

Oleik Asit İle Oluşturulan Akut Respiratuar Distres Sendromunun Tedavisinde Metilprednizolun Etkinliği

THE EFFECT OF METILPREDNISOLE ON OLEIC-ACID MEDIATED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Akın Eraslan BALCI*, Abidin ŞEHİTOĞULLARI**, Şevval EREN*, Hüseyin BÜYÜKBAYRAM***, Nesimi EREN****

* Yrd. Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD,

** Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD,

*** Yrd. Doç. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

****Prof. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD, DİYARBAKIR

Özet

Amaç: Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)'nin engellenmesinde metilprednizolün etkinliğini deneysel olarak araştırmak.

Materyal ve metod: Her biri 7 tavşandan oluşan 3 grup oluşturuldu. Birinci gruba (kontrol) serum fizyolojik (%0.9 NaCl), ikinci gruba serum fizyolojikle beraber oleik asit ve son gruba da ikinci gruptakilere ek olarak metilprednizol verildi. Kan gazı değerleri, ortalama arter basınçları ve kalp hızları kaydedildi. Bronkoalveolar lavaj ve periferik kanda lökosit sayımı yapıldı. Akciğer yaş ve kuru ağırlıkları ölçüldü. Işık mikroskopunda hemoraji ve patolojik akciğer lezyonları kullanılan derecelendirme sistemine göre değerlendirildi.

Bulgular: PaO₂ değeri kontrol grubunda 85.7 ± 22.3, oleik asit grubunda 58.6 ± 11.2 ve metilprednizolon grubunda 66.3 ± 10.2 mm Hg oldu. Aynı sırayla diğer parametreler de şöyle bulundu: PaCO₂; 34.2 ± 3.4, 41.4 ± 2.5 ve 40.3 ± 1.9 mmHg. Kalp atım hızı; 101.7 ± 11.3, 75 ± 8.8 ve 79.2 ± 12.2 1/dk. Akciğer yaş ağırlığının kuru ağırlığına oranı; 4.5 ± 1.3, 6.1 ± 0.8 ve 5.7 ± 0.7. Bronkoalveolar lavajdaki lökosit sayısı 2.3 ± 0.3, 9 ± 0.4 ve 3.8 ± 0.8 x10⁵/ml. Periferik lökosit sayısı 7100 ± 500, 3600 ± 785 ve 3800 ± 525. Grade 3 hemoraji metilprednizol grubunda olmazken, oleik asit grubunda %28.6 oranında görüldü. Şiddetli patolojik lezyonlar oleik asit grubunda %29, metilprednizol grubunda %14.2 oldu.

Sonuç: Metilprednizolün oleik asitin neden olduğu Akut Respiratuar Distres Sendromu üzerinde sınırlı bir tedavi edici etkisi vardır.

Anahtar Kelimeler: ARDS, Metilprednizol

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:23-26

Summary

Aim: Exploring the effectiveness of metilprednisolone to prevent Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) experimentally.

Material and Method: Three groups included 7 rabbits each. First group (control) was given saline (NaCl 0.9%), oleic acid additionally to second group and plus metilprednisole to third group. Values of blood gases, mean arterial pressures and heart rates were recorded. Leucocytes were counted in bronchoalveolar lavage and at peripheral blood. Wet and dry weight of lung were measured. Hemorrhage and pathological lesions of lungs were evaluated relative to grading system by light microscope.

Results: PaO₂ was 85.7 ± 22.3 at control group, 58.6 ± 11.2 at oleic acid group and 66.3 ± 10.2 mm Hg at metilprednisole group. Other parameters were follows respectively. PaCO₂; 34.2 ± 3.4, 41.4 ± 2.5 ve 40.3 ± 1.9 mmHg. Heart rate; 101.7 ± 11.3, 75 ± 8.8 and 79.2 ± 12.2 1/dk. Rate of wet/dry weight of lung; 4.5 ± 1.3, 6.1 ± 0.8 and 5.7 ± 0.7. Leucocyt number in bronchoalveolar lavage; 2.3 ± 0.3, 9 ± 0.4 and 3.8 ± 0.8x10⁵/ml. Peripheral leucocyt number; 7100 ± 500, 3600 ± 785 ve 3800 ± 525. While no grade 3 hemorrhage was present at metilprednisole group, 28.6% hemorrhage was occurred at oleic acid group. Severe pathological lesions were 29% at oleic acid group and 14.2% at metilprednisole group.

Conclusion: Metilprednisole has a limited positive effect on treatment of oleic acid-mediated Acute Respiratory Distress Syndrome.

