirmede oksijenasyon indeksi ($OI = PaO_2/FiO_2$) yerine oksijenasyon saturasyon indeksi ($OSI = SpO_2/FiO_2$) de kullanılabilir. Non-invaziv mekanik ventilatör desteği sağlanan hastalarda da PaO_2/FiO_2 bakılmadığında SpO_2/FiO_2 (OSI) değeri kullanılabilir. Hastalarda oksijen desteği kan oksijen saturasyon değeri %88-97 arasında olacak şekilde ayarlanır (15).

2.3. PARDS ın Birliktelik Gösterdiği Diğer Durumlar

Kronik akciğer hastalığı olanlar, siyanotik doğumsal kalp hastaları ve sol ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalar ilk başta PARDS olarak kabul edilmemekle beraber bu hastalara yönelik Pediatrik ARDS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler tablo 2 de gösterilmiştir.

2.3.1. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalarında PARDS

Yaş, ödemin kaynağı, başlangıç zamanı ve akciğer görüntüleme bulguları ile PARDS kriterlerini karşılayan hastalarda altta yatan kardiyak durumla açıklanamayan hızlı oksijenizasyon bozukluğu gelişmesi durumunda PARDS den şüphelenilmelidir.

2.3.2.Kronik Akciğer Hastalarında PARDS

Yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ile PARDS kriterlerini karşılayan hastalarda akciğer görüntülemesinde yeni tutulum alanları ve oksijenizasyonda akut bozukluk gelişmesi durumunda PARDS den şüphelenilmelidir.

2.3.3.Sol Ventriküler Disfonksiyonu Olanlarda PARDS

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğuyla açıklanamayan, yaş, başlama zamanı ve ödem kaynağı ile PARDS kriterlerini karşılayan hastalarda akciğer görüntülemelerinde yeni tutulum alanlarının oluşması ve hızlı oksijenasyon bozukluğu gelişmesi durumunda PARDS den şüphelenilmelidir.

PARDS ı toparlayan özellikler tablo 2’de gösterilmiştir. PARDS de perinatal dönemle ilgili akciğer hastalığı olanlar dışlanmıştır. Hadisinin 7 gün içinde başlaması, kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle açıklanamayan solunum yetmezliği gelişmesi, akciğer parankiminde yeni tutulumların olması, oksijenizasyon tanı kriterleridir. Tablo 3’te PARDS deki istisnalar gösterildi. Kronik akciğer hastalığı, siyanotik kalp hastalığı, sol ventriküler disfonksiyonu olan özel popülasyonlardaki istisnalar belirtilmiştir (15).

Tablo 2: Pediatrik ARDS Tanı Kriterleri (Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği-Pediatrik Akut Respiratuvar Distres Sendromu (PARDS) Protokolü)

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanır			
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişmesi			
Ödemin Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği			
Görüntüleme Bulguları	Akciğer parenkiminde yeni tutulum bulgularının olması			
	Non-İnvaziv mekanik ventilasyon		İnvaziv Mekanik Ventilasyon	
Oksijenizasyon	PARDS(Şiddet derecelendirilmez)	Hafif	Orta	Ağır
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP $\geq$ 5 cm H ₂ O PF oranı $\leq$ 300 SF oranı $\leq$ 264	4 $\leq$ Oİ $\leq$ 8 5 $\leq$ OSİ $\leq$ 7.5	8 $\leq$ Oİ $\leq$ 16 7.5 $\leq$ OSİ $\leq$ 12.3	Oİ $\geq$ 16 OSİ $\geq$ 12.3

PARDS:Pediatrik Akut Respiratuvar Distres Sendromu, SpO₂: Oksijen saturasyonu, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, BİPAP: İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı. P/F=PaO₂/FiO₂. S/F=SaO₂/FiO₂.. Oİ: Oksijenasyon indeksi = (FiO₂ × ortalama hava yolu basıncı × 100)/PaO₂. OSİ: Oksijenasyon satürasyon indeksi = (FiO₂ × ortalama hava yolu basıncı × 100)/SpO₂

Tablo 3 Özel Popülasyonlarda PARDS

Özel Popülasyonlar	
Siyanotik Kalp Hastalığı	Altta yatan kardiyak durum ile açıklanamayan ani oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, ödemin kaynağı, başlangıç zamanı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyorsa PARDS tanısı konur
Kronik Akciğer Hastalığı	Ani oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, ödemin kaynağı, ve başlangıç zamanı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise ve akciğer görüntülemesinde yeni tutulum bulguları varsa PARDS tanısı konur
Sol Ventriküler Disfonksiyon	Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamayan oksijenizasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon alanları saptanan hastalarda yaş, ödemin kaynağı ve başlangıç zamanı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur

2.4.ARDS Etiyolojisi

ALI/ARDS'nin en sık nedeni bakteriyel, viral ve fungal nedenli pnömonilerdir (16,17). Akciğer hasarının ikinci en yaygın nedeni, pulmoner olmayan enfeksiyöz bir kaynakla ilişkili olabilen şiddetli sepsistir. ALI/ARDS'nin diğer önemli nedenleri; mide içeriğinin aspirasyonu, büyük travmayı takiben kanama ve şok, ve daha nadir olarak şiddetli akut pankreatit, transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı ve ilaç reaksiyonlarıdır (18).

ARDS direkt nedenleri; pnömoni, mide içeriği aspirasyonu, boğulma, akciğer kontüzyonu, duman inhalasyonu, radyasyon hasarı, pulmoner vaskülit, miliyer tüberküloz, akciğer transplastasyonu veya pulmoner embolektomi sonrası reperfüzyon hasarıdır (19).

ARDS indirekt nedenleri; sepsis, majör travma, akut pankreatit, şiddetli yanıklar, kardiyojenik şok, MI, çoğul kan transfüzyonları, nörojenik pulmoner ödem, emboli (amniyon sıvısı, pıhtı), kafa travmaları, sss kanamaları, damar içi koagülasyon (DIC), alerjik reaksiyonlar, zehirlenmeler, lenfoma, üremi, diyabetik ketoasidozudur (19).

2.5.ARDS Patofizyolojisi

ARDS gelişen hastalar tipik olarak üç farklı ve ardışık faz olarak ilerler (20,21). Bu fazlar eksüdatif faz, proliferatif faz ve fibrozis fazıdır.

2.5.1. Eksüdatif Faz

Alveol duvarının endotel ve epitelyal yüzeyindeki hasarı, akciğerin interstisyumuna proteinden zengin ödemin geçişini kolaylaştırır. Hasarın ilerlemesi ile alveoller ödem mayisi ile dolarken diğer kısımları eksternal kompresyon veya pulmoner hasara yol açan mediatörlerin etkisiyle surfaktan yapı ve aktivitesinin bozulmasıyla birlikte alveolar yüzey gerilimindeki artışlara bağlı olarak kollaps gelişir (22). Bu fazda koagülasyon kaskadı da aktifleşmekte ve oluşan fibrin tıkaçları ve kapiller mikrotrombüsler gaz değişimini engellerken diğer taraftan bu dönem boyunca gözlenen trombositopeniye katkıda bulunur (22). Yüksek irtifa akciğer ödemi, yağ embolisi, akut ilaç reaksiyonları gibi akut pulmoner hasarların bazı formları ARDS'nin eksüdatif fazından sonra diğer fazlara geçiş olmadan hızlı ve tamamen iyileşme gösterebilir. Prognoz bu gibi durumlarda sendromun tüm fazlarının gözleendiği olgulardan daha iyi seyreder. Bu sebeple ARDS içine bu olguların alınıp alınmaması konusunda bazı çekinceler doğmuştur (20,23,24).

2.5.2. Proliferasyon Fazı

ARDS de ikinci faza ulaşan hasta akciğerinde hasarın başlamasından sonra 3-4 gün içinde proliferatif değişiklikler görülmeye başlar. Alveollerin epitelyal yüzeyi

boyunca tip I pnömositlerin ölümü ile oluşan boşlukları tip II pnömositler çoğalarak doldurur. İnterstisyuma yakın bölgelerde fibroblastlar çoğalarak ekstraselüler alanda konnektif doku oluşturmaya başlarlar. Bazı fibroblastlar alveol yüzeyine geçerek çoğalır ve granülasyon dokusu oluştururlar (22). ARDS olan akciğerde eğer onarım aşaması geçiş olursa erken olan proliferatif değişiklikler, strüktürel bütünlüğü bozulan alveoler kapiller membranı tamir eder. Eğer proliferatif cevap onarım aşamasını gerçekleştirmeden devam edecek olursa alveol yapısının progresif kapanmasına neden olur ve alveol yüzeyi granülasyon dokusu ile kaplanır. Efektif gaz değişimi artık olmaz ve alveolo-kapiller membranın fibrotik dönüşümü başlar (20).

2.5.3. Fibrozis Fazı

Solunum yetmezliği başlangıcından 8-10 gün sonra pulmoner fibrozis görülmeye başlarken, takip eden günlerde değişik boyutlarda fibrozis gelişir, bu günler veya haftaları alabilir. İleri düzeyde fibrozis gelişen hastalarda alveolo-kapiller membranlar oluşur ve alveoler keselerin yüzeyi fibröz dokudan oluşan kalın düzensiz bantlarla kaplanır. 3-4 hafta sonra ileri derecede hasara uğrayan akciğer alanlarında süngerimsi yapı oluşturan çok fazla hava kistleri oluşur. Genişlemiş bronşiyoller fibrozis dokusundan oluşan kalın duvarlarla birbirlerinden ayrılır. Kadavralar üzerindeki incelemeler akciğerlerin makroskopik olarak grimsi bir renk ve havasız bir görünüm aldığını ve kütlece ağırlaştığını gözler önüne sermiştir. Akciğer zarları üzerinde kanama şeklinde odaklar mevcuttur (25).

Patofizyolojik değişikliklere göre ALI hafif, orta ve şiddetli şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Akciğer kompliyansındaki azalma, hipoksemi derecesi, endotelyal hücrelerdeki değişiklik, interstisyumdaki ödem miktarı, tip 1 ve tip 2 epitelyal hücrelerdeki değişim parametrelerine göre gruplamaya gidilmiştir. Tablo 4'te ALI gruplaması gösterilmiştir. Hafif ALI' de akciğer kompliyansı hafif derece azalmışken şiddetli ALI' de PEEP' e cevap vermeyen şiddetli bir kompliyans azalması beklenir. Orta ALI' de ise PEEP' e cevap veren kompliyans azalması beklenir. Şiddetli ALI' de O₂ veya PEEP' e cevap vermeyen hipoksemi beklenirken orta ALI' de PEEP' e cevap veren hipoksemi beklenir. Hafif ALI' de oksijene cevap veren hipoksemi beklenir.

Hafif ALI’ de endotelial hücreler arasındaki geçirgenlik artmaya başlar. Orta ALI’ de hücrelerde metabolik disfonksiyon görülmeye başlarken şiddetli ALI’de metabolik disfonksiyon derecesi artar. Hafif ALI’ de intertisyumda ödem başlarken orta ve şiddetli ALI’ de ödem daha belirgin hale gelir. Tip 1 epitelyal hücrelerde sekestrasyon orta şiddetli ALI’ de görülmeye başlarken şiddetli ALI’ de oldukça yoğun şekilde görülür. Tip 2 epitelyal hücrelerde hipermitoz ve konsolidasyon orta ALI’ de görülmeye başlarken şiddetli ALI’ de metabolik disfonksiyon başlar ve konsolidasyon daha da şiddetlenir.

Tablo 4: ALI Spektrumunda Major Patofizyolojik Açıklamalar(Shapiro ve Peruzzi'den modifiye) (22)

	Hafif ALI “Nonkardiojenik ödem”	Orta ALI “Erken ARDS”	Şiddetli ALI “Geç ARDS”
Akciğer	Hafif↓	Anlamli ↓↓	Şiddetli↓↓↓
Kompliyansı		PEEP’ e cevap veren	PEEP’ e cevap vermeyen
Hipoksemi	Hafif O ₂	Anlamli PEEP’ e cevap veren	Anlamli O ₂ veya PEEP’ e cevap vermeyen
Endotelial Hücreler	Geçirgenlik↑↑	Metabolik disfonksiyon +1	Metabolik disfonksiyon +4
İntertisyum	Ödem ↑	Ödem ↑↑↑	Ödem ↑↑↑
Epitelyal Hücreler		Sekestrasyon ↑→ ↑↑↑	Sekestrasyon ↑↑↑↑
Tip 1			
Epitelyal Hücreler		Hipermitoz Konsolidasyon	Metabolik disfonksiyon Konsolidasyon
Tip 2		↑ → → ↑↑↑	→ ↑↑↑↑

PEEP:Pozitif End Ekspiratuar Pressure, ALI:Akut Lung Injury

2.6. ARDS Risk faktörleri

Bazen birden fazla sebep ARDS'ye neden olabilir. ARDS vakalarının yaklaşık olarak yarısında pulmoner kaynaklı enfeksiyon ilk sırada bulunur, ikinci sırada pulmoner kaynaklı olmayan sepsis yer alır (26).

Özellikle hastayla ilgili bazı değişkenlere sahip gruplarda ARDS gelişme riski ve mortalite oranı artmıştır. Bu risk faktörleri arasında yaş (26-29), erkek cins, Afro-Amerikan ırk (30), alkolizm ve sigara maruziyeti daha yüksek görülme oranı ve mortalite ile ilişkilidir (31-35). Daha yüksek Body Mass İndeksine sahip hastaların ARDS riskleri artmasına rağmen mortalite ilişkisi açık bir şekilde gösterilememiştir (36-38). Diyabet tedavisi ve hastane öncesi antiplatelet tedavi, ARDS gelişiminde koruyucu bir etkiye sahip görünmektedir (39-41).

2.7.ARDS Kliniği

ARDS'nin başlıca klinik özellikleri: akut başlangıçlı olması, şiddetli hipoksemi ve sol kalp yetmezliği veya aşırı hacim yüklenmesi olmaksızın bilateral pulmoner infiltrasyon olmasıdır. ARDS'nin en erken belirtileri aniden ortaya çıkan solunum sıkıntısı ve hipoksemdir (örneğin dispne, takipne). ARDS klinik başlangıcı ciddi hipoksi, wheezing, inspiratuar ral, takipne, taşikardi gibi nonspesifik ve çoğu kez silik bulgularla başlamaktadır. 1-2 gün içinde tablo maksimum şiddetine ulaşma eğilimindedir. Göğüs röntgeni semptomların başlamasından sonraki ilk saatlerde açığa çıkmayabilir ancak bilateral pulmoner infiltrasyon ilk 24 saatte akciğer görüntülemelerinde ortaya çıkmaya başlar. Mekanik ventilasyona ihtiyaç gösteren ilerleyici hipoksemi genellikle hastalığın ilk 48 saatinde ortaya çıkar. Altta yatan pankreatit, sepsis gibi durumlara bağlı olarak klinik gidişat değişiklik gösterebilir. Karın ağrısı, oligüri, anüri, şok, DIC gibi bulgular gözlenebilir. Klinik olarak stabil olan hastaların ani olarak kötüleşmesi sık rastlanan durumlardandır.

2.7.1.ARDS Tanı Koymada Zorluk

1994 yılında ARDS ve ALI tanı kriteri için bir konsensüs oluşturuldu (42) ancak bu durumun tanımlayıcı özellikleri arasında belirsizlik mevcuttu. Bu kriterler şunları içeriyordu:

(a) ARDS için PaO_2/FIO_2 200 mm Hg altı,

(b) ALI için PaO₂/FIO₂ 300 mm Hg altı ve

(c) Pulmoner arter kama basıncı (PAWP) 18 mm Hg altı (sol kalp yetmezliğini ekarte etmek için) (43)

ARDS için yapılan tanı kriterlerinin çoğu nonspesifiktir ve akut solunum yetmezliğinin diğer sebepleri ile ortakdır.

2012 yılında Berlin Kriterleri olarak yeni bir konsensüs oluşturuldu ve ARDS tanısındaki kısıtlılıklar çözülmeye çalışıldı ancak bu tanımlamanın da sınırlanmaları mevcuttu. ARDS tanısında Berlin kriterleri ile yapılan değişiklikler şunlardı:

-PEEP oksijenasyon parametrelerine eklendi.

-Akut akciğer hasarı(ALI), ARDS spektrumu tanısından çıkarıldı.

-Pulmoner kapiller kama basıncı tanı kriterlerinden çıkarıldı.

-Akut tanımı netleştirilerek ilk 7 günde başlayan klinik durum veya yeni kötüleşen semptomlar olarak ifade edildi.

-Akciğerdeki opasiteler terimi diğer opasite nedenleri ile açıklanamayan opasiteler olarak değiştirildi.