Key Words: ARDS, Metilprednisole

T Klin J Med Sci 2003, 23:23-26

Akut Respiratuar Distres Sendromunun (ARDS) tedavisi için yapılan çalışmalar incelendiğinde literatürde en sık karşılaşılan farmakolojik ajanlardan biri kortikosteroidlerdir (1-3). Sepsis sonucu ortaya çıkan ve eksüdatif dönemde bulunan ARDS'lerde kortikosteroid kullanımının etkisiz olduğu gösterilmiş olmakla beraber, bazı deneylerde akut durumdaki akciğer hasarında olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (4,5). Bu çalışmada oleik

asit kullanılarak oluşturulan akut akciğer hasarına metilprednizolün etkisi incelendi. Araştırma projesi hazırlandıktan sonra, Tıp Fakültesi etik kurulunun onayı alındı ve proje Dicle Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Materyal ve Metod

Çalışmada ortalama ağırlıkları 2.8 ± 3 kg olan 21 adet Yeni Zelanda tipi beyaz tavşan kullanıldı (6). Sedasyon

için 2 mg/kg diazepam ve 30 mg/kg ketamin intramuskuler yolla verildi. Ardından denekler ameliyat masasına sırtüstü yatar pozisyonda tespit edildi. Kulak veninden 22 F angiocath yerleştirilerek damar yolu açıldı. Kateterin açık kalması için 10 IU/ml heparin içeren 0.2 ml serum fizyolojik verildi. Anestezi için başlangıçta 20 mg/kg pentobarbital sodyum bolus tarzında verildi ve anestezinin devamı için de aynı maddeyle 0.5 ml/kg/saat dozunda infüzyon yapıldı. Boyun orta hattan açılan insizyon ile trakea diseke edilerek döndü ve 2/0 ipek kullanarak askıya alındı. Açılan trakeostomiden 3.0 F entübasyon tüpü yerleştirildikten sonra trakea ile birlikte bağlanarak tespit edildi. Denekler solunum frekansı 50/dk, tidal volüm 10 ml/kg ve %100 O₂ olacak şekilde yaklaşık 3 saat süreyle ventilatöre bağlandılar. Aynı insizyondan boyunda karotis arteri bulundu ve diseke edilerek 3/0 ipekle askıya alındı. Karotis arterine 22 F angiocath yerleştirildi.

Her biri 7 hayvandan oluşan üç grup oluşturuldu: Birinci gruptaki hayvanlara 25 ml/kg/h hızında serum fizyolojik infüzyonu yapıldı (Kontrol grubu). İkinci gruba serum fizyolojik infüzyonuyla beraber, deneysel ARDS modelini oluşturmak için, 0.06 ml/kg oleik asit 15 dk içerisinde yavaş infüzyon tarzında verildi (oleik asit grubu). Üçüncü gruptaki hayvanlara ise serum fizyolojik ve oleik asite ek olarak 25 mg/kg/iv metilprednizol verildi. Oleik asit infüzyonuna başlamadan önce, oleik asit infüzyonu tamamlandıktan sonra ve ventilatöre bağlamadan önce arteriyel kan gazı ölçümleri yapıldı. Karotis arter kanülü kullanılarak 30, 60, 120 ve 180 dakikalarda ortalama arter basıncı ve kalp hızı kaydedildi. Aynı peryotlarda lökosit sayımı için 0.2 ml'lik arter kanı alındı.

Üçüncü saatten sonra hayvanlar iv 6 mEq potasyum klorür verilerek öldürüldüler. Median sternotomi ile göğüs kafesi açıldı ve her iki pulmoner hilus önce kleplendi ardından kesildi. Akciğerler çıkarılarak kan drene edildi. Kağıt havlularla kurutulduktan sonra sol üst lobdan alınan örneğin yaş ağırlığı ölçüldü. Ardından 80°C vakumlu fırında 24 saat kurutulduktan sonra kuru ağırlık ölçüldü. Yaş/kuru ağırlık oranı hesaplanarak kaydedildi. Sağ akciğerden alınan başka akciğer örnekleri de mikroskopik değerlendirme için % 10'luk formalinle fikse edildikten sonra parafin inklüzyonuna alındı. Hemotoksilen-Eosine ile boyanan 3 ml'lik kesitlerde histopatolojik değerlendirme yapıldı. Alveolar hemoraji Grade 0, 1, 2 ve 3 şeklinde (Tablo 1); patolojik lezyonlar ise normal, hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirildi (Tablo 2) (3).

Bronkoalveolar lavaj (BAL) için sol akciğer ana bronşuna bir kateter yerleştirildi. Bu kateterden 5 ml serum fizyolojik ve 1 ml hava verildi. Verilen sıvı geri alındı ve ardından 4°C'de 400g döngüyle santrifüj yapıldı.