2.8. ARDS Laboratuvar Bulguları

İmmun hücre aracılı alveolar epitelyal ve interstisyel endotelin destrükte olmasıyla plazma, plazma proteinleri ve hücrel içerik interstisyum ve alveolar boşluğa geçer. Bu süreçle birlikte nötrofiller ve makrofajlar inflamatuvar odağa göçerler. Üretilen inflamatuvar eksüda, sürfaktan ile etkileşir ve sürfaktan disfonksiyonuna neden olur. Epitel iyon kanallarının kaybıyla birlikte ödem sıvısının interstisyel aralığa geri dönmesi için gerekli ozmotik kuvvetlerin oluşumu bozulur. Nötrofil ve makrofajlar hyalen membran gelişimine neden olur. Hyalen membranlar

pulmoner kompliyansa azalmaya neden olur ve akciğerlerde gaz difüzyonu bozulur. Epitel ve endotel hasarıyla birlikte ventilasyon perfüzyon dengesizliğinin artmasıyla birlikte refrakter hipoksemiye neden olur. Mikrotrombüsler ve vasküler tonusda bozulmalar pulmoner hipertansiyonla sonuçlanır (44,45).

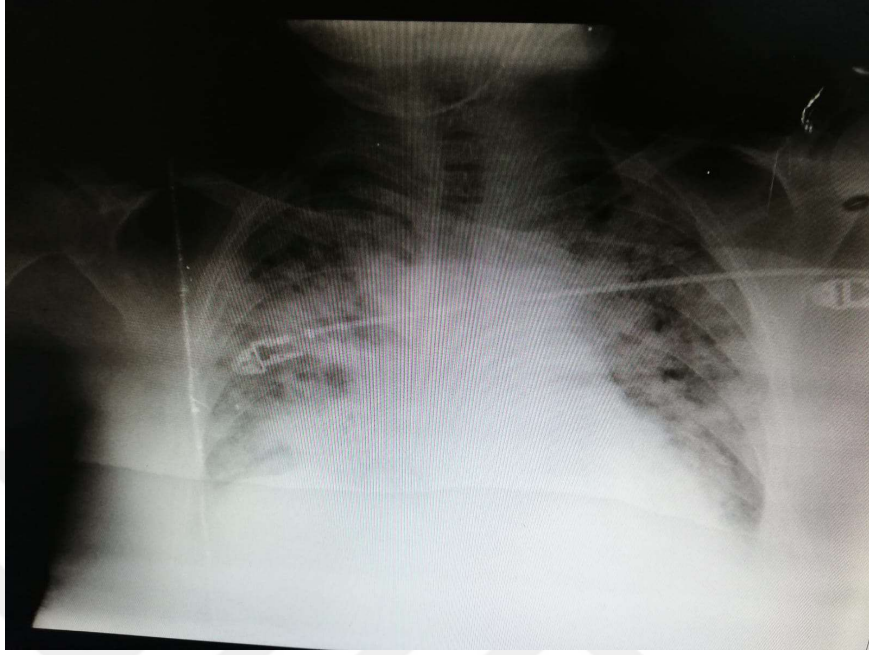
Pnömoni gibi doğrudan hasarlanmanın olduğu pulmoner ARDS' de akciğerlerde yaygın konsolidasyon izlenirken, sepsis gibi durumlara sekonder hasarlanmanın olduğu ARDS' de yaygın interstisyel ödem ve alveolar kollaps görülmüştür (46,47). Sepsis gibi sekonder hasarlanmanın neden olduğu ARDS hastalarında IL-6 ile IL-8 seviyeleri daha fazla saptanmıştır (48).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında, IL-8 düzeyi belirgin derecede yükselmiştir. Bu ALI ve ARDS mevcudiyeti bulunan hastalarda daha yüksek ölüm oranıyla birliktelik gösterir. Elektrolit imbalansı, böbrek ve karaciğer yetersizliği, diğer sık görülen komplikasyonlardan bazılarıdır (20,49-52)

2.9. ARDS Radyoloji Bulguları

Akciğer infiltrasyonu ince granüler yapıdadır veya diffüz buzlu cam görünümü alır ve plevral efüzyon olmaksızın tüm akciğere eşit olarak dağılmıştır. Ancak, bu karakteristik özellikler her zaman mevcut değildir. ARDS olan akciğer grafisi aşağıda gösterilmiştir (şekil 1). Plevral efüzyon bulunan hastalarda, infiltrasyon hiler bir belirginlik gösterir ve çoğunlukla alt akciğer alanları ile sınırlıdır, sol hemidiyaframın yükselmesi olası bir plevral efüzyonu düşündürür. Bu akciğer grafileri kardiyojenik pulmoner ödem ile karıştırılabilir. ARDS'nin radyografik görünümü nedeniyle, yalnızca akciğer grafisi kullanarak ARDS'yi güvenli bir şekilde tanımlamak mümkün değildir (53).

Pnömoni gibi direk pulmoner sebeplere bağlı olarak gerçekleşen ARDS' de konsolidasyonlar daha çok yama tarzındayken, sepsis gibi ekstrapulmoner nedenlere bağlı gelişen ARDS'de konsolidasyonlar bilateral simetrik ve daha yaygındır (54).



Şekil 1 : Akut pankreatite sekonder gelişen ARDS

2.10. ARDS Tedavisi

ARDS'ye yönelik herhangi bir spesifik tedavide başarı sağlanamamış, bu sebeple destek tedavileri uygulanmıştır. Destek tedavileri farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi olmak üzere ikiye ayrılır.

ARDS tedavisinde çok sayıda farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler denenmiştir. Bu tedaviler arasında glukokortikoidler, nitrik oksit, yüzey aktif maddeler, sürfaktan, antioksidan maddeler, proteaz inhibitörleri ve çeşitli diğer anti-inflamatuar tedaviler, ventilasyon stratejileri ve sıvı yönetimi yer alır. Ne yazık ki, bugüne kadar farmakolojik tedavilerin hiçbirinin tam etkililiği gösterilememiştir (55), ancak bu destek tedavilerinden bazıları, akciğer hasarı nedenlerinden kaynaklanan hasta grubuna daha etkili olabilmektedir. Bununla birlikte, spesifik bir farmakolojik tedavinin olmamasına rağmen, akciğer koruyucu ventilasyon, ALI' nin mortalitesini düşürdüğü gözlenmiştir (56). Ayrıca, ARDS hastalarında sıvı koruyucu stratejinin kullanılması mekanik ventilasyon süresini kısaltmıştır (57)

Sepsis akciğer hasarının en ölümcül ve en sık sebebi olduğu düşünüldüğünde, sepsis tedavi çalışmaları ARDS tedavisi ile yakın ilişkilidir (58)

ARDS fizyopatolojisinde inflamasyon önemli yer tuttuğu için, steroidlerin tedavide yer alması neredeyse kaçınılmazdır, aynı zamanda steroidlerin fibrozisi azaltma yeteneği de bu tedaviye eklenme sebeplerindendir. Ancak steroid kullanımı konusunda kesin bir öneride bulunmak için yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır (57).

2.10.1. Altta Yatan Hastalığın Tedavisi

Pediyatrik ARDS'ye sebep olan nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Nedeni enfeksiyon olan durumlarda enfeksiyon kaynağı bulunarak ilk aşamada antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

ARDS'li hastalarda etyolojiye göre tedavi farklı yaklaşımlar gösterir, tedavinin esasını altta yatan etyolojiye yönelik tedavi oluşturur. Sekonder nedenlere bağlı ARDS olgularında öncelikle sepsis kaynağı ve diğer nedenlere bağlı olarak gelişen enfeksiyon tedavileri ön planda iken, primer ARDS vakalarında nazokomiyal pnömoni tedavileri öncelik taşır. Hastalığın ilerleyen safhalarında sedatif ve parolitik ajanların kullanımı, uzamış entübasyon ve aspirasyon gibi durumlara bağlı olarak gelişebilen ventilatör ilişkili pnömoniler diğer başlıca faktörlerdendir. Akut Respiratuar Distres Sendromunun en yaygın görülen geç dönem komplikasyonu ventilatör ilişkili pnömonidir. Çoğunlukla hastalığın yedinci gününden itibaren uzamış entübasyon, sık aspire etme ve yetersiz beslenme ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde ön planda bulunmaktadır (59). Mekanik ventilasyonla ilişkili pnömoni sıklığı % 15-60 arasında değişen oranlardadır. Ventilatör ilişkili akciğer enfeksiyonu etkenleri Streptococcus pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus gibi mikroorganizmalarla beraber yoğun bakım merkezlerinde sıkça karşılaşılan diğer Gram (-) bakterilerdir. Klinik olarak pürülan sekresyonlu öksürük, vücut sıcaklığı yüksekliği, akciğer görüntülemesinde yeni konsolidasyon alanları ve ventilasyon/perfüzyon oranında (V/Q) kötüleşme uyarıcı olmalıdır. Enfeksiyonun durumuna göre 8 gün ile 15 gün uygun antibiyotik tedavisi uygulanması ventilatörle

ilişkili pnömoni tedavisinde etkili bulunmuştur (60). Ancak tüm tedavi protokollerine rağmen mortalite ARDS vakalarında % 80 düzeyindedir.

2.10.2. ARDS de Nonfarmakolojik Destek Tedavileri

ARDS Sıvı Yönetimi-Hemodinamik Destek

ARDS'deki akciğer konsolidasyonu inflamatuvar bir eksüdadır ve sıvı dengesinden etkilenmez ve bu sebeple diürez pnömoninin neden olduğu sızıntıyı azaltmaz. Ancak pozitif sıvı dengesinden kaçınmak, solunum yetmezliğini şiddetlendirebilecek akciğerde istenmeyen plevral efüzyon gibi sıvı birikimlerini önleyecektir. Araştırmalar, ARDS'li hastalarda pozitif sıvı dengesinden kaçınmanın mekanik ventilasyon süresinde kısalma sağlayabileceğini göstermiştir (61) ve mortalitede azalma sağlayabileceğini göstermiştir (62).

Bununla birlikte, sıvı eksikliklerinden kaçınmak ve intravasküler hacmi korumak mekanik ventilasyon sırasındaki pozitif intratorasik basınç yüksekliğine bağlı intravasküler hacimdeki eksikliklere yanıt olarak kalp debisinde azalma eğilimi nedeniyle önemlidir.

ARDS'de sıvı yönetiminde amaç kan volümü, kardiyak debi ve oksijen sunumunu optimum düzeyde tutacak minimum pulmoner kapiller oklüzyon basıncını sağlamaktır (63). Ekstravasküler pulmoner sıvı düzeyinin düşük tutulmasını sağlayan çalışmalarda mortalite oranının anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir (64). Uluslararası uzlaşma konferansı raporuna göre uygun zamanda sıvı resusitasyonu ve hemodinaminin sağlanması esas noktadır (65). Damariçi volümün normal düzeye getirilmesi esas amaçtır ancak bu amacın yerine getirilmesinin kristaloidler veya kolloidlerle mi yapılacağına yönelik kesin veriler yoktur. Santral venöz basıncın 4 ile 12 mmHg dan yüksek olması veya pulmoner arter wedge basıncının 6 ile 14 mmHg arasında olması yeterli hidrasyona işaret eder ancak buna rağmen hastanın kan basıncı düşük seyrediyorsa ortalama arter basıncını 55-65 mmHg düzeyinde tutabilmek için vazopressor desteği sağlanması gereklidir. Böyle durumlarda dobutamin kalp debisini

arttırıcı etkileri sebebiyle dopamine kıyasla öncelikle tercih edilmelidir. Çünkü dopamin pulmoner venlerde vazokonstriksiyon yaparak pulmoner kapiller hidrostatik basıncı artırır ve pulmoner ödeme zemin hazırlar. Hidrasyon ve vazopressor destek tedavileri organ perfüzyonunun klinik göstergeleri olan kan pH'sı, baz defisiti ve idrar çıkımı ile takip edilebilir. Pulmoner hipertansiyonu ve sol kalp yetmezliği olanlarda ise pulmoner arter kateteri pulmoner arter kama basıncı ve kardiyak output hakkında değerlendirme imkanı sağlayarak daha faydalı bilgiler sunabilir. Düşük protein seviyeleri, sıvı yüklenmesi ve tartı alımı ARDS kliniğine negatif etkide bulunmaktadır. Yetişkin ARDS hastalarında serum total proteini $\leq 5,0$ g/dl olanlarda randomize prospektif çift kör bir çalışmada ortalama 1 g/kg/gün albumin desteği sağlananlarda ve idrar çıkımına göre düzenlenen diüretiklere oksijenizasyon, sıvı balansı ve hemodinamik durumda iyileşme görülmüştür (66).

Transfüzyon

Hemoglobin düzeyi >7 gr/dl olmalıdır. Laktat > 4 mmol/L ve/veya ScvO₂ $< \%65$ ve/veya ileri derecede hipoksi varlığında hemoglobin düzeyinin >10 gr/dl olması hedeflenir.

Pron Pozisyon

Hastayı sırtüstü pozisyonundan pron pozisyona çevirmek akciğerin az havalanan arka kısımdan iyi havalanan ön kısma kan akışını artırarak pulmoner gaz değişimini iyileştirebilir. Pron pozisyonun ARDS mortalitesi üzerine etkisi düşüktür, ancak akciğer koruyucu ventilasyonu pron pozisyon ile birleştiren bir çalışma, şiddetli ARDS'li hastalarda (PaO₂/FIO₂ <100 mm Hg) beklenenden daha düşük bir ölüm oranı sağlamıştır (67). Pron pozisyonunda hava yolu kontrolünde, cilt bakımında zorluklarla karşılaşma riski sıktır ancak sınırlı kaynağa sahip hastanelerde refrakter hipoksemi için tek çözüm olabilir.

Hastalara pron pozisyon verilmesi rutin olarak önerilmez. Ağır ARDS vakalarında oksijenizasyonda düzelme sağlanamıyorsa özellikle mekanik ventilasyonun ilk zamanlarında (ilk 3 gün) uygulanmalıdır (68).

Pron pozisyonda alın, göğüs, iliak kemikler ve dizler gibi basıya maruz kalan yerlerde erezyon olmasını önlemek için pedler kullanılabilir. Hastalara pron pozisyon verilirken kateterler, endotrakeal tüp gibi şeylerin çıkmamasına ve malpozisyon olmamalarına özen gösterilmelidir. Pron pozisyonda iken yine akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmasına özen gösterilmelidir. Pron pozisyon hastanın durumuna göre günde belli aralıklarla olmak kaydıyla en az 10-12 saat önerilmektedir (68).

Pron pozisyona iyilişme yanıtı akciğer hasarının erken dönemlerinde ve sekonder sebeplerle gelişen ARDS' de daha iyidir. İndirek ARDS' de esas problem akciğerde interstisiyel sıvı fazlalığı ve atelektazi iken primer ARDS' de ise esas problem pulmoner konsolidasyondur. Yapılan çalışmalar primer ARDS' de pron pozisyona yanıtın iyi olmadığı yönündedir (69).

Ekstra Korporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)

ECMO, refrakter hipoksemili hastalarda değişken bir başarıya sahiptir ve yalnızca ECMO programları olan merkezlerde ve diğer tedaviler başarısız olduğunda uygulanır (70).

Akciğer koruyucu ve oksijenasyonu artırıcı stratejilere rağmen akciğer fonksiyonlarını yerine getiremiyor ve gaz değişimi yetersiz ise ECMO ya geçiş düşünülmelidir. Akciğer transplantasyonu düşünülen veya geri dönüşlü pulmoner yetersizliği olan hastalarda uygulanmalıdır. Hastanın kliniği ve öyküsü dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve durumuna göre karar verilmelidir. ECMO için kesin endikasyonlar olmamakla birlikte mekanik ventilasyonda destek ihtiyacı yüksek vakalar ilk 1 hafta içinde değerlendirilmelidir (71).

Hasta ECMO'dan ayrıldıktan sonra 24 saat yaşamını devam ettiriyorsa ECMO uygulaması başarılı kabul edilir (71).

2.10.3. Ventilasyon Desteği

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanmasına bağlı gelişen komplikasyonların invaziv mekanik ventilasyon uygulanmasından daha az gerçekleşmesi ve sedatiflere daha az ihtiyaç olması gibi avantajları nedeniyle gittikçe daha çok tercih edilen mekanik ventilasyon seçeneği olmuştur. ARDS nin erken döneminde uygun vakalarda, tecrübeli ekiple denenebilir. Özellikle immünsüpresyon durumu olanlar için önerilmektedir (70).

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanmasında ana amaç solunum yetmezliği ve hipoksemi olan hastalara destek tedavisi sağlanmasıdır. ARDS vakalarının prognozunda direk etkili başlıca faktör mekanik ventilasyon uygulama stratejisidir. Ventilatör ilişkili pulmoner hasarda çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Bu nedenle sekonder hasardan korunmak için ana amaçlarımızdan biri akciğer koruyucu ventilasyon olmalıdır. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi prognozun iyiye gidişatını sağlamıştır (72).

Ventilasyon stratejisinde amaç akciğer-kan arasında yeterli gaz değişimini sağlarken ventilatöre bağlı akciğer hasarından akciğerleri korumaktır (15).

Akciğer Koruyucu Ventilasyon Stratejisi

Akciğer koruyucu ventilasyonda, volutravma ve biyotravma riskini azaltmak amacıyla düşük tidal hacimler (6 mL/kg) kullanılır ve atelektazi riskini azaltmak için pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) kullanılır (73).

Akciğer koruyucu ventilasyonda dikkat edilecek hususlar:

- Bölgesel aşırı gerilmeyi önlemek (“Baby lung” konsepti)
- Alveollerin tekrar eden açılıp kapanma döngüsünü önlemek (Açık akciğer konsepti)
- Permisif hiperkapni
- Permisif hipoksemi (73)

Endotrakeal Entübasyon Tüpleri (ETT): Pediatrik ARDS’de akciğer compliansı azaldığından ve akciğer ventilasyonu sırasında basınçlar yükseldiği için yeterli ventilasyonu sağlayabilmek amacıyla kaflı endotrakeal entübasyon tüpleri kullanılmalıdır (15).

Endotrakeal Aspirasyon: Hava yolunu tıkayan sekresyon varlığında yapılarak havayolu açıklığı sağlanması gereklidir. Alveollerin kapanmasına sebep olmaması için aspirasyon basıncı çok yüksek olmamalı, aspirasyonun bronşlara zarar vermemesi için dikkatli uygulanmalıdır. Kapalı aspirasyon yöntemleri tercih edilebilir. Aspirasyon esnasında serum fizyolojik rutin uygulanmamalıdır. Sekresyonun koyu ve yapışkan olduğu durumlarda mukolitikler veya serum fizyolojik kullanılabilir (15).

Mekanik Ventilatör Modu: Tüm ARDS hastalarında olduğu gibi Pediatrik ARDS hastalarında herhangi bir modun başka bir moda üstünlüğü gösterilmemiştir. Konvansiyonel mekanik ventilatör modlarında volüm hedefli veya basınç hedefli

ventilatör modları kullanılabilir. Ekibin deneyimli olduğu ventilasyon modunun kullanılması önerilir (74).

FiO₂: Amaç arteriyel oksijen saturasyonunu >% 90 (PaO₂ > 60 mmHg) tutmaktır. Ağır Pediatrik ARDS vakalarında daha düşük saturasyonlara izin verilebilir. Yeterli oksijen basıncı sağlayabilecek en düşük FiO₂ uygulanması önerilir. Kronik akciğer hastalıkları veya siyanotik kalp hastalıkları bulunan vakalarda daha düşük oksijen saturasyonu hedeflenir (70).

Tidal Hacim/ Plato Basıncı Sınırlamaları: Yetişkin ARDS çalışmalarında “düşük tidal hacim” uygulamalarının prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir (74).

Pediarik ARDS vakalarında da yetişkin hastalarda olduğu gibi tidal hacmin düşük volümle uygulanması önerilir. Kompliyansı normal düzeye yakın olan Pediatrik ARDS’lilerde tidal hacmin 5-8 mL/kg, akciğer kompliyansının azaldığı ağır PARDS’lilerde ise tidal volüm 3-6 mL/kg olarak düzenlenebilir. Plato basıncı 30 cm H₂O’u geçen hastalarda ise tidal volümün <6 ml/kg şeklinde ayarlanması önerilen durumdur. Tidal volüm ayarlaması yapılırken basınç hedefli ventilasyon modlarında peak inspiryum basıncının (PIP) 28-30 cmH₂O olması, volüm hedefli ventilasyon modlarında ise plato basınçlarının 28 cm H₂O altında olması hedeflenir (74).

Hedef tidal volüme yavaş yavaş ulaşması amaçlanır. Tidal volüm yavaş yavaş azaltılarak (2 saat veya altında tidal hacim 1 ml/kg azaltarak) hedef tidal volüme ulaşıldığında hiperkapniye bağlı kan pH’ında ani düşme önlenmiş olur (74).

PEEP (Pozitif End-Ekspiratuar Pressure): Alveolar kollapsı ve atelektaziye gidişi önlemek ve “açma-kapanma hasarını” azaltmak amacıyla uygulanır. Ağır Pediatrik ARDS vakalarında oksijenizasyon ve hemodinamiye göre titre edilen orta düzey PEEP basınçları (10-15 cm H₂O) tavsiye edilmektedir. Ağır Pediatrik ARDS vakalarında plato basınçlarına dikkat edilerek 15 cm H₂O üzerinde PEEP değerleri kullanılması gerekebilir. Daha yüksek PEEP seviyeleri (örn; 15 cm H₂O), mekanik ventilasyon sürelerinde kısalma ve ARDS hastalarında sağkalımda sınırdan bir artış sağlamıştır (75). PEEP titrasyonu yapılırken oksijen sunumu, solunum sistemi

kompliyansı ve hemodinamik göstergeler sıkı takip edilmelidir. Ventilasyon sırasında akciğer sürücü basınç değerinin (driving pressure=akciğer plato basıncı-PEEP) prognozu belirlemede ve mortalite ile korelasyonunun daha iyi bir faktör olabileceği belirtilmektedir (72).

Mekanik Ventilasyonda Biotravma

Konvansiyonel, yüksek hacimli mekanik ventilasyon sırasında akciğerlerde yapısal bir hasar olmamasına rağmen akciğerin inflamatuvar/anti-inflamatuvar ortamı üzerinde önemli bir etkiyle akciğerlerde ve sistemik dolaşımda proinflamatuvar sitokinler ortaya çıkabilir (76,77). Bu proinflamatuvar durum biyotravma olarak adlandırılır ve akciğerlerde inflamasyon artışına yol açabilir (78).

Akciğer Açma Manevraları(Rekrütment Manevraları)

Ağır oksijenizasyon bozukluklarını gidermek amacıyla yavaş yavaş PEEP artırma veya azaltmayı içeren manevralar kullanılabilir. Yeterli veri olmaması sebebiyle bu tür manevraların uzun süreler uygulanması önerilmez.

Mekanik Ventilasyonda Gaz Değişimi

Oksijenizasyon ve ventilasyon hedefleri PARDS'ın ağırlık derecesine göre farklılık gösterir. PEEP değerinin 10 cm H₂O'dan düşük olduğu hafif PARDS vakaları için hedeflenen SpO₂ %92-97 olarak kabul görmüştür. PEEP değeri 10 cm H₂O'dan yüksek olan PARDS vaalarında daha düşük SpO₂ değerleri (%88-92) hedeflenir. Saturasyonun %92'den düşük olduğu durumlarda santral venöz oksijen parsiyel basıncı ve oksijen sunumu göstergeleri izlenmelidir. Orta ve ağır şiddetli PARDS vakalarında ventilasyon ilişkili akciğer hasarını azaltmak için “permisif hiperkapni” uygulanmalıdır (pH > 7.15, pCO₂ 65-80 mmHg). Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi kılavuzlarda tarif edildiği şekliyle pH değerinin 7.15-7.30 olması önerilmektedir. Daha düşük pH düzeyleri tavsiyesi için yeterli veri yoktur (72).

Hemodinamik bozukluklar, intrakraniyal HT, ağır pulmoner HT, doğumsal kalp hastalıklarının bazılarında ve ciddi ventriküler disfonksiyonda hiperkapni önerilmez. Bikarbonat verilmesi rutin olarak önerilmez. pH < 7.15 ise tidal volüm artırılabilir (Pplato 28 cmH₂O'ü geçmeyecek şekilde). İnspiryum ekspiryum oranları 1:1-1:3 arasında olmalıdır. pH > 7.45 ve hasta ventilatörü tetiklemiyorsa solunum sayısı azaltılır. PaCO₂ basınçlarının 25 mmHg dan düşük olduğu düzeylere izin verilmemelidir (72).

Akciğer kompliyansının azaldığı hipoksik solunum yetmezliği durumlarında plato basınç değerleri 28 cm H₂O'ü geçtiği zaman yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV) denenebilir. Konvansiyonel mekanik ventilasyonun yetersiz kaldığı hastalarda yüksek frekanslı ventilasyon denenebilir ancak rutin kullanımı önerilmez (79).

2.10.4. Farmakolojik Destek Tedavileri

Kortikosteroidler

Steroidler birçok enflamatuar ve profibrotik mediyatörün oluşumunu baskılamaktadır. ARDS'nin erken dönemlerinde yüksek doz metilprednizolon kullanımının yararlı etkisi gösterilememiştir fakat proliferatif aşamada (başlangıçtan 5-10 gün sonra) steroidlerin kullanılmasıyla sitokin aktivasyonunu baskılayan proinflamatuvar mediyatörleri artırarak morbiditeyi düşürdüğü gösterilmiştir (80).

Meduri ve arkadaşlarının bir çalışmasında 9 hastada ARDS başlangıcından itibaren 7. gününde 2 mg/kg metilprednizolon tedavilerine eklenmiş ve 5 gün sonra hastaların altısının kliniğinde iyileşme gözlenmiştir (23). 25 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise ARDS'nin 15. gününde 2 mg/kg metilprednizolon uygulanmış, 7 gün sonra %76 oranında bir iyileşme gözlenmiştir (81). Ciddi ARDS'li yetişkinlerde yapılan bir randomize çalışmada ARDS'nin 7. gününden sonra uygulanan uzun süreli metilprednizolonun akciğer hasarını iyileştirdiği, MODS skorları ve mortalite oranlarında düşme sağladığı gözlenmiştir (82).

ARDS'de steroid tedavisini değerlendiren çok fazla çalışma vardır ve bu çalışmaların sonuçları, steroid tedavisi ile ilişkili tutarlı bir sağkalım göstermemektedir (83) ancak steroid tarafından sağlanan başka faydalarda mevcuttur; inflamasyon belirteçlerinde azalma (hem pulmoner hem de sistemik inflamasyon), iyileştirilmiş gaz değişimi, mekanik ventilasyon süresinde kısalma ve yoğun bakım ünitesinde daha kısa yatış (83). Steroid tedavisi günümüzde yalnızca erken şiddetli ARDS ve başarılı tedavi edilemeyen ARDS vakalarında önerilmektedir (62). Steroidler ayrıca ARDS nin fibroproliferatif evreleri için potansiyel tedavi olarak önerilmiştir (84). Ancak ARDS vakalarında steroid uygulamasının etkinliği ve güvenilirliğini belirlemek için daha kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (70).

Uzun süreli glukokortikoid tedavisinin PaO_2/FiO_2 'de ve sistemik inflamasyon belirteçlerinde anlamlı iyileşme; nötrofil sayısı, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakım yatış süresinde önemli bir azalma sağladığı bildirilmiştir. Mekanik ventilasyon süresindeki azalmanın büyüklüğü önerilen düşük tidal hacimli ventilasyon veya konservatif sıvı yönetimi stratejisi ile gözlemlenenden çok daha fazladır. Ventilatör ayarlarını düşük tidal volüme ayarlayarak, sağ kalımda olumlu etkisi gözlenen sistemik enflamasyonun kısıtlanması ve buna ilave olarak antiinflamatuvar farmakolojik müdahale de ARDS'nin hızlı rezolüsyonuna ve erken ekstübasyona fayda sağlayabilir (83).

Sürfaktan

Sürfaktanın ARDS'li hastalarda miktar olarak az olduğu ve fonksiyonel olarak normal olmadığı görülmüştür (85). Plazma protein kaçağı ve inflamatuvar mediyatörlerin sürfaktanın yapısını bozduğu ve sürfaktan fonksiyonunu inhibe ettiği görülmüştür (86,87). ARDS' de sürfaktan replasman tedavisiyle amaç kollabe olan akciğer alanlarını açmak, akciğer kompliyansını arttırmak, intrapulmoner şanti azaltmak, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Sürfaktanın etkinliğini göstermeyi hedefleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ciddi ARDS'li bir çocuk hasta grubunda yapılan çalışmada doğal sürfaktan tedavisi test edilmiş, pnömonisi olmayanlarda ve $PaO_2/FiO_2 \geq 65$ olanlarda oksijenizasyonda artış olduğu görülmüştür (88). Perez-

Benavides ve ark.'nın 7 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada sürfaktan kullanımının pulmoner dinamik kompliyansa iyileşme sağladığı ancak mortalite oranları arasında fark oluşturmadığı görülmüştür (89).

Wilson ve ark.'nın 42 çocuk hasta grubunda yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada sürfaktan kullanımıyla beraber oksijenizasyon oranının arttığı, mekanik ventilasyon süresinin kısaldığı gözlenmiş fakat mortalite oranları arasında fark görülmemiştir (90). Sürfaktanın en yaygın kullanım alanı yenidoğan respiratuar distres sendromudur (RDS). Sürfaktanın RDS tedavisinde kullanılarak alınan sonuçlar, ARDS'de kullanım için cesaretlendirmiş olsa da ARDS'de rutin tedavide kullanılması tavsiye edilmemiştir. Ancak likit ventilasyon veya nitrik oksit inhalasyonu gibi tedavilerle kombine edilerek fizyolojik etkisini artırabileceği ifade edilmiştir (91).

İnhale Nitrik Oksit

Ölü boşluklara akışı artırarak ARDS'de arteriyel oksijenasyonu iyileştirebilen seçici bir pulmoner vazodilatördür (92) ancak arteriyel oksijenasyondaki artış geçicidir (1-4 gün) ve sağkalım oranlarında fayda gösterilememiştir (93)

İNO pulmoner hipertansiyon ve/veya sağ ventrikül yetmezliğinde kullanılabilir. Ağır ARDS'de tüm tedavilere rağmen mortalite riski yüksek hastalarda kurtarma tedavisi veya ECMO uygulanmasına geçişte kullanılabilir. İmmün yetmezlikli hastalarda daha etkili olabilir (94).

İnhale nitrik oksit verilmesiyle oksijenizasyonun düzelmesi (ilk 12-24 saatte) beklenir ve etkinliği değerlendirilmelidir. Beklenen etki sağlanmıyorsa toksisite riski açısından kesilmelidir (94).

2.10.5. Oksidasyon ve Antioksidasyon Mekanizmalar

Oksidasyon ve Oksidanlar

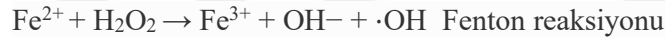
Oksijenin oksidasyon özelliği, birçok biyo-kimyasal olayda önemli rol oynar; yaşam için gerekli olan oksijen, hücre tarafından enerji üretimi için mitokondride kullanılır ve kullanılırken ATP (adenozin trifosfat) üretimiyle birlikte serbest radikaller oluşur. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS), hücrel redoks sonucu üretilen yan ürünlerdir. Bu reaktif ürünler, canlılarda hem zarar hem de yarar oluşturabilecek şekilde ikili rol oynamaktadır. İki zıt etki arasındaki denge önemlidir. Düşük-orta düzeylerdeki reaktif türler hücrel redoks sinyali ve bağışıklık işlevi üzerinde yararlı etkilere sahipken yüksek konsantrasyonlardaki reaktif türler hücre işlev, yapı ve genetiğine zararlı olabilecek oksidatif stres üretirler (95,96).

Reaktif oksijen ve nitrojen türevleri, canlılarda pek çok işlev için bazı enzim ve gen bağımlı reaksiyonlarda etkin görev alan moleküllerdir. Normal düzeylerinde hücre homeostazi ve strese yanıtta adaptif rol üstlenebildikleri gibi, yüksek konsantrasyonlarda karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik asit gibi hücre yapılarını hasarlandırabilir ve hatta hücre apoptozisine neden olabilirler (97).

Aerobik organizmalar, ROS'un zararlı etkilerini engellemek için enzimatik ve non-enzimatik antioksidanları içeren yapılara sahiptir. Ancak patolojik süreçlerde antioksidan sistemler aşırı yüklenebilir. Antioksidan ve oksidan maddeler arasındaki dengenin oksidanlar lehine değiştiği durumlara ise oksidatif stres denir (98).

ROS, hücrel metabolizmanın normal bir sonucu olarak moleküler oksijenden üretilir. Serbest radikaller ve radikal olmayanlar olmak üzere ROS 2 gruba ayrılabilir. Yapısında bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran ve dolayısıyla moleküle reaktivite sağlayan moleküllere serbest radikaller denir. 2 serbest radikal eşleşmemiş elektronlarını ortak kullandığında, radikal olmayan moleküller oluşur. Fizyolojik önemi olan 3 ana ROS, süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'tir (98).

Süperoksit radikali moleküler oksijene 1 eşlenmemiş elektron eklenmesiyle oluşur (99). Bu işlem nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NAD(P)H) oksidaz, ksantin oksidaz veya mitokondri elektron taşıma sistemi üzerinden gerçekleşir. Süperoksit anyonu en çok üretilen yer, hücrenin adenosin trifosfat(ATP) üretme organeli olan mitokondridir. Elektronlar, oksijenin suya indirgenmesi için mitokondri elektron taşıma zinciri yoluyla aktarılır fakat tüm elektronların yaklaşık %1-3'ü sistemden sızar ve süperoksit üretimine katılır. NAD(P)H oksidaz polimorfonükleer lökositlerde, monositlerde ve makrofajlarda bulunur. Fagositoz ile birlikte, bu hücreler bakterisidal aktivite için çok sayıda süperoksit üretir. Süperoksit, süperoksit dismutaz(SODs) vasıtasıyla hidrojen peroksit'e dönüşür. Hidrojen peroksit ise kolaylıkla plazma zarına nüfuz ederek haraplanmasına neden olur. Hidrojen peroksit ayrıca ksantin oksidaz, amino asit oksidaz ve NAD(P)H oksidaz tarafından ve peroksizomlarda metabolik reaksiyon aşamasında moleküler oksijen tüketimi ile üretilir (100,101). Fenton reaksiyonu ile H_2O_2 , Fe^{2+} veya Cu^{2+} gibi iletim metallerinin varlığında OH⁻'ye parçalanabilir (102).