Tablo 1. Alveolar hemorajinin değerlendirmesi

Grade 0	Hemoraji yok
Grade 1	Alveol içinde tek tük eritrosit
Grade 2	Alveolleri tamamen doldurmayan eritrosit toplulukları
Grade 3	Alveolleri tamamen dolduran eritrosit toplulukları

Tablo 2. Örneklerdeki patolojik lezyonların değerlendirmesi

Normal	Hiçbir lezyon yok
Hafif	Fokal inflamasyon
Orta	Perivasküler, peribronşiyal ödem, vasküler konjesyon ve inflamasyon
Şiddetli	İntrapulmoner, interstisyel ödem ile şiddetli vasküler konjesyon ve tromboz

Santrifüjün çökeltili kısmında lökosit sayımı yapıldı.

İstatistik değerlendirme için Kruskal-Wallis varyans analizinden sonra Tukey testi yapıldı, p<0.05 ise fark anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Deneyden elde edilen sonuçlar Tablo 3'de toplu olarak gösterilmiştir. Oleik asit uygulanan deneklerde, kontrol grubuna göre bakılan tüm parametrelerde anlamlı fark oldu. Oleik asitin oluşturduğu deneysel ARDS modelinde PaO₂, kalp atım hızı ve periferik lökosit sayısı azalmış; PaCO₂, interstisyel ödemi gösteren akciğerin yaş/kuru ağırlık oranı ve bronkoalveolar lavajdaki lökosit sayısı artmış; akciğerde hemoraji ve patolojik lezyonlar ortaya çıkmıştır. Metilprednizol, PaO₂ değerini ve bronkoalveolar lavajdaki lökosit sayısını kontrol grubuyla aynı düzeye getirmiştir (p=0.15). PaCO₂, kalp atım hızı, yaş/kuru ağırlık oranı ve periferik lökosit sayısına bakıldığında ise metilprednizol ve oleik asit grupları arasında fark yoktur (p=0.23). Grade 3 hemoraji oleik asit grubunda %28.6 oranında görülürken, metilprednizol grubunda Grade 3 hemoraji olmadı. Şiddetli patolojik lezyonlar oleik asit grubunda %29, metilprednizol grubunda %14.2 görüldü. Buna göre metilprednizolon deneysel ARDS'de akciğerde görülen patolojik lezyonları önemli ölçüde azaltmaktadır (Resim 1 ve 2).

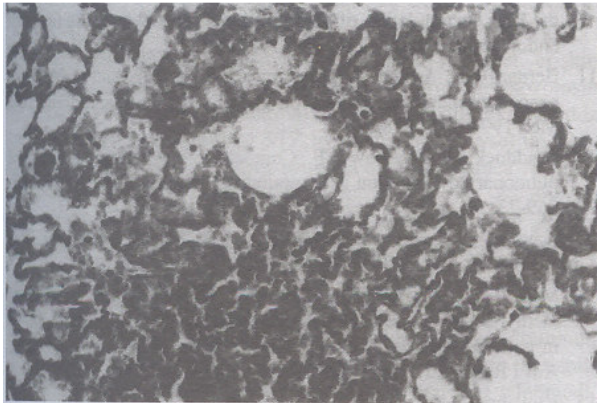
Tartışma

ARDS'de görülen refrakter hipoksemi direkt olarak pulmoner kapiller permeabilite ve ekstravasküler akciğer sıvı artışıyla ilişkilidir. İntraalveoler ve interstisyel ödem ARDS'nin en önemli özelliklerindedir. Makrofaj aktivasyonu, nötrofil toplanması ve aktivasyonu, endotel