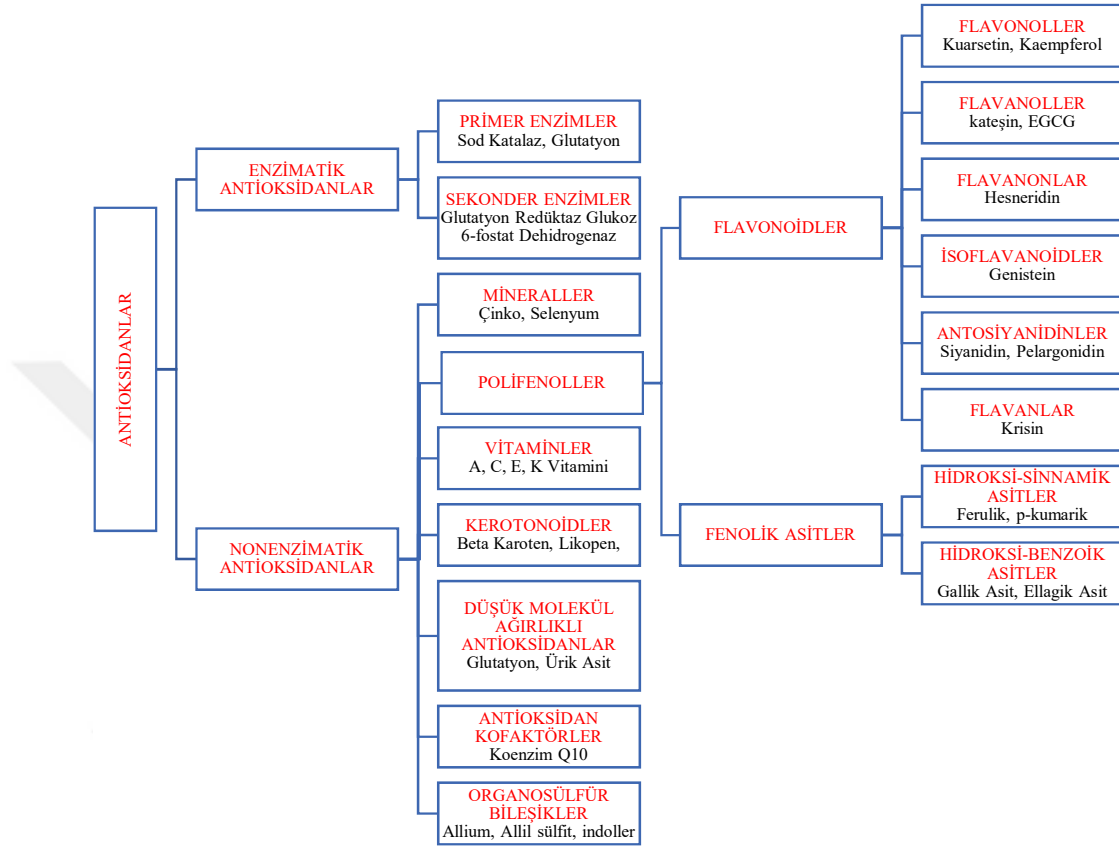
Hidroksil radikali ROS içerisindeki en reaktif radikaldır ve proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve DNA'ya zarar verebilir ve doymamış yağ asitlerinden bir elektron alarak lipid peroksidasyonuna neden olabilir (98).

Granülositik enzimler, miyeloperoksidaz (MPO) ve eozinofil peroksidaz sayesinde H_2O_2 'nin reaktivitesini artırır. Aktive nötrofillerde H_2O_2 MPO enzimiyle tüketilir. Klorür iyonu varlığında H_2O_2 , hipokloröz aside (HOCl) çevilir. HOCl yüksek düzeyde oksidatifdir ve hava yollarındaki patojenlerin yok edilmesinde aktif rol oynar (103). HOCl ayrıca genetik materyal ile etkileşebilir ve DNA-protein reaksiyonlarını başlatabilir ve pirimidin oksidasyon ürünleri üretebilir ve DNA bazlarına klorür ekleyebilir (104,105). Eozinofil peroksidaz ve MPO ayrıca proteinlerle çeşitli reaksiyonlara girerek protein çapraz bağlanmalarına neden olarak oksidatif strese katkıda bulunurlar (106,107).

Oksijen türevli serbest radikallerin başka bir grubu ise, peroksil radikalleridir ($\text{ROO}\cdot$). Bu radikallerin en basit şekli hidroperoksil radikalıdır ($\text{HOO}\cdot$) ve yağ asidi peroksidasyonunda rol oynar. Peroksil radikali bir zincir reaksiyonu başlatır ve çoklu doymamış yağ asitlerini lipid hidroperoksitlerine dönüştürür. Lipid hidroperoksitler çok kararsızdır ve aldehitler, malondialdehitler (MDA'lar) gibi ikincil ürünlere kolaylıkla ayrışır. Lipidlerin başka bir peroksidasyon ürünü olan izoprostanlar da, araşidonik asidin peroksidasyonu yoluyla üretilir ve astımlıların plazma ve akciğer sekresyonlarında yüksekliği tespit edilir (108,109). Lipidlerin oksidasyon ürünleri hücre zarlarının yapısını bozar ve zar yapısının yeniden yapılandırılmasına neden olur (98).

Antioksidasyon ve antioksidanlar

İnsan organizması, oksidan maddelerin etkisini dengelemeye çalışan enzimatik ve non-enzimatik antioksidan mekanizmalara sahiptir.



Şekil 2: Enzimatik ve Non-Enzimatik Antioksidanlar (110)

Enzimatik Antioksidanlar

Akciğerlerimizin önemli enzimatik antioksidanları süperoksit dismutaz(SOD), katalaz ve glutasyon peroksidaz(GSH-Px)'dir. Bu enzimlere ek olarak, hem oksijenaz-1 dahil olmak üzere tioredoksinler (TRXs), peroksiredoksinler (PRXs) ve glutasyon koruyucu redoks enzimleri (glutaredoksin) gibi diğer antioksidan redoks proteinlerinin pulmoner antioksidan savunmasında önemli roller oynadığı bulunmuştur (98).

Süperoksit, çeşitli reaksiyonlarda üretilen birincil ROS olduğundan, SOD tarafından dismutasyonu her hücre için yüksek öneme sahiptir. SOD'un 3 formunun

tümü, yani CuZn-SOD, Mn-SOD ve EC-SOD, insan akciğerinde geniş ölçüde eksprese edilir. Mn-SOD, mitokondri matriksinde lokalizedir. EC-SOD öncelikle hücre dışı matrikste, özellikle fazla miktarda tip I kollajen liflere sahip alanlarda, pulmoner ve sistemik damarların çevresinde lokalizedir. Ayrıca bronş epitelinde, alveolar epitel ve alveoldeki makrofajlarda da tespit edilmiştir (110,111). CuZn-SOD(SOD1) ve Mn-SOD(SOD2)'un süperoksit radikallerinin toplu temizleyicileri olarak hareket ettiği düşünülmekte, akciğerdeki nispeten yüksek EC-SOD (SOD3) seviyesi ise hücre dışı matris bileşenlerine spesifik bağlanarak akciğer matris korumasının temel bileşeni şeklinde hareket eder (112).

SOD ve ksantin oksidaz gibi oksidazlarla üretilen H_2O_2 , katalaz ve GSH-Px ile suya indirgenir. Katalaz, H_2O_2 suya indirgendiği için oksidatif inaktivasyonu önlemek amacıyla indirgeyici bir eşdeğer olarak NADPH'ye bağlanır (113).

H_2O_2 ve lipid hidroperoksitlerinin indirgenmesinden sorumlu redoks döngüsündeki enzimler arasında GSH-Pxs bulunur (114). GSH-Px'ler; aktif bölgeler ve GSH gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller içinde selenosistein içeren, H_2O_2 'yi azaltan, lipid peroksitleri alkol hallerine indirgemek için kullanan bir tetramerik enzim ailesidir (115).

H_2O_2 'nin yok edilmesi, tioredoksinler olarak alandırılan tioredoksin redüktaz (TRR), tioredoksin peroksidaz (PRXs), glutaredoksin gibi birkaç tiyol içeren enzimle yakından ilişkilidir (116). İnsan hücreleri sitozol ve mitokondrilerinde bulunan iki TRX ve TRR karakterize edilmiştir. Akciğerdeki TRX ve TRR bronşiyal ve alveolar epitelde ve alveolar makrofajlarda eksprese edilir bu da ROS aracılı akciğer hasarına karşı potansiyel bir koruyucu enzim olarak işlev görebileceği anlamına gelir (117).

Yukarıda belirtilen antioksidanlar için ortak nokta, indirgeyici bir faktör olarak NADPH gereksinimidir. NADPH katalazı aktif formda tutar, TRX ve GSH redüktaz enzimlerince kofaktör olarak kullanılır, GSSG'yi GSH-Pxs için bir ko-substrat olan GSH'ye dönüştürür. Hücre içi NADPH ise glukoz-6-fosfatın 6-fosfoglukonolaktone dönüşümü esnasında pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayıcı enzimi olan glukoz-6-fosfat dehidrojenaz tarafından $NADP^+$ 'nin indirgenmesiyle üretilir. Glukoz-6-

fosfat dehidrojenaz NADPH üreterek, sitozolik GSH tamponlama kapasitesinin (GSH/GSSG) kritik bir belirleyicisi konumundadır ve bu nedenle temel, düzenleyici bir antioksidan enzim olarak kabul edilebilir (118,119).

Başka bir antioksidan enzim grubu olan glutathione transferase (GST)'ler, doymamış aldehytler, epoksitler ve hidroperoksitler gibi ikincil metabolit ürünleri etkisiz duruma getirir. GST ailesi; sitozolik GST, mitokondriyal GST ve eikosanoid ve GSH metabolizmasında rolü olan membranla ilişkili mikrozomal GST olmak üzere 3 grupta toplanır.

Non-enzimatik Yapıdaki Antioksidanlar

Non-enzimatik yapıda birçok antioksidan bileşik vardır. Bunlardan bazıları çinko, selenyum, likopen, lutein, glutatyon, vitaminler (A,C,E,K), koenzim Q10, allium, kersetin, kamferol, kateşin, hesperidin, genistein, gallik asittir.

Çinko, antioksidan aktivitesini farklı metabolik yollar vasıtasıyla gösterebilir. Öncelikle, NADPH oksidaz enzim aktivitesi inhibisyonu ile O_2 'den reaktif süperoksit anyon oluşumunu azaltarak radikal süpürücü olarak görev yapar. Diğer taraftan çinko, süperoksit radikalının H_2O_2 'ye dönüşümünü katalizleyen süperoksit dismutaz enzimi kofaktörü olarak görev yapar. Son olarak, $\bullet OH$ radikallerinin süpürülmesinde metallotionein oluşumunu aktive ederek hücreyi oksidan hasara karşı korur (120).

Suda çözünen bir yapıya sahip olan C vitamini (askorbik asit), özellikle serbest oksijen radikallerini temizleyerek hücre içi ve dışında sulu faz antioksidan deposu vazifesi görür. E vitamini radikallerini tekrar serbest E vitaminine dönüştürür. Plazma C vitamini düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (121,122).

α -Tokoferol; E vitamininin en aktif formudur, hücre zarının lipofilik bölgesinde yoğunlaşmıştır ve oksidan kaynaklı hücre zarı hasarına karşı savunmada ana faktördür. E vitamini, lipid peroksidasyonu ile üretilen peroksil radikaline elektron

verir. E vitamini kanser hücrelerinin apoptozunu indükler ve serbest radikal oluşumlarına mani olur (123).

GSH, tüm hücre kompartmanlarında yüksek düzeyde bulunan ve çözünür yapıdaki ana antioksidandır. GSH/GSSG oranı, oksidatif stresin önemli bir belirleyicisi konumundadır. GSH, GSH-Px'in vasıtasıyla hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerini detoksifiye eder. GSH, elektronunu H_2O_2 'ye vererek H_2O ve O_2 'ye indirger. GSSG, GSH redüktaz tarafından tekrar GSH'ye indirgenir. GSH-Px'ler hücre zarının lipid peroksidasyonundan korunması için de önemli role sahiptir. İndirgenmiş glutatyon, membran lipidlerine proton sağlayarak ve onları oksidan saldırılarından korur (124,125). GSH, GSH-Px ve transferaz gibi çeşitli antioksidan enzimler için bir kofaktördür. C ve E vitaminlerinin aktif formlarına geri dönüşümünde görev alır. GSH, proapoptotik ve antiapoptotik sinyal yolları mekanizmalarıyla hücreleri apoptoza karşı korur (124).

Karotenoidler bitkilerdeki ana pigmentlerdendir. β -karoten'in peroksil ($ROO\bullet$), hidroksil ($\bullet OH$) ve süperoksit ($O_2^{\cdot -}$) radikalleri ile reaksiyona girdiği gösterilmiştir (126). Karotenoidler antioksidan etkilerini oksijen kısmi basınçlarının düşük seviyelerinde gösterirler fakat daha yüksek düzeylerde pro-oksidan etki gösterebilirler (127). Hem karotenoidler hem de retinoik asitler (RA'lar), transkripsiyon faktörlerini düzenleme yeteneğine sahiptir ve bu etkisini oksidan kaynaklı NF- κ B aktivasyonunu ve interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü- α üretimini inhibe ederek gösterir. RA'nın antiproliferatif etkilerine esas olarak retinoik asit reseptörleri aracılık eder. Meme karsinomu hücrelerinde, retinoik asit reseptörünün hücre döngüsü durmasını, apoptozu veya her ikisini indükleyerek büyüme inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (128,129).

Oksidatif stres, antioksidanların azalması veya ROS birikimi nedeniyle antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki denge durumu bozulduğunda ortaya çıkar. Oksidatif stres meydana geldiğinde canlı savunma enzimlerini, transkripsiyon faktörlerini ve yapı proteinleri kodlayan genlerin aktivasyonu veya durdurulması yoluyla oksidasyona karşı koymaya ve redoks dengesini düzeltmeye çalışır (130,131). Oksitlenmiş ve indirgenmiş glutatyon (2GSH/GSSG) arasındaki oran,

vücuttaki oksidatif stresin önemli belirleyicilerindendir. Vücutta daha yüksek ROS üretimi, DNA yapısını değiştirebilir, proteinlerin ve lipidlerin modifikasyonuna neden olabilir, stres kaynaklı bazı transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile sonuçlanabilir (98).

ROS, DNA bazların bozulmasına, tek veya çift sarmallı DNA kırılmalarına, pürin, pirimidin veya şekere bağlı modifikasyonlara, mutasyonlara, translokasyonlara ve proteinlerle çapraz bağlanmayı da içeren çeşitli DNA modifikasyonlarına yol açabilir. Bu DNA modifikasyonlarının çoğu karsinogenez, yaşlanma ve nörodejeneratif, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarla yakından ilgilidir (98). Oksidan hasarın neden olduğu tek sarmallı DNA kırılmaları hücreler tarafından kolaylıkla düzeltilmesinin rağmen, iyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu çift sarmallı DNA hasarları çoğunlukla hücrenin apoptozisine neden olur (132).

ROS, lipid peroksidasyonunu indükleyebilir, membrana bağlı reseptörleri ve enzimleri inaktive edebilir ve hücre zarı lipid çift katmanlı yapısını bozabilir (133). MDA ve doymamış aldehitler gibi lipid peroksidasyon ürünleri, protein çapraz bağları oluşturarak birçok hücre proteinini inaktive edebilir (134).

ROS, peptit zincirlerinin parçalanmasına, proteinlerin elektrik yükünün değişmesine, proteinlerin çapraz bağlanmasına ve spesifik amino asitlerin oksidasyonuna neden olabilir ve bu nedenle, spesifik proteazlar tarafından bozunma yoluyla proteolize duyarlılık artışına neden olabilirler (135). Proteinlerdeki sistein ve metionin kalıntıları oksidasyona özellikle daha duyarlıdır (136). Sülfhidril gruplarının veya proteinlerin metionin kalıntılarının oksidasyonu, konformasyonel değişikliklere, proteinin açılmasına ve bozunmaya neden olur (136-139). Aktif bölgeleri üzerinde veya yakınında metal bulunan enzimler, metal katalizli oksidasyona özellikle daha duyarlıdır. Enzimlerin oksidatif modifikasyonunun aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (98).

Bir hücre kültürü çalışmasında polifenollerin, nükleer faktör eritroid 2-bağımlı faktör(Nrf2) yolağı aktivasyonu ile antioksidan aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (140). Nrf2 yolağı, oksidan maddelere karşı hücresel direnç mekanizmaları

aktivitesinde önemli bir düzenleyicidir. Nrf2 aktivitesi ile, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri artar, okside olmuş antioksidan kofaktör ve proteinlerin indirgenmesi uyarılır, indirgen faktörlerin (glutatyon ve NADPH gibi) sentezi artar ve antioksidan proteinlerin (hem oksijenaz-1 (HO-1) ve troloksun) ekspresyonu artar (141).