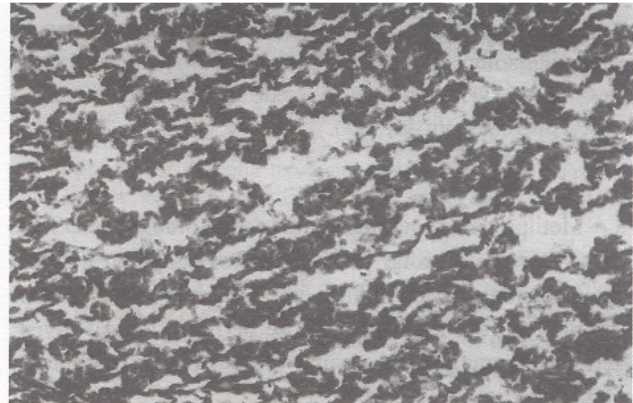
Tablo 3. Bulgular

	Kontrol grubu	Oleik asit grubu	Metilprednizolon grubu
PaO ₂ (mmHg)	85.7 ± 22.3	58.6 ± 11.2 (p=0.004)*	66.3 ± 10.2 (p=0.031)
PaCO ₂ (mmHg)	34.2 ± 3.4	41.4 ± 2.5 (p=0.022)	40.3 ± 1.9 (p=0.019)
Kalp atım hızı (1/dk)	101.7 ± 11.3	75 ± 8.8 (p=0.016)	79.2 ± 12.2 (p=0.022)
Yaş/kuru ağırlık	4.5 ± 1.3	6.1 ± 0.8 (p=0.011)	5.7 ± 0.7 (p=0.045)
BAL lökosit sayısı (x10 ³ /ml)	2.3 ± 0.3	9 ± 0.4 (p=0.000)	3.8 ± 0.8 (p=0.049)
Periferik lökosit sayısı	7100 ± 500	3600 ± 785 (p=0.009)	3800 ± 525 (p=0.017)
Hemoraji	Grade 0; %57 Grade 1; %43	Grade 1; %28.6 Grade 2; %42.8 Grade 3; %28.6	Grade 0; %14.4 Grade 1; %28.6 Grade 2; %57
Patolojik lezyon derecesi	Normal; %85.2 Hafif; %14.8	Hafif; %14.2 Orta; %56.8 Şiddetli; %29	Hafif; %43.2 Orta; %42.6 Şiddetli; 14.2

*Parantez içindeki p değerleri kontrol grubuyla yapılan istatistiksel karşılaştırmayı göstermektedir



Resim 1. Oleik asit ile deneysel ARDS oluşturulan tavşanlarda alveolleri tamamen dolduran eritrosit toplulukları, alveollerde ödem ve yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu (Grade 3)



Resim 2. Oleik asit ile deneysel ARDS oluşturulan tavşanlarda metilprednizolon uygulamasından sonra alveolleri tamamen doldurmayan hemoraji ve iltihabi hücre infiltrasyonu (Grade 2).

hasarı, trombositlerin agregasyonu ve degranulasyonu, plazma proteinlerinin aktivasyonu ve alveolar epitel hasarı, ARDS'deki inflamatuvar sürecin önemini ortaya koyan zengin bir klinikopatolojik spektrum sunar. Klinikte dispne, taşipne ve arteriyel hipoksemi olması ve göğüs radyografisinde interstisyel pulmoner ödem görülmesi tanıya götüren önemli bulgulardır.

Oleik Asit (cis-9-octadekanoik asit) hayvansal ve bitkisel yağlarda bulunan bir yağ asitidir. İntravenöz olarak verildiği zaman alveolo-kapiller membranın yapısını bozarak permeabilite artışı, nötrofil infiltrasyonu, sitokin salınımı, intraalveoler ve interstisyel sıvı artışı, intrapulmoner kan akımında değişiklikler, alveoler ödem ve hemoraji, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu ve hipoksik

respiratuvar yetmezliğe neden olur (6,7). Oleik asitin akciğer yağ/kuru ağırlık oranını artırdığı da kanıtlanmıştır (6). Oleik asit etkisiyle, ARDS'de olduğu gibi hipotansiyon ve lökopeni oluşur (7,8).

Respiratuvar reovirus enfeksiyonuyla deneysel olarak yaratılan ARDS'de, diffüz alveoler hasar şeklindeki erken hastalıkta ve intraalveolar fibrozis şeklinde ortaya çıkan geç hastalıkta metilprednizolün hafifletici bir etkisi saptanamamıştır (9). Metilprednizolün, endotoksemiye bağlı akciğer hasarı oluşturulan deneklerde PaO₂ ve PaCO₂'de olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (10,11). Bu çalışmada ise PaO₂ üzerine olumlu bir etki gösterirken PaCO₂ üzerinde etkisi gözlenmemiştir.

ARDS'li hastalarda metilprednizolon kullanıldığında daha stabil ve daha yüksek bir arterial kan basıncı saptanmıştır (10).