Polifenollerin in vitro çalışmalardaki güçlü antioksidan aktivitelerine karşın, polifenollerin in vivo ortamdaki aktivite düzeylerini öngörmek güçtür. Bununla birlikte polifenolden zengin besinlerin, tüketim alışkanlıkları ve besinlerin işleme yöntemlerine göre biyoyararlanımı da farklılaşabilmektedir. Örneğin meyvelerde, çekirdek, meyve ve kabuk kısmının polifenol yoğunlukları farklılık göstermektedir (140). Bu sebeplerle polifenoller için önerilen alım düzeyleri ile ortalama alım düzeylerinin oranını saptamak zordur. Genel olarak polifenol alımının artırılması için sebze ve meyve tüketimi ile ılımlı düzeyde çay ve kahve tüketilmesi önerilebilir (142).

Oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri (ROS) nörodejeneratif hastalıklar, kanser, serebro vasküler hastalık, akciğer hasarı ve daha birçok hastalık gibi çeşitli patolojilere neden olduğuna veya bunların durumunu ağırlaştırdığına inanılmaktadır. Antioksidan maddelerin reaktif oksijen radikallerinin zararlı etkilerini önlediği ve bu nedenle oksidatif stresle ilişkili hastalıkları önlediği veya tedavi ettiği özellikle pre-klinik çalışmalarla gösterilmektedir ancak bazı çalışmalarda antioksidan tedavi ve terapilerin yeterli düzeyde etkili olmadığı ve antioksidan varlığı artırmanın etkinliği sınırlı etki gösterdiği gösterilmektedir (143,144).

Bazı hayvanlarda yapılan denemelerde antioksidan uygulamaların ALI'den koruma ve akciğer hasarı tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiştir. ALI/ARDS hastalarına yüksek fraksiyonda oksijen desteği sağlanması ve pulmoner nötrofil aktivasyonu ile birlikte oksidatif stres meydana gelmektedir. Kısıtlı sayıda klinik çalışmalarda antioksidan uygulananlardaki klinik iyileşme görülmesi umut vericidir.

Pulmoner oksidan stres Akut Akciğer Hasarı ve Akut Respiratuar Distres Sendromu gibi durumların oluşmasında önemli rol oynar. Aktive makrofaj ve lökositlerden salınan veya pulmoner epitelyal ve endotelial hücrelerde oluşan reaktif

oksijen maddeleri, akciğerlere zarar verir ve pulmoner ve sistemik stresi uyaran inflamasyon kaskadlarını başlatır. Bazı önemli organik bileşikler (örneğin glutation, tokoferol (E vitamini), C vitamini, selenyum, karotenoidler, flavonoidler) dahil olmak üzere çeşitli moleküller, oksitlenmiş hücresel bileşenleri azaltan, ROS' u parçalayan ve toksik oksidasyon ürünlerini detoksifiye eden doğal antioksidan maddelerdir (145). Antioksidan enzimler bu antioksidan reaksiyonlarını kolaylaştırabilir (örn. indirgeyici ajan olarak glutatyon kullanan peroksidazlar) veya süperoksit dismutazlar (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimler ROS'u ayrıştırır. Pulmoner oksidatif stresin azaltılması için birçok antioksidan molekül test edilmektedir. Kısa ve uzun süreli oksidan stresin tedavisi için oral, intratrakeal ve vasküler yollarla küçük antioksidanların uygulanması, bazı insan ve hayvan çalışmalarında oldukça koruyucu etkiler göstermiştir (146).

Hesperidin

Hesperidin; limon, portakal gibi turuncgillerde bulunan yaygın bir flavon glikozittir (147,148). Hesperidin ilk kez 1828 de Fransız kimyacı Lebreton tarafından narenciye beyaz iç kabuğundan izole edilmiştir. Hesperidin; antiaterojenik, antioksidan, antihiperlipidemik, antidiyabetik, venotonik, kardiyoprotektif, antienflamatuar ve antihipertansif etkiler gösteren farmakolojik aktivitelere sahip bir ilaçtır. Hesperidinin anti-inflamatuar aktivitesi, temel olarak antioksidan etkinliğine ve pro-inflamatuar sitokin üretiminin baskılanmasına bağlıdır (148). Hesperidin, yapılan bir çalışmada virüs replikasyonunu önemli ölçüde azaltarak influenza virüsüne karşı anti-viral aktivite göstermiş. Enfekte hücrelerin hesperidin ile tedavisi, influenza virüsüne karşı hücre savunma mekanizmaları için gerekli olan p38 ve JNK ekspresyonunun aktivasyonu ve up-regülasyonu yoluyla hücre-otonom bağışıklığını arttırmıştır (149).

CAT, SOD ve GST gibi antioksidan enzimlerin seviyesini arttırmaktadır. Bu nedenle, Hsd, ERK/Nrf2 sinyali yoluyla HO-1'in uyarılmasıyla hücrel antioksidan savunma kapasitesini artmaktadır(150).

Hesperidin yıllardır bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır ve farmakopelerde uzun süredir mevcut bulunan ilaçlardandır. Hesperidinin güvenliği, FDA'nın talebi üzerine FASEB (Amerikan Deneysel Biyoloji Dernekleri Federasyonu) tarafından onaylandı. Toksikite çalışmaları, oral alımdan sonra hesperidinin yüksek güvenlik profilini göstermiştir. Hesperidinin oral alım toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, 2 g/kg'dan fazla oral hesperidin alımının olumsuz yan etkilere sebep olmadığını göstermiştir (151).

Daflon 500 mg, vazoprotektif venotonik ajan olarak kullanılan 50 mg hesperidin ve 450 mg diosmin mikronize flavonoid karışımını içeren bir tablet dozaj formudur (151). Bu hesperidin karışımı, yüksek güvenlik profili ile karakterizedir. Yapılan çalışmada 13 ve 26 hafta boyunca sıçanlara hesperidin karışımı olarak günlük dozun 35 katı bir doz kullanılarak oral yoldan verilmeye devam edilmiş, 3 g/kg vücut ağırlığının üzerinde yüksek bir LD50 değeri ile hiçbir toksisiteye rastlanmamıştır. 6 hafta ile 1 yıllık bir süre boyunca hesperidin karışımı ile tedavi edilen 2850' den fazla hastayı kullanan klinik deneyler, hiçbir toksisite belirtisi olmaksızın normal hematolojik parametreler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları göstermiştir (152).

2.10.5. Beslenme

Tüm kritik hastalarda olduğu gibi beslenme önemli bir yer tutmaktadır. Malnütrisyon pediatrik ve yetişkin yoğun bakımdaki hastalarda morbidite, mortalite ve yoğun bakımda kalış süresini uzatır. Beslenmeye engel bir durum yoksa mekanik ventilatöre bağlı hastalarda da enteral beslenmeye erken dönemde (24-48 saat) başlanmalıdır. Enteral nutrisyon uygulaması için bir kontrendikasyon varsa parenteral nutrisyon önerilmektedir. Karbonhidratların yıkımı sonucu oransal olarak daha yüksek düzeyde karbondioksit oluşmaktadır. Bunun için solunum yetersizliği olanlara günlük ihtiyacı olan kaloringin karbonhidrat oranı düşük, yağ oranı yüksek olan enteral

beslenmenin verilmesi ventilasyon süresini kısaltabilmektedir(153). Bununla birlikte son yıllardaki bazı çalışmalarda immunonutrisyonun (arginin, glutamin, ribonükleotidler, omega-3 yağ asitlerinden zengin solüsyonlar), özellikle de arginine zengin solüsyonların yoğun bakım enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (154).

ARDS'li vakalarda yapılan başka bir çalışmada ise balık yağı, gamalinolenik asit ve antioksidanlarca zengin solüsyon verilen hastalarda oksijenizasyonun düzeldiği, mekanik ventilasyona bağımlı kalınan süreyi kısalttığı, diğer organ yetmezliklerini azalttığı ancak mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (155).

2.10.6. Sedasyon/Analjezi/Kas Gevşetici

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulananlarda sedasyon ve analjezi amacıyla başvuru yöntemlerdendir. Bu tedaviler hastanın mekanik ventilasyon ile uyumunu arttırmak için kullanılmaktadır. Hastaların solunumunu, oksijen sunum ve tüketimini optimize etmeye yardımcı olur. Mekanik ventilasyon uygulananlarda sedasyonun etkili ve yeterli olmadığı durumlarda kas gevşemesini sağlayan ilaçlar kullanılabilir. Kas gevşetici uygulanan hastaların yakın takip edilmesi gerekir. Kas gevşetici ve uzun süreli sedatif kullanımının kritik hastalık polinöropatisi ve miyopatisi riski vardır. Steroid kullanımı ile bu yan etki artabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda renal yolla atılan pancuronium, rocuronium ve vecuronium kullanıldığında etkileri uzayabilir ve yan etkileri artabilir. Cisatracurium böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda tercih edilebilir. Konvülziyon riski olan hastalarda kas gevşetici ilaçlar kullanılması gerekli ise elektroensefalografi ile takip edilmelidir. Yan etkilerinden kaçınmak için yeterli ve etkili en düşük doz uygulanır (73).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 08.08.2019 tarihinde 189863-168 no' lu kararı ile onay alındı. Çalışmamız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda 21 adet ortalama ağırlıkları 250-350 gram arası wistar türü dişi rat

(Şekil 4) üzerinde yapıldı. Ratlar üzerinde yaptığımız çalışmada etik yönetmelikler ve tüm kurallar dikkate alınarak işlemler gerçekleştirildi. Çalışma sonuçlarımızın güvenilir olması için denek ratların seçimi aşağıdaki parametreler dikkate alınarak gerçekleştirildi.

Hayvanlar;

1. Başka bir çalışmada daha önce denek olarak kullanılmamış,
2. Deney öncesinde herhangi bir ilaca maruz bırakılmamış,
3. Çalışmayı gerçekleştirdiğimiz sırada veya daha önce herhangi bir hastalık durumunun olmamasına
4. Sağlıklı olmalarına,
5. Ratların muhafazası ve beslenmelerinin standart koşullarda olmasına özen gösterildi.



Şekil 4 :Çalışmada kullanılan Wistar türü dişi rat

İnsanlardaki Akut Respiratuar Distres Sendromunun hayvanlardaki karşılığı Akut Akciğer Hasarı modellemesidir. Akut Akciğer Hasarı modellemesi insanlardaki klinik risk faktörleri göz önüne alınarak deneysel sepsise sekonder ARDS geliştirme

ve asit aspirasyonu üzerinden klinik çalışma modelleri geliştirilmiştir. Modeller mide içeriğinin aspirasyonunu taklit etmek amacıyla trakeaya HCl verilmesi, mide içeriği aspirasyonuna sekonder bakteriyel süperenfeksiyonu taklit etmek amacıyla trakealarına HCl verilmesiyle beraber trakealarına lipopolisakkarit(LPS) verilmesi ve başka bir yöntem ise peritoniti indükleyerek sepsise sekonder ARDS geliştirmek amacıyla ratlara çekal ligasyon ve ponksiyon uygulayarak sepsis üretmek (156). Mide asidi aspirasyonuna sekonder ARDS oluşumunu göstermek amacıyla ratların akciğerlerine HCl vererek akut akciğer hasarı oluşum modelini kullanarak çalışmamızı gerçekleştirdik.

Ratların yaşam koşulları oda sıcaklığı (21-22°C), % 40-60 nisbi nem, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık ortam olacak şekilde düzenlendi. Beslenmeleri standart pellet yem ve su ile yapıldı. İşlemden 4 saat öncesine kadar herhangi bir yem ve su kısıtlamasına gidilmedi. Ratlar, her grupta 7' şer adet olmak üzere toplamda üç gruba rastgele ayrıldı.

HCl uygulanması:

Çalışmamızda akut akciğer hasarı oluşturmak için asit aspirasyon modeli uygulandı.

Asit aspirasyonu: Gastrik içeriğin aspirasyonu, ARDS için önemli bir risk faktörüdür (157,158). Gastrik içerikte hasara neden olan ana faktör düşük pH'dır. Bu nedenle, hidroklorik asit (HCl) hayvanlarda akciğer hasarı oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Düşük pH yanında yüksek osmolarite, aspire edilen orofarengeal ve gastrik içerikte bulunan yemek artıkları, bakteriyel ürünler gibi diğer çeşitli maddeler de insanlardaki aspirasyona bağlı akut akciğer hasarı patogenezinde rol oynayabilmektedir (159). Asit hasarı, hayvan mekanik olarak ventile edilirken HCl'nin direkt olarak trakea veya bronşa verilmesi ile oluşturulur. Hidroklorik asit akciğerlerde hızla nötralize olmasına rağmen, HCl konsantrasyonu akciğer hasarının derecesini etkilemektedir (160). Çalışmaların çoğunda 0,1 N konsantrasyonunda HCl (0,5N'ye kadar) kullanılmıştır. Hidroklorik asit akciğerlerde hızla nötralize olmasına rağmen kullanılan pH değeri yoğun bakım hastalarının mide suyundakinden genellikle

daha düşük olduğu için (çoğunda pH 3-4 arası) akciğerde hasar oluşturur; bir başka kullanım şekli de %0,3'lük NaCl'nin HCl ile pH 1,2-1,5 olana kadar titre edilmesi ile hem pH hem de osmolarite açısından mide suyuna daha yakın bir madde ile akciğerlerde hasar oluşturulmasıdır (160,161). Düşük pH asit aspirasyonu, nötrofil bağımlı bir akciğer hasarıdır, hava yolu ve alveol epitelinde hasar ile karakterizedir, tip I alveoler epitelyum hücrelerinde hasar meydana gelir ve daha sonra tip II alveoler hücrelerin proliferasyonu ile gelişen bir tamir süreci gelişir. Hasarın karakteristiği, nekroz alanları, nötrofilik inflamasyon, alveoler hemoraji, intra-alveoler ve interstisyel ödem ile alveoler sıvı temizliğinin bozulmasıdır (157,162). Bu akut inflamatuvar cevabı, uygulamadan yaklaşık bir hafta sonra başlayan fibrotik cevap takip eder. Hava yollarına HCl verilmesi, hava yolu rezistansındaki hızlı bir artışla ve bunu takiben pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans, şant fraksiyonu ve ölü boşluktaki artışla karakterizedir. Pulmoner kapiller wedge basınç ve kalp hızı değişmeden kalırken, kardiyak output ve ortalama arteriyel basınç ya değişmez ya da azalır. Ana sistemik sonuçlar nötropeni ve trombositopenidir. Akciğer hasarı fizyolojik olarak akciğer kompliyansı ve akciğer volümlerinde azalma ile karakterizedir (160,161).

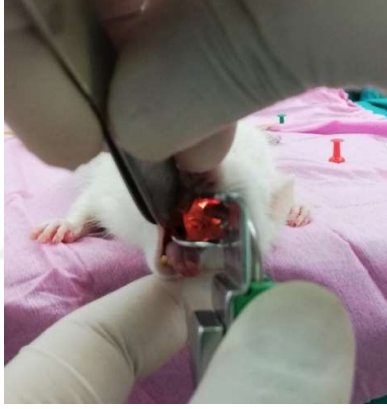
Standart diyetle beslenen ratlar deneyden 4 saat öncesinden itibaren aç bırakıldılar. Ratlara intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin uygulandı. Ratları hipoterminin istenmeyen etkilerinden korumak için çalışma süresince operasyon masası ısıtıcı bir lamba ile ısıtıldı.

Grup K: Ratlar operasyon masasına pron pozisyonda yatırıldı. Ratların ağızları Miller 0 bleyd ile açılarak vokal kordları görselleştirilerek intratrakeal 0,1 N konsantrasyonunda 0.2 cc HCl uygulandı. Ratlar 6 saat sonra servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Hemen intrakardiyak kan gazı alındı. Kan gazları Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

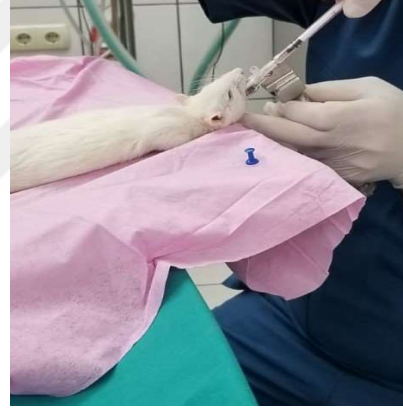
Grup H: Ratlar operasyon masasına pron pozisyonda yatırıldı. Ratların ağızları Miller 0 bleyd ile açılarak vokal kordları görselleştirilerek intratrakeal 0,1 N konsantrasyonunda 0.2 cc HCl uygulandı. Yarım saat sonra gavaj yöntemiyle intragastrik 100 mg/kg dozda hesperidin uygulandı. Ratlar 6 saat sonra servikal

dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Hemen intrakardiyak kan gazı alındı. Kan gazları Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Grup S: Ratlar operasyon masasına pron pozisyonunda yatırıldı. Ratların ağızları Miller 0 bleyd ile açılarak vokal kordları görselleştirilerek (Şekil 5) intratrakeal 0,1 N konsantrasyonunda 0.2 cc HCl uygulandı (Şekil 6). Yarım saat sonra intraperitoneal 5 mg/kg dozda steroid uygulandı. Ratlar 6 saat sonra servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Hemen intrakardiyak kan gazı alındı. Kan gazları Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Labaratuvarında çalışıldı.



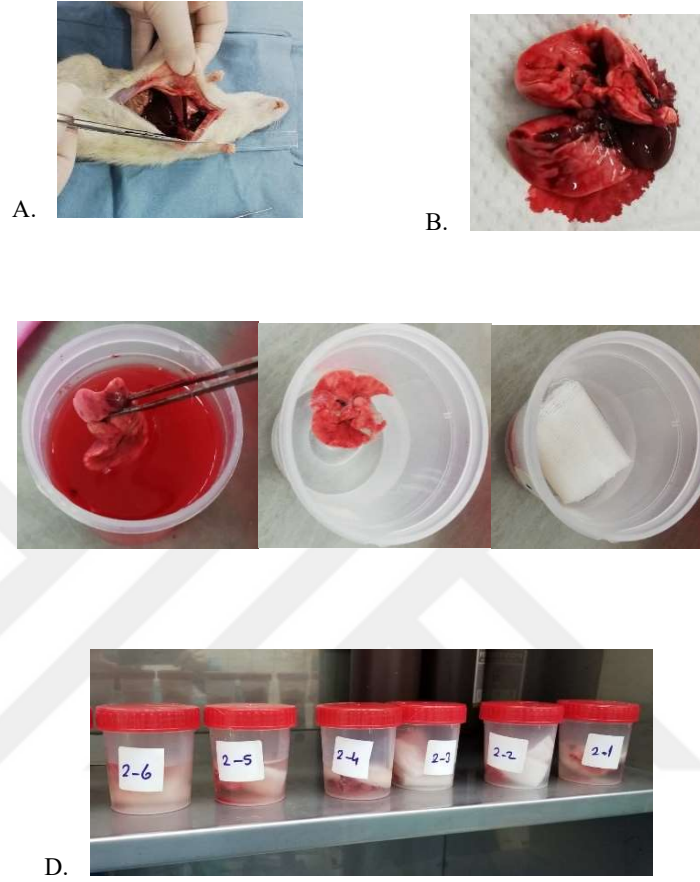
Şekil 5: Miller bleyd ile trakeanın görselleştirilmesi



Şekil 6: İntratrakeal HCl uygulanması

3.1.Histopatolojik Değerlendirme

Her bir grubun protokolü sonlandırıldığında ratlar sakrifiye edildi, sternotomi ile akciğerleri trakeadan ayrılarak eksize edildi. Akciğerleri %0.9 luk serum fizyolojikle yıkandı ve %10'luk formaldehit solüsyonu içine konularak fiske edildi.(Şekil 7)



Şekil7:Akciğer piyeslerinin hazırlanma aşamaları A Sternotomi ile akciğerlerin eksize edilmesi, B Eksize edilen rat akciğeri, C Eksize edilen akciğerlerin serum fizyolojik ile yıkanması ve akciğerler üzerine formaldehit solüsyonu eklenerek fiske edilmesi D %10'luk formaldehit solüsyonu içine konularak fiske edilerek doku örnekleri gruplandı

Gönderilen akciğer piyesleri, 48 saat sonra %10 formaldehit solüsyonunda fikse edildikten sonra, lobar parankimi bronşial arborizasyon doğrultusunda gösterecek şekilde horizontal olarak örneklenecek 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 boyaları uygulandı. Boyanan örnekler ışık mikroskobu kullanılarak incelendi (Nikon Eclipse Ci-L).

Gruplandırmaya kör olan bağımsız bir patolog histopatolojik değerlendirmeyi aşağıdaki faktörlere göre gerçekleştirdi.

-Ana bronşial sistemde epiteliyal bütünlük

-Peribronşiyolar inflamasyon yoğunluğu

Parankimal alanlardaki değerlendirme aşağıdaki faktörlere göre gerçekleştirildi.

-Alveolar ödem

-İnterstisyel ödem

-İnterstisyel hemoraji

-Alveolar hemoraji

-Alveolar fibrin birikimi

-Hyalen membranlar

-Alveolar nötrofilik infiltrasyon

Parankimal alanlarda ise kategorilerine göre semikantitatif bir skorlama sistemi kullanılmıştır(163). Skorlamada kullanılan semikantatif sistem tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5 : Histopatolojik değerlendirmede kullanılan semikantitatif skrlama sistemi

Skor	Histopatolojik değişiklik yaygınlığı
0	Değişiklik 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

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS sürüm 22.0 yazılım paketi (IBM Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı.

Ratların akciğer ve kan gazı analizleri istatistiği için Windows uyumlu SPSS(Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Öncelikle grupların normal dağılıp-dağılmadığı tespit edildi. Örnekleme boyutu küçük olduğu için normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk'e göre değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen parametreler non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Kontrol, hesperidin ve steroid gruplarındaki kan gazı parametreleri ve dokulardaki histopatolojik değişiklikler çalışmamızda karşılaştırıldı.

Kan Gazları

Tüm ratların akciğerlerine HCI verildikten 6 saat sonra intrakardiyak kan gazı alınarak değerlendirme yapıldı. Gruplar arası kan gazları kıyaslandı.

Tablo 6: Rat kan gazları sonuçları

	KONTROL	HESPERİDİN	STEROİD	p *
pH	7.20 (7.20)	7.21 (7.21)	7.21 (7.25)	0,482
pCO ₂	80.4 (74.50)	73.1 (72.70)	81 (79.30)	0,885
pO ₂	60.1 (62.60)	70.1 (69.40)	62.4 (66.70)	0,782
pO ₂ /FiO ₂	286 (280.60)	333.5 (330.00)	297 (317.00)	0,782
HCO ₃	28.6 (27.80)	28 (28.10)	29.1 (28.70)	0,65

*Ratların kan gazları analiz sonuçları medyan(ortalama) olarak verilmiştir. *Kruskal Wallis testi
Ortalamalar parantez içinde verilmiştir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir*

Kan gazı parametrelerinin istatistiksel analizi tablo 6’da verildi. Hesperidin ve metilprednizolon grubundaki ratların kan gazları pH değerleri daha az asidotikti ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Oksijen basınçları (pO₂) ve oksijenlenme indeksi (pO₂/fiO₂) açısından hesperidin ve metilprednizolon gruplarında daha yüksek düzeyler gözlemledik ve bu tedavilerin oksijenasyonu artırdıklarını düşünüyoruz ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığını gözlemledik. Karbondioksit basınçlarının (pCO₂) hesperidin grubunda daha düşük olması ise akciğer difüzyonunu artırdığını düşündürmekte ancak pCO₂ açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

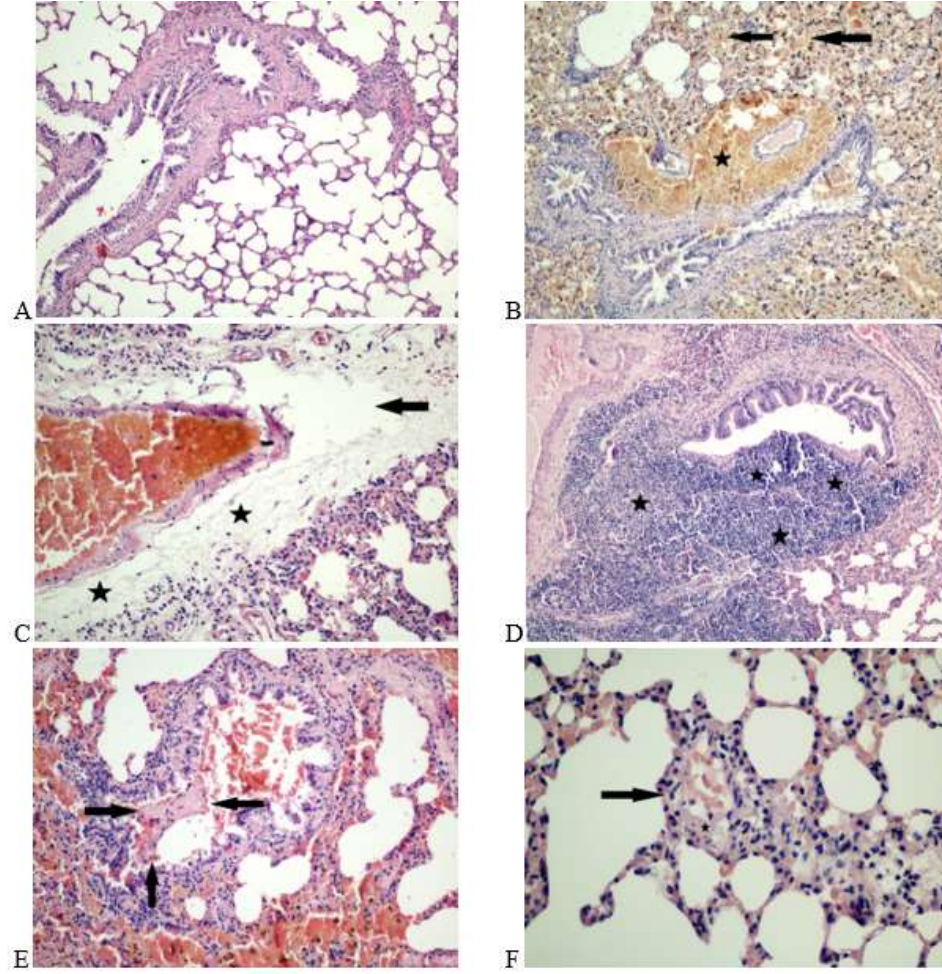
Kruskal-Wallis Testi sonuçlarını her bir parametre açısından değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.

Bu sonuçlar akciğer hasarı oluşturulan ratlarda hasarı önlemesi amacıyla uyguladığımız yöntemler arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Doku Örnekleri

Gruplardaki doku örneklerinin mikroskop altındaki görüntüleri patoloğ tarafından değerlendirilerek hasar dereceleri belirlendi ve şekil 8’de görüntüler paylaşıldı.

Şekil 8’de gruplar arasında görülen histopatolojik değişiklikler gösterildi. Resim A’ da normal sınırlarda olan akciğer parankimal görünümü gösterilmiştir. Kontrol grubuna ait preparat 10’luk büyütme altında incelenmiştir. Bronşioler çevresinde hafif mikst tipte inflamatuvar hücre odakları dışında patolojik bulgu izlenmemektedir. Resim B’ de peribronşioler ve alveolar hemoraji gelişimi gösterilmiştir. Steroid grubuna ait preparat 10’luk büyütme altında incelenmiştir. Peribronşioler alanlarda kompakt hemoraji (siyah yıldız) ve bu alanı çevreleyen alveol lümenlerinde eritrosit birikimi ile karakterli alveolar hemoraji (siyah oklar) görülmüştür. Resim C’ de perivasküler interstisyel ödem (siyah yıldızlar) ve bir odakta sistern formasyonu (siyah ok) görülmüştür. Steroid grubuna ait preparat 20’lik büyütme altında incelenmiştir. Resim D’ de peribronşioler interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah yıldızlar) görülmüştür. Hesperidin grubuna ait preparat 10’luk büyütme altında incelenmiştir. İzlenen infiltrasyon, nötrofil, makrofaj ve sayıca dominant mononükleer lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. Resim E’ de bronşiol lümeninde fibrinoid materyal birikimi (siyah oklar) görülmüştür. Steroid grubuna ait preparat 10’luk büyütme altında incelenmiştir. Resim F’ de alveol duvarında fibrin birikimi (siyah yıldız) görülmüştür. Steroid grubuna ait preparat 40’lık büyütme altında incelenmiştir Bu alveole ait interalveolar septumda kalınlaşma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu dikkati çekmiştir (siyah ok).



Şekil 8: Gruplar arasında görülen histopatolojik değişiklikler. **A:** Normal sınırlarda akciğer parankimal görünüm. Bronşioler çevresinde hafif mikst tipte inflamatuvar hücre odakları dışında patolojik bulgu izlenmemektedir. **B:** Peribronşioler ve alveolar hemoraji gelişimi. Peribronşioler alanlarda kompakt hemoraji (siyah yıldız) ve bu alanı çevreleyen alveol lümenlerinde eritrosit birikimi ile karakterli alveolar hemoraji (siyah oklar). **C:** Perivasküler interstisyel ödem (siyah yıldızlar) ve bir odakta sistern formasyonu (siyah ok). **D:** Peribronşioler interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah yıldızlar). İzlenen infiltrasyon, nötrofil, makrofaj ve sayıca dominant mononükleer lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. **E:** Bronşiol lümeninde fibrinoid materyal birikimi (siyah oklar). **F:** Alveol duvarında fibrin birikimi (siyah yıldız). Bu alveole ait interalveolar septumda kalınlaşma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu dikkati çekmiştir (siyah ok). (**Büyütme;** **A, B, D ve E** için x10, **C** için x20 ve **F** için x40. **B, C, E ve F** grup 3, **D** grup 2, **A** grup 1'e ait preparatlardan hazırlanmıştır).

Tüm ratlarda her bir kriterin derecelendirilmesiyle o kritere ait akciğer hasar skorları ve tüm kriterlere ait skorların toplamının ortalamasının alınmasıyla o grubun ortalama akciğer hasar skoru hesaplandı. Doku örneklerinin istatistiksel analizi tablo 7’de gösterildi. Bronş epitelinde dökülme, peribronşial inflamasyon, alveolar ödem, alveolar hemoraji, alveolar fibrin ve hyalen membranlar, alveolar nötrofilik infiltrasyon, interstisyel ödem, interstisyel hemoraji ve toplam akut akciğer hasar skoru üzerinden gruplar arasında kıyaslama yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel analiz için Non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis Testi uygulandı.

Tablo 7: Ratlardaki alveolar hasar derecelerinin istatistiksel analizi

	KONTROL	HESPERİDİN	STEROİD	P*
Bronş epitelinde dökülme	2 (1.71)	2 (2.00)	1 (1.28)	0.351
Peribronşial inflamasyon	2 (2.14)	3 (2.83)	2 (1.71)	0.33
Alveolar ödem	1 (1.28)	1 (1.00)	1 (1.28)	0.361
Alveolar hemoraji	2 (1.57)	1 (1.66)	3 (2.42)	0.129
Alveolar fibrin ve hyalen membranlar	1 (1.00)	1 (1.00)	1 (1.14)	0.395
Alveolar nötrofilik infiltrasyon	1 (1.10)	1 (1.16)	1 (1.28)	0.786
İnterstisyel ödem	3 (2.57)	2.5 (2.33)	2 (2.14)	0.502
İnterstisyel hemoraji	2 (2.28)	2.5 (2.33)	3 (2.57)	0.694
Toplam akciğer hasarı	14 (12.00)	14.5 (10.75)	13 (12.12)	0.958

*İstatistik değerleri medyan(ortalama) olarak verilmiştir *Kruskal Wallis Testi.*

Ortalamalar parantez içinde verilmiştir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir

Preparatlardaki hasar skorları kıyaslandığında hesperidin grubunda diğer gruplara göre toplam akciğer hasar skorları daha düşük tespit edildi ancak gruplar arasında

anlamli farklılık olmadığı görüldü. Bronş epitelinde dökülme ve peribronşial inflamasyon açısından steroid grubunda hasar düzeyi düşük tespit edildi. Alveolar ödem açısından hesperidin grubunda daha düşük hasar düzeyi tespit edildi. İnterisyel ödem açısından hesperidin ve steroid gruplarında hasar düzeyi daha düşük tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak hiçbir parametre açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

5. TARTIŞMA

Bizim bu çalışmadaki amacımız ratlarda ARDS oluşturmak ve akciğerlerde meydana gelen histopatolojik değişiklikleri verdiğimiz tedavilerle ne kadar değiştirebildiğimizi ortaya koymaktır. Asit aspirasyonu modeli ile direkt akciğer hasarı oluşturmaya çalıştık ve iki farklı tedavi seçeneği ile literatüre katkı sağlamayı hedefledik. Tedavi olarak hesperidin içerkli olan daflonu ve metilpredinolonu kullandık. Antiinflatuar özellikleri olduğu bilinen bu iki tedavinin etkinliklerini gözlemek istedik.

Jin ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada Cytokine Storm Sendrome(CSS) ve ALI/ARDS'yi azaltmak amacıyla bir anti-inflatuar ajanı (Hesperidin, HPD) inflamasyon uğrayan akciğerlere vermek için nazal nanopartikül (NP) bazlı bir ilaç dağıtım sistemini tasarlamış, ilaç eliminasyonunu azaltmak için burundan ilaç verme sistemini geliştirmeye çalışmışlardır. Hesperidin'in nazal uygulaması, suda zayıf çözünürlüğü ve düşük biyoyararlanımı nedeniyle kullanımı *in vivo* olarak sınırlıdır. Bu dezavantajı gidermek için, hesperidin'in suda çözünürlüğünü, güvenliğini ve etkinliğini geliştirmek için kitosan nanoparçacık (NP) dağıtım sistemleri geliştirilmiştir. Bu çalışma fare makrofaj RAW264.7 hücreleri ve Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) ile *in vitro* ortamda ve farelere intraperitoneal PBS de çözündürülmüş LPS verilerek *in vivo* olarak yapılmıştır. İntraperitoneal LPS uygulanan farelere 3 saat sonra HPD uygulanmış, LPS uygulandıktan 24 saat sonra sakrifiye edilerek akciğer örnekleri incelenmiş, HPD uygulanan grupta sadece LPS uygulanan gruba göre ıslak-kuru akciğer oranı ve BAL lavajındaki protein düzeyi açısından anlamlı düzeyde olmasa da bir düşüş göstermiştir(164). Kendi çalışmamızda

oral alım yoluyla kullanılan hesperidin (serbest HPD) intragastrik olarak kullanıldı. Hesperidinin suda iyi çözünmeyen formu in vivo çalışmamızda yeterli etkinlik gösteremedi.