İyot-albumin konsantrasyonu yöntemi kullanılarak, kortikosteroid tedavisi yapılan ARDS hastalarında, mikrovasküler permeabilite artışına bağlı olarak oluşan aşırı bronkovasküler sekresyonun kortikosteroid tedavisiyle azaldığı gösterilmiştir (12). Bu çalışmada ise metilprednizolün benzer etkisi bronkoalveolar lavaj sıvısında lökosit sayısını azaltma şeklinde kendini göstermiştir. Bu etki olasılıkla glukokortikoidlerin vasküler stabiliteyi artırıcı etkilerine bağlıdır. Kortikosteroidlerin, ARDS etiopatogenezinde önemli bir rol oynayan inflamasyon hücrelerinde lizozomal membranları stabilize ederek anti-inflamatuvar etkiye katkıda buldukları da bilinmektedir (13). Periferik lökosit sayısındaki düşüşe etkisinin olmayışı, yeterli vasküler stabilizasyon sağlayamamasına bağlı olabilir. Akut akciğer hasarı oluşumunu takiben meydana gelen periferik lökosit azalmasının nedeni hedef organlarda lökositlerin hızla toplanmasıdır. Her ne kadar metilprednizolon ARDS'de olumlu etkiye sahip olsa da kullanımında dikkatli olmak gereklidir. Zira uzun süre metilprednizolon kullanımı bir yandan sistemik inflamasyonun rezolusyonunu engellerken diğer yandan da ARDS'de periferik edinsel glukokortikoid direncinin görülmesini hızlandırır (14). ARDS'nin erken fazında metilprednizolün etkinliğinin olmayışı fosfolipaz A2 aktivitesinde ve sürfaktan harabiyetinde oluşan artışı engelleyemeyişine bağlanmıştır (15).

Sonuç

Metilprednizolon, oleik asitün neden olduğu ARDS de PaO₂ ve bronkoalveolar lavajdaki lökosit sayısını kontrol grubuna yaklaştırmada olumlu etkiye sahiptir. PaCO₂, kalp atım hızı, yaş/kuru ağırlık oranı ve periferik lökosit sayısı üzerinde ise metilprednizolonun olumlu bir etkisi saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Hammerschmidt DE, Harris PD, Wayland H et al. Corticosteroid inhibit complement induced granulocyte aggregation: a possible mechanism for their efficacy in shock states. *Am J Pathol* 1981; 102: 146-50.

2. Turan T, Umut S, Yılmaz N et al. Effect of pentoxifylline and corticosteroid therapy endotoxin-induced acute lung injury in guinea pigs. *Heybeliada Tıp Bülteni* 1997; 3: 73-6.
3. O'Leary EC, Marder P, Zuckerman SH et al. Glucocorticoids effects in an endotoxin-induced rat pulmonary inflammation model: differential effects on neutrophil influx, integrin expression and inflammatory mediators. *Am J Respir Cell Molec Boil* 1996; 15: 97-100.
4. Rochan RB, Rice CL, Carrico CL. Acute respiratory distress syndrome. Shields TW (eds). *General Thoracic Surgery*, vol 1, 4th edition. Malvern PA. Williams&Wilkins 2000; 841-49.
5. Üstün E. Yetişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS). Şahinoğlu AH (eds), Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. Türkiye Klinikleri, Ankara 1992; 257-61.
6. Zhou ZH, Sun B, Zhu LW et al. Prevention of rabbit acute lung injury by surfactant, inhaled nitric oxide and pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 581-8.
7. Neumann P, Berglund JE, Anderson LG et al. Effects of inverse ratio ventilation and positive end-expiratory pressure in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1537-45.
8. Allen M, Paul MR, Nicolas G et al. Effect of volume and dose on the pulmonary distribution of oxigenous surfactant administered to normal rabbits or rabbits with oleic acid lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 743-47.
9. London L, Majeski EI, Altman-Hamamdzić S, Enockson C, Paintlia MK, Harley RA, London SD. Respiratory reovirus I/L induction of diffuse alveolar damage: pulmonary fibrosis is not modulated by corticosteroids in acute respiratory distress syndrome in mice. *Clin Immunol* 2002; 103: 284-95.
10. Nakagawa M, Masahiro O, Ando N et al. Effects of steroids on the lung accumulation of neutrophil and monocyte in rabbits with endotoxemia. *Chest* 1996; 109: 1339-45.
11. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American European consensus conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
12. Craddock PR, Maldow CF. Complement and leucocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 1977; 296: 769-73.
13. Kayaalp O. Kortikosteroidler ve ACTH. *Tıbbi Farmakoloji*. Vol 1, Baskı 3, Ankara 1984; p2441-45.
14. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 7: 983-91.
15. Kuwabara K, Furue S, Tomita Y et al. Effect of methylprednisolone on phospholipase A(2) activity and lung surfactant degradation in acute lung injury in rabbits. *Eur J Pharmacol* 2001; 433: 209-16.

Geliş Tarihi: 27.05.2002

Yazışma Adresi: Dr. Akın Eraslan BALCI
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
21280 DİYARBAKIR