Yamada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hesperidinin farklı uygulama yolları ile serumdaki düzeyleri karşılaştırılmıştır. Glukozil hesperidin (G-hesperidin), hesperidinin suda çözünür intravenöz uygulanan bir şeklidir. G-hesperidin uygulanan sıçanların serumlarında hesperetin için konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, hesperidin uygulanan sıçanlarınkinden yaklaşık 3.7 kat daha fazla gözlenmiştir. Oral hesperidin uygulanan ratların serumlarında hesperetin glukronid 6. Saatte tespit edilmiştir ve 9-12 saatte maksimum düzeye ulaştığı gözlenmiştir (yaklaşık 1.3Mm). İntravenöz G-hesperidin uygulamasından 15 dakika sonra ratların serumlarında hesperetin-glukuronid saptanmış ve 6 saatte maksimum (6,3 mM) düzeyine ulaşmıştır. 27 saat süren deney boyunca G-hesperidin uygulananlarda hesperetin glukronid seviyesi hesperidin uygulanan gruba göre devamlı olarak yüksek gözlenmiştir (165). Hesperidinin tedavisinin daha uzun süre tutulmasının etkinliği artırabileceğini düşünmekteyiz.

Chia-Chou Yeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışma LPS kaynaklı akciğer hasarına karşı hesperidinin koruyucu etkinliğini göstermek için planlanmıştır. Ratlar 3 gruba ayrılmış, 1. gruba herhangi bir işlem uygulanmamış, 2. Gruba sadece LPS uygulanmış, 3.gruba LPS ve HSP uygulanmıştır. Ratlara oral yoldan 200mg/kg hesperidin uygulandıktan sonra trakealarına LPS verilmiş, 24 saat sonra ratlar sakrifiye edilerek Bronko-alveolar-lavaj (BAL) yapılmış, akciğer preparatları histopatolojik olarak incelenmiş, serumda sitokin ve kemokin seviyeleri ölçülmüştür. LPS' ye maruz kalan ratların akciğerleri, alveolokapiller membranın kalınlaşması, alveolar kanamanın varlığı ve mono-polimorfonükleer lökositlerin alveolar boşluklara büyük ölçüde ekstrasvasyonu ile belirgin inflamasyon göstermiş; buna karşılık, HSP ile tedavi edilen farelerde doza bağlı şekilde histopatolojik hasar daha az gözlenmiştir. (166).

Haddadi ve arkadaşları çalışmalarında radyoaktif oksijen radikalleriyle oluşan akciğer hasarını hesperidinin azaltabileceğini düşünmektedirler. Çalışmada 3 grup

oluşturulmuş, birinci gruba herhangi bir işlem yapılmamış, ikinci gruptaki ratların torakslarına γ -ışınlanması (18Gy) yapılmış, üçüncü gruba ise hesperidin verilmiş ve γ -ışınlanması (18Gy) yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirme, radyasyon uygulanmasından 24 saat ve 8 hafta sonra yapılmış. 24. saatteki histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre, 2. Grupta 1.gruba oranla radyasyona bağlı daha fazla inflamasyon ve inflamatuvar hücre görülmüş. 3. grupta 2. gruba göre inflamasyonun anlamlı ölçüde azaldığı gözlenmiştir. 8 hafta sonunda histopatolojik değerlendirmede 1. gruba kıyasla 2. grupta mast hücreleri, inflamasyon, inflamatuvar hücreler, alveolar kalınlık, vasküler kalınlık, pulmoner ödem ve fibroziste önemli bir artış görülmüştür ($P < 0.05$). Hesperidin uygulaması 2. gruba kıyasla inflamatuvar yanıtı, fibrozu ve mast hücrelerini anlamlı düzeyde azaltmış. Bu çalışmada hesperidin uygulanmasının akciğer dokusunda radyasyon pnömonisini ve radyasyon fibrozunun azalmasını sağladığı gösterilmiştir (167).

Xin-xin Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Erkek BALB/c farelerinde akut akciğer hasarı (ALI), LPS'nin (0.5 mg/kg) intranazal uygulamasıyla indüklenmiştir. Karboksil metil selüloz (CMC)'da çözündürülen hesperidin (500 mg/kg), LPS ile ALI indüklenmeden 10 gün intragastrik olarak uygulanmış. Sadece LPS' ye maruz bırakılan farelerden alınan akciğer dokuları; akciğer ödemi, alveolar kanama, kalınlaşmış alveolar septum ve şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize belirgin proinflamatuvar değişiklikler göstermiştir. Buna karşılık, LPS + Hesperidin grubunda nötrofil infiltrasyonu, interstisyel ödem ve pulmoner kanama daha az gözlenmiştir. LPS uygulamasından 24 saat sonra hesperidin uygulanan grupta, BAL' daki toplam hücre, nötrofil ve makrofaj sayısının önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (168). Çalışmada uzun süre proflaktik hesperidin uygulanmış, böylece daha fazla ve tekrarlanan şekilde antioksidan hesperidin uygulanarak antioksidan-antiinflamatuvar özelliği daha yüksek düzeyde gözlenmiştir.

Yuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sepsis kaynaklı ARDS' de hesperidin'in etkinliği gösterilmeye çalışılmıştır. Ratlara ameliyatla çekal ligasyon ve puncture yoluyla sepsis ve sepsise sekonder ARDS oluşturulmaya çalışılmış, hesperidin 10 ve 20 mg/kg şeklinde ameliyattan 30 dakika sonra intravenöz yolla

uygulanmıştır, 24 saat sonra ratlar servikal dislokasyonla sakrifiye edilmiştir. Hesperidin uygulanan grupta oksijenasyon indeksinin ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı) önemli ölçüde arttığı ve akciğerlerin ıslak/kuru ağırlıkları oranının önemli ölçüde azaldığı ($p<0.01$) görülmüş, akciğer dokusunda kanama, nekroz, ödem ve nötrofil, yaralanma skorlarını önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir($p<0.01$). Hesperidinin, proinflamatuvar mediatörlerin seviyelerini önemli ölçüde azaltarak akciğer hasar skorunu azalttığı düşünülmüştür(169). Bizim çalışmamızda hesperidin gavaj yöntemi ile verilirken bu çalışmada hesperidin intravenöz yolla uygulanmış, çalışmada etkinlik anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Hem intravenöz yolla kandaki antioksidan hesperidin düzeyi hızla artarak hem de hesperidine maruziyeti uzun tutarak etkinlikte artış gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hesperidinin etkinliğinin görülmesi için daha uzun süre hesperidin uygulanmasıyla daha iyi sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Qin ve arkadaşları Sprague-Dawley sıçanlara kaudal ven yoluyla 0.05 ml/kg oleik asit ve 30 dakika sonra 2.5 mg/kg LPS vererek ARDS oluşturmuş ve bir gruba 6 mg/kg dexametazon uygulamıştır. Ratlar 4, 8 ve 12. saatlerde incelenmiştir. Dexametazon grubundaki sıçanların akciğer dokularının yaş/kuru ağırlık oranı, ARDS model grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (170). Akciğer ödeme neden olan faktörleri dexametazon ortadan kaldırmıştır.

Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ARDS hastalarında VILI(ventilator induced lung injury) oluşmasını önlemeye yönelik bir tedavi öngörmektedir. Wistar albino ratlara ARDS oluşturmak için intratrakeal endotoksin uygulanmış ve ventilatöre (TV:30ml/kg) bağlanmış, başka bir grupta ise endotoksin uygulandıktan yarım saat sonra budesonid (inhaler steroid) uygulanıp ventilatöre (TV:30ml/kg) bağlanmıştır. Sonuçta budesonid uygulanan grupta $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ önemli ölçüde artmış; BAL sıvısındaki proteinler önemli ölçüde azalmıştır. Bu veriler glukokortikoid olan budesonidin VILI'de lokal ve sistemik inflamasyonu azalttığını göstermiştir (171). İnhaler steroid olan budesonid, akciğer hasarını direkt hasarlanan hücreler üzerinde etki göstererek inflamasyonu azaltmış ancak çalışmamızda uyguladığımız intraperitoneal deksametazon inflamasyon bölgesinde yeterli etkinlik elde etmek için zaman ve yeterli yoğunluğa ulaşamamış olduğunu düşünmekteyiz.

Erol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlarda oleik asit (OA) ile indüklenen ARDS oluşturulmuş ve ARDS nin tedavisine yönelik antioksidan vitaminlerle radikallerin zararlı etkileri engellenmeye çalışılmıştır. Karşılaştırma grubu olarak da metilprednisolon grubu kullanılmıştır. OA ile ratların akciğerlerinde bronş ve alveolar septumda kalınlaşma, hiperemi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonları gözlenmiştir. LDMP grubunda interstisyel alanlarda orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu ve interalveolar alanlarda orta derecede kalınlaşma tespit edilmiş. HDMP grubunda LDMP grubuna göre daha fazla inflamasyon gözlenmiştir (172). Bu çalışmada steroidlerin yüksek düzey sağlanmasının etkinlik artışı sağlamadığını görmekteyiz.

Işık ve arkadaşlarının Sprague-Dawley ratlar üzerindeki yaptığı çalışmada ratlara trakeostomi açılmış, mekanik ventilatöre bağlandıktan sonra intratrakeal asit verilerek akciğer hasarı oluşturulmaya çalışılmış ve 5 dakika sonra intraperitoneal timoqinon ve metilprednisolone (10 mg/kg) verilerek hasar düzeyleri karşılaştırılmıştır. 3 saat mekanik ventilatöre bağlı kalan ratların timoqinon ve steroid grubunda sadece ARDS oluşturulan gruba göre akciğer hasarlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir (173).

O'Leary ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ARDS nin glukokortikoid tedavisine dirençli olma sebebini anlamak için yapılmıştır. Çalışmada ratlara 3 gün boyunca dexametazon (DEX, 2 mg/kg, intraperitoneal) uygulandıktan sonra intratrakeal lipopolisakkarit (LPS) (1 mg/kg) uygulanmıştır. DEX ön işlemiyle BAL da MIP-2 birikimi değişmemiş, albümin geçişine bağlı toplam BAL proteinindeki artışı azaltmadığı gözlenmiştir. ARDS yönetiminde steroidlerin etkinliğinin yeterli olmaması belirtilen biyokimyasal aşamalara DEX ön tedavisinin yeterli etkinlik gösterememesi olarak ifade edilmiştir (174). Bu çalışmada da bizim çalışmamız gibi ARDS oluşturulan ratlarda deksametazon ile anlamlı düzeyde akciğer hasarı düzeltilememiştir ve sebep olan mekanizma aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Fernández ve arkadaşlarının yaptığı derlemede çocuklarda steroidlerin kullanımlarına rehberlik edecek çok az veri olduğu ifade edilmiştir. Yetişkin çalışmalarından elde edilen veriler, bazı çalışmaların net fayda sağladığını gösterirken,

bazı çalışmalarda da fayda gösterilememiştir. Bu durum, doz rejimleri ve hasta seçimi gibi farklılıklarla açıklanabilir. PARDS' nin heterojen bir doğası olduğu kabul edilmekte, bu yüzden steroidlerin homojen bir tedavi yanıtı elde edemediği görülmektedir. Bu nedenle steroidler evrensel öneriler arasında değildir ancak en umut vadeci sonuçlar, düşük ile orta düzey (metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün eşdeğeri) kullanan denemelerde görülmüştür (175).

Çalışmamızda gavaj yöntemiyle verilen hesperidinin bazı ratlarda aspirasyona neden olmasıyla daha yüksek akciğer hasarı oluştuğunu düşünüyoruz, bu nedenle ratlarda hesperidin uygulamalarının gavaj yöntemiyle uygulanması yerine farklı metodlarla(suda çözünen formun sularına katılması, nasal uygulanan formların kullanılması ve intravenöz formların kullanılması gibi) uygulanmasını ve yüksek düzeyde etkinlik gözlenmesi için yeterli süre hesperidine maruz bırakılmasını öneriyoruz.

6. SONUÇ

1-. Ratların deney sonunda akciğer preparatları incelendiğinde bütün gruplarda akciğer hasarı olduğu görüldü.

2-Preparatlardaki hasar skorları kıyaslandığında hesperidin grubunda diğer gruplara göre toplam akciğer hasar skorları daha düşüktü ancak gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

3-Akciğer hasarı metilprednizolon grubunda daha iyi bir durum sağlayamamıştır.

4-Gruplar arasında kan gazı parametreleri ve akciğer histopatolojisi açısından anlamlı farklılıkların gözlenmesi için daha geniş kapsamlı, daha fazla sayıda ratların olduğu, farklı tedavi yollarının kullanıldığı ve tedavi süresinin daha uzun tutulduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmalarla ARDS tedavisinde yenilikler olacağını düşünmekteyiz

7. KAYNAKLAR

1. Atabai K, Matthay M. The pulmonary physician in critical care• 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. J Thorax 2002; 57: 452-458.
2. 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 critical care medicine 1994; 149: 818-824.
3. Maca J, Jor O, Holub M ve ark. Past and Present ARDS Mortality Rates: A Systematic Review. Respiratory Care 2017; 62: 113-122.
4. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. Annu Rev Pathol 2011; 6: 147-163.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL ve ark. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-323.
6. Villar J, Blanco J, Anon JM ve ark. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med 2011; 37: 1932-1941.
7. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS ve ark. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. Acta Anaesthesiol Scand 2013; 57: 37-45.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL ve ark. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. 1994; 149: 818-824.
9. Artigas A, Bernard GR, Carlet J ve ark. The American–European Consensus Conference on ARDS, part 2: ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. 1998; 157: 1332-1347.
10. Linko R, Okkonen M, Pettilä V ve ark. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALL: a prospective cohort study. 2009; 35: 1352-1361.
11. Villar J, Blanco J, Añón JM ve ark. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. 2011; 37: 1932-1941.
12. Sigurdsson M, Sigvaldason K, Gunnarsson T ve ark. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. 2013; 57: 37-45.

13. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R ve ark. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. 2011; 183: 59-66.
14. López-Fernández Y, Martínez-de Azagra A, de la Oliva P ve ark. Pediatric acute lung injury epidemiology and natural history study: incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. 2012; 40: 3238-3245.
15. Çıtak A, Kalkan G, Anıl AB ve ark. PEDIYATRİK AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU (PARDS) PROTOKOLÜ. 2020.
16. Ware LB, Matthay MAJNEJoM. The acute respiratory distress syndrome. 2000; 342: 1334-1349.
17. Bachofen M, Weibel ERJARoRD. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. 1977; 116: 589-615.
18. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. Annual review of pathology 2011; 6: 147-163.
19. YILDIZDAŞ D, HOROZ ÖÖ, ARSLANKÖYLÜ AE ve ark. Çocuklarda Akut Respiratuar Distres Sendromu. 2009; 18: 241-259.
20. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Vol 27: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...; 2006:337-349.
21. Bhatia M, Moochhala SJTJoPAJotPSoGB, Ireland. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. 2004; 202: 145-156.
22. Shapiro BA, Peruzzi WTJS. Changing practices in ventilator management: A review of the literature and suggested clinical correlations. 1995; 117: 121-133.
23. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ ve ark. Fibroproliferative phase of ARDS: clinical findings and effects of corticosteroids. 1991; 100: 943-952.
24. Weinacker AB, Vaszar LTJArom. Acute respiratory distress syndrome: physiology and new management strategies. 2001; 52: 221-237.
25. Martin RJN-PMDotf, infant. The respiratory distress syndrome, its managements. 1997: 1018-1040.
26. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E ve ark. Incidence and outcomes of acute lung injury. 2005; 353: 1685-1693.
27. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG ve ark. Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. 1997; 111: 1334-1339.

28. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT ve ark. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. 2002; 136: 25-36.
29. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J ve ark. Outcomes of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in elderly patients. 2007; 63: 344-350.
30. Moss M, Mannino DMJCcm. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979–1996). 2002; 30: 1679-1685.
31. Moss M, Bucher B, Moore FA ve ark. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. 1996; 275: 50-54.
32. Moss M, Parsons PE, Steinberg KP ve ark. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. 2003; 31: 869-877.
33. Iscimen R, Yilmaz M, Cartin-Ceba R ve ark. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. 2008; 12: 1-1.
34. Iribarren C, Jacobs Jr DR, Sidney S ve ark. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. 2000; 117: 163-168.
35. Calfee CS, Matthay MA, Eisner MD ve ark. Active and passive cigarette smoking and acute lung injury after severe blunt trauma. 2011; 183: 1660-1665.
36. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT ve ark. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. 2010; 65: 44-50.
37. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A ve ark. Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. 2011; 66: 66-73.
38. O'Brien Jr JM, Phillips GS, Ali NA ve ark. Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. 2006; 34: 738.
39. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP ve ark. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. 2000; 28: 2187-2192.
40. Honiden S, Gong MNJCcm. Diabetes, insulin, and development of acute lung injury. 2009; 37: 2455.
41. Erlich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R ve ark. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study. 2011; 139: 289-295.

42. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL ve ark. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
43. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT ve ark. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama* 2012; 307: 2526-2533.
44. Mac Sweeney R, McAuley DFJTL. Acute respiratory distress syndrome. 2016; 388: 2416-2430.
45. Bian S, Cai H, Cui Y ve ark. Nanomedicine-based therapeutics to combat acute lung injury. 2021; 16: 2247.
46. Menezes SL, Bozza PT, Faria Neto HCC ve ark. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. 2005; 98: 1777-1783.
47. Santos FB, Nagato LK, Boechem NM ve ark. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. 2006; 100: 98-106.
48. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR ve ark. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. 2015; 147: 1539-1548.
49. Artigas A, Bernard GR, Carlet J ve ark. The American-European consensus conference on ARDS, Part 2. *Intensive Care Medicine* 1998; 24: 378-398.
50. Goldman G, Welbourn R, Kobzik L ve ark. Synergism Between Leukotriene B4 and Thromboxane A2 in Mediating Acid Aspiration Injury. *BOSTON UNIV MA SCHOOL OF MEDICINE*; 1990.
51. Sachdeva RC, Guntupalli KJCC. Acute respiratory distress syndrome. 1997; 13: 503-521.
52. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM ve ark. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? 1998; 158: 3-11.
53. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J ve ark. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. 1999; 116: 1347-1353.
54. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q ve ark. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury: significance of the lower inflection point detected on the lung pressure–volume curve. 1999; 159: 1612-1623.
55. Cepkova M, Matthay MAJJoicm. Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. 2006; 21: 119-143.
56. National Heart L, Medicine BIARDSCTNJNEJo. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. 2006; 354: 2213-2224.
57. Wiedemann H, Wheeler A, Bernard GJJVS. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. 2006; 44: 909.

58. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A ve ark. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. 2013; 39: 165-228.
59. Combes A, Figliolini C, Trouillet J-L ve ark. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. 2002; 121: 1618-1623.
60. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y ve ark. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. 2003; 290: 2588-2598.
61. National Heart L, Medicine BIARD SCTNJNEJo. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. 2006; 354: 2564-2575.
62. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA ve ark. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. 2009; 136: 102-109.
63. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K ve ark. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. 1982; 10: 398-403.
64. Davey-Quinn A, Gedney J, Whiteley S ve ark. Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome—oxygenation and outcome. 1999; 27: 357-362.
65. Carlet J, Artigas A, Bihari D ve ark. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent. 1996; 154: 1573-1578.
66. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP ve ark. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. 2002; 30: 2175-2182.
67. Charron C, Bouferrache K, Caille V ve ark. Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis. 2011; 37: 785-790.
68. Pipeling MR, Fan EJJ. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. 2010; 304: 2521-2527.
69. Pelosi P, Bottino N, Chiumello D ve ark. Sigh in supine and prone position during acute respiratory distress syndrome. 2003; 167: 521-527.
70. Raoof S, Goulet K, Esan A ve ark. Severe hypoxemic respiratory failure: part 2—nonventilatory strategies. 2010; 137: 1437-1448.
71. Dalton H, Macrae DJPCCM. Pediatric Acute Lung Injury Consensus-Conference G. Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. 2015; 16: S111-117.
72. Chang SY, Dabbagh O, Gajic O ve ark. Contemporary ventilator management in patients with and at risk of ALI/ARDS. Vol 58: Respiratory Care; 2013:578-588.

73. Cho Y-J, Moon JY, Shin E-S ve ark. Clinical practice guideline of acute respiratory distress syndrome. 2016; 79: 214-233.
74. Cortés I, Peñuelas O, Esteban AJMA. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. 2012; 78: 343-357.
75. Medicine ARDSNINEJo. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. 2000; 342: 1301-1308.
76. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP ve ark. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. 1997; 99: 944-952.
77. Chiumello D, Pristine G, Slutsky ASJAjor ve ark. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. 1999; 160: 109-116.
78. Gattinoni L, Protti A, Caironi P ve ark. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. 2010; 38: S539-S548.
79. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA ve ark. Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure. A propensity score analysis. 2016; 193: 495-503.
80. Hooper RG, Kearl RAJC. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. 1990; 97: 138-143.
81. Meduri GU, Headley S, Tolley E ve ark. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. 1995; 108: 1315-1325.
82. Meduri GU, Headley AS, Golden E ve ark. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. 1998; 280: 159-165.
83. Marik PE, Meduri GU, Rocco PR ve ark. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. 2011; 27: 589-607.
84. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV ve ark. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: patterns of response and predictors of outcome. 1994; 105: 1516-1527.
85. Hallman M, Spragg R, Harrell J ve ark. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol. 1982; 70: 673-683.
86. Möller DJWRStbp, diagnosis, therapy. Stuttgart: Georg Thiema Verlag. Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome (infantile ARDS). 1998: 133-145.
87. Günther A, Ruppert C, Schmidt R ve ark. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. 2001; 2: 1-14.

88. Möller JC, Schaible T, Roll C ve ark. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. 2003; 29: 437-446.
89. Perez-Benavides F, Riff E, Franks CJ. Adult respiratory distress syndrome and artificial surfactant replacement in the pediatric patient. 1995; 11: 153-155.
90. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA ve ark. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. 1999; 27: 188-195.
91. Kwo J, Bigatello LM. Ancillary therapies for acute respiratory distress syndrome. 1999; 37: 65-84.
92. Griffiths MJD, Evans TW. Inhaled Nitric Oxide Therapy in Adults. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2683-2695.
93. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO ve ark. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 779.
94. Hunt JL, Bronicki RA, Anas NJ. Role of inhaled nitric oxide in the management of severe acute respiratory distress syndrome. 2016; 4: 74.
95. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy CJ. Free radicals, antioxidants in disease and health. 2008; 4: 89.
96. Sen S, Chakraborty R, Rekha B ve ark. Anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant activities of *Pisonia aculeata*: folk medicinal use to scientific approach. 2013; 51: 426-432.
97. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. 2012; 48: 158-167.
98. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C ve ark. Oxidative stress and antioxidant defense. 2012; 5: 9-19.
99. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. 1990; 8: 95-108.
100. Dupuy C, Virion A, Ohayon R ve ark. Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane. 1991; 266: 3739-3743.
101. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. 1988; 255: H1269-H1275.
102. Fenton H. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. 1894; 65: 899-910.
103. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. 2005; 77: 598-625.

104. Whiteman M, Jenner A, Halliwell BJ. Hypochlorous acid-induced base modifications in isolated calf thymus DNA. 1997; 10: 1240-1246.
105. Kulcharyk PA, Heinecke JW. Hypochlorous acid produced by the myeloperoxidase system of human phagocytes induces covalent cross-links between DNA and protein. 2001; 40: 3648-3656.
106. Brennan M-L, Wu W, Fu X et al. A tale of two controversies: defining both the role of peroxidases in nitrotyrosine formation in vivo using eosinophil peroxidase and myeloperoxidase-deficient mice, and the nature of peroxidase-generated reactive nitrogen species. 2002; 277: 17415-17427.
107. van Dalen CJ, Winterbourn CC, Senthilmohan R et al. Nitrite as a substrate and inhibitor of myeloperoxidase: implications for nitration and hypochlorous acid production at sites of inflammation. 2000; 275: 11638-11644.
108. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PC et al. Lipid peroxidation as determined by plasma isoprostanes is related to disease severity in mild asthma. 2000; 35: 967-974.
109. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G et al. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. 1999; 160: 216-220.
110. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. 2003; 167: 1600-1619.
111. Kinnula VL, Crapo JD. Production and degradation of oxygen metabolites during inflammatory states in the human lung. 2005; 4: 465-470.
112. 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. 2002; 33: 337-349.
113. Kirkman HN, Rolfo M, Ferraris AM et al. Mechanisms of protection of catalase by NADPH: kinetics and stoichiometry. 1999; 274: 13908-13914.
114. Flohe LJ. Glutathione peroxidase. 1988; 663-668.
115. Arthur JJ, CML. The glutathione peroxidases. 2001; 57: 1825-1835.
116. Gromer S, Urig S, Becker KJ. The thioredoxin system—from science to clinic. 2004; 24: 40-89.
117. Holmgren A. Signaling and antioxidant function of thioredoxin and glutaredoxin systems. 2000; 2: 811-820.
118. Dickinson DA, Forman HJ. Glutathione in defense and signaling: lessons from a small thiol. 2002; 973: 488-504.
119. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. 1999; 27: 916-921.

120. Prasad AS. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Front Nutr* 2014; 1: 14.
121. Bunker VJMs. Free radicals, antioxidants and ageing. 1992; 49: 299-312.
122. Mezzetti A, Lapenna D, Romano F ve ark. Systemic oxidative stress and its relationship with age and illness. 1996; 44: 823-827.
123. White E, Shannon JS, Patterson REJCe, biomarkers ve ark. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. 1997; 6: 769-774.
124. Masella R, Di Benedetto R, Vari R ve ark. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. 2005; 16: 577-586.
125. Curello S, Ceconi C, Bigoli C ve ark. Changes in the cardiac glutathione status after ischemia and reperfusion. 1985; 41: 42-43.
126. El-Agamey A, Lowe GM, McGarvey DJ ve ark. Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. 2004; 430: 37-48.
127. Rice-Evans CA, Sampson J, Bramley PM ve ark. Why do we expect carotenoids to be antioxidants in vivo? 1997; 26: 381-398.
128. Donato LJ, Noy NJCr. Suppression of mammary carcinoma growth by retinoic acid: proapoptotic genes are targets for retinoic acid receptor and cellular retinoic acid-binding protein II signaling. 2005; 65: 8193-8199.
129. Niizuma H, Nakamura Y, Ozaki T ve ark. Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma. 2006; 25: 5046-5055.
130. Dalton TP, Shertzer HG, Puga AJArop ve ark. Regulation of gene expression by reactive oxygen. 1999; 39: 67-101.
131. Scandalios J. Genomic Responses to Oxidative Stress Keywords. 2004.
132. Caldecott KJBST. Protein-protein interactions during mammalian DNA single-strand break repair. 2003; 31: 247-251.
133. Girotti AWJJofrib, medicine. Mechanisms of lipid peroxidation. 1985; 1: 87-95.
134. Siu G, Draper HJL. Metabolism of malonaldehyde in vivo and in vitro. 1982; 17: 349.
135. Kelly FJ, Mudway IS. Protein oxidation at the air-lung interface. *Amino Acids* 2003; 25: 375-396.
136. Dean RT, Roberts CR, Jessup W. Fragmentation of extracellular and intracellular polypeptides by free radicals. *Progress in clinical and biological research* 1985; 180: 341-350.

137. Keck RG. The use of t-butyl hydroperoxide as a probe for methionine oxidation in proteins. *Anal Biochem* 1996; 236: 56-62.
138. Davies KJ. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. general aspects. *J Biol Chem* 1987; 262: 9895-9901.
139. Lyras L, Cairns NJ, Jenner A ve ark. An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1997; 68: 2061-2069.
140. Umeno A, Horie M, Murotomi K ve ark. Antioxidative and Antidiabetic Effects of Natural Polyphenols and Isoflavones. *Molecules* 2016; 21.
141. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53: 401-426.
142. Çetiner Ö, Şendur SN, Yalçın T ve ark. Dietary Total Antioxidant Capacity and Oxidative Stress in Patients with Type-2 Diabetes. *Progress in Nutrition* 2021; 23: e2021050.
143. Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M ve ark. Antioxidant therapy: current status and future prospects. 2011; 18: 3871-3888.
144. Forman HJ, Zhang HJNRDD. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. 2021; 20: 689-709.
145. Johnson LJ, Meacham SL, Kruskall LJJoa. The antioxidants-vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. 2003; 9: 65-82.
146. Christofidou-Solomidou M, Muzykantov VRJTirm. Antioxidant strategies in respiratory medicine. 2006; 5: 47-78.
147. Jadeja RN, Devkar RV. Polyphenols and flavonoids in controlling non-alcoholic steatohepatitis. *Polyphenols in human health and disease: Elsevier*; 2014: 615-623.
148. Zanzwar AA, Badole SL, Shende PS ve ark. Chapter 76 - Cardiovascular Effects of Hesperidin: A Flavanone Glycoside. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Polyphenols in Human Health and Disease*. San Diego: Academic Press; 2014: 989-992.
149. Dong W, Wei X, Zhang F ve ark. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. 2014; 4: 1-12.
150. Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F ve ark. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytother Res* 2015; 29: 323-331.
151. Nagasako-Akazome Y. Safety of high and long-term intake of polyphenols. *Polyphenols in human health and disease: Elsevier*; 2014: 747-756.

152. Meyer OCJA. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. 1994; 45: 579-584.
153. Al-Saady N, Blackmore C, Bennett EJJcm. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. 1989; 15: 290-295.
154. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL ve ark. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. 2003; 31: 491-500.
155. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK ve ark. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. 1996; 334: 1417-1422.
156. Chimenti L, Morales-Quinteros L, Puig F ve ark. Comparison of direct and indirect models of early induced acute lung injury. 2020; 8: 1-13.
157. Reiss LK, Uhlig U, Uhlig SJEjob. Models and mechanisms of acute lung injury caused by direct insults. 2012; 91: 590-601.
158. Özyurt Y, Erkal H, Demirhan R ve ark. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS). 2002; 10: 126-130.
159. Raghavendran K, Davidson BA, Mullan BA ve ark. Acid and particulate-induced aspiration lung injury in mice: importance of MCP-1. 2005; 289: L134-L143.
160. 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. Am J Respir Cell Mol Biol 2011; 44: 725-738.
161. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology 2008; 295: L379-L399.
162. Yano T, Deterding RR, Simonet WS ve ark. Keratinocyte growth factor reduces lung damage due to acid instillation in rats. 1996; 15: 433-442.
163. Canzian M, Soeiro AdM, Taga MFdL ve ark. Semiquantitative assessment of surgical lung biopsy: predictive value and impact on survival of patients with diffuse pulmonary infiltrate. 2007; 62: 23-30.
164. Jin H, Zhao Z, Lan Q ve ark. Nasal delivery of hesperidin/chitosan nanoparticles suppresses cytokine storm syndrome in a mouse model of acute lung injury. 2021: 1786.
165. Yamada M, Tanabe F, Arai N ve ark. Bioavailability of glucosyl hesperidin in rats. 2006; 70: 1386-1394.
166. Yeh C-C, Kao S-J, Lin C-C ve ark. The immunomodulation of endotoxin-induced acute lung injury by hesperidin in vivo and in vitro. 2007; 80: 1821-1831.

167. Haddadi GH, Rezaeyan A, Mosleh-Shirazi MA ve ark. Hesperidin as radioprotector against radiation-induced lung damage in rat: a histopathological study. 2017; 42: 25.
168. Liu X-x, Yu D-d, Chen M-j ve ark. Hesperidin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting HMGB1 release. 2015; 25: 370-376.
169. Yuan X, Zhu J, Kang Q ve ark. Protective effect of hesperidin against sepsis-induced lung injury by inducing the heat-stable protein 70 (Hsp70)/toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) pathway. 2019; 25: 107.
170. Qin M, Qiu ZJE, medicine t. Changes in TNF- α , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone. 2019; 17: 383-387.
171. Gao W, Ju Y-nJAomr. Budesonide attenuates ventilator-induced lung injury in a rat model of inflammatory acute respiratory distress syndrome. 2016; 47: 275-284.
172. Erol N, Saglam L, Saglam YS ve ark. The protection potential of antioxidant vitamins against acute respiratory distress syndrome: a rat trial. 2019; 42: 1585-1594.
173. Isik AF, Kati I, Bayram I ve ark. A new agent for treatment of acute respiratory distress syndrome: thymoquinone. An experimental study in a rat model. 2005; 28: 301-305.
174. O'Leary EC, Marder P, Zuckerman SHJAjorc ve ark. Glucocorticoid effects in an endotoxin-induced rat pulmonary inflammation model: differential effects on neutrophil influx, integrin expression, and inflammatory mediators. 1996; 15: 97-106.
175. Monteverde-Fernández N, Cristiani F, McArthur J ve ark. Steroids in pediatric acute respiratory distress syndrome. 2019; 7.

EKLER

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

Sayı : 51879863- 168
Konu :Karar

08.08.2019

Sayın: Öğr.Üyesi Erhan KARAASLAN

HADYЕК'na değеrlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz “Hidroklorik Asit ile indüklenmiş Akut Akciğеr Hasarı Tedavisinde Antioksidan Olan Hesperidinin Steroid Tedavisine Göre Kıyaslanması” başlıklı 2019 HADYЕК-18 nolu projeniz kurulumuz tarafından değеrlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr.Semiha Gülsüm KURT
HADYЕК Bşk.



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

DENEY HAYVANLARI KULLANIMI SERTİFİKASI

Sayın Erhan KARAASLAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 28 Mart 06 Nisan 2015 tarihleri arasında düzenlenen 80 saatlik DENEY HAYVANLARI KULLANIMI sertifika programını ve sınavını başarıyla tamamlamış ve sertifika almaya hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Hüseyin ASLAN

Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN

Rektör