

# Yağ embolisinde levamisol ile profilaksi

## (Deneysel Araştırma)

Osman Güven<sup>(1)</sup>, Tanıl Esemeli<sup>(2)</sup>

Siçanlarda yapılan bu deneysel çalışmada 30 siçanda multipl kırıklar oluşturuldu. Hayvanlarda oluşan klinik veya subklinik yağ embolisi araştırıldı. 15'er siçandan oluşan 2 grup hayvandan deney grubuna kırık sonrası intraperitoneal olarak Levamisol, kontrol grubuna ise serum fizyolojik verildi. Her iki gruptaki hayvanlarda, 72 saat sonra arteriyel kan gazları ve lipid miktarları tayin edildi. Her iki grubun akciğerleri "Akut respiratuar distress sendromu" (ARDS) yönünden histopatolojik olarak incelendi. Levamisol verilen grupta, kontrol grubuna oranla daha iyi oksijenasyon olduğu laboratuvar metodları ile belirlendi.

### *Experimental investigation of the effects of levamisole in prophylaxis of fat embolism syndrome*

*Multipl fractures were made in rats to establish subclinical or clinical fat embolism. This experimental research was performed in two groups. Each group has 15 rats. Levamisole was given intraperitoneally to one group while saline solution was given to the second group. PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH and blood lipids of rats were measured 72 hours after injury. and lungs of rats were defected to define fat globules, histopatologically.*

*Rats which were given levamisole had high blood O<sub>2</sub> levels and low CO<sub>2</sub> and lipid levels than the control group.*

Majör travmalı hastalarda immünolojik fonksiyonlar ve vücudun direnci, travmalı hasta popülasyonunun heterojenitesi yönünden yeteri kadar araştırılmamıştır. Bununla birlikte immün sistemdeki bazı bozukluklar tarif edilmiştir. Özellikle nötrofil fonksiyonu ve kemotaksisdeki bozukluklar gösterilmiştir.

Son yıllarda Miller ve arkadaşları (15) travmalı hastalarda plazminojen aktivatör yapımında azalma ve doku tromboplastininde artma tesbit etmişlerdir. Yine son çalışmalarda, travmalı hastalarda Fitohemaglutinin (PHA) cevapları ölçülmüş ve düşük PHA cevaplı hastalarda sepsis riskinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (4).

Multipl travmalı hastalarda vücut savunması hakkında çeşitli ortopedik fikirler vardır. Kan kaybı ve şok bilindiği gibi geç sepsis ve yağ embolisi için büyük risktir.

Majör cerrahi, yanık, bakteriyel sepsis, neoplazi DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon) ve multipl travma sonrası iyileşmekte olan hastalarda kolloid infüzyonu takiben retiküloendotelial sistem (RES) fonksiyonlarında şiddetli bozulma görülmüştür (20,21,24).

Bilindiği gibi yağ embolisi sendromu pelvis ve uzun kemik kırıklarından sonra görülen homeostazisde, kompleks değişimlerle karakterize ve klinik olarak respiratuar yetmezlikle ortaya çıkan bir sendromdur. Bu nedenle "Akut respiratuar distress sendromu" adı verilmektedir. Klinik yağ embolisi uzun kemik kırıklarında % 0,5-2, pelvisle birlikte olan multipl kırıklarda % 5-10 oranında görülmesine karşın, subklinik yağ embolisi hemen hemen uzun kemik kırıklarının hepsinde görülür (6). Bu ise arteriyel kan gazları tayini ile ortaya çıkarılabilir. Hedef organlar akciğerler, santral sinir sistemi ve böbreklerdir. Patogenezinde, yağ makroglobülleri, kapiller ve alveollerle tukayarak perfüzyon ve ventilasyon dengesini bozar (6,8,16).

Kırıkların erken cerrahi fiksasyon ile veya traksiyon ile konservatif tedavisi hakkındaki zıt fikirler devam etmektedir. Bazı yeni çalışmalar erken fiksasyonun daha yararlı olduğunu göstermektedir (13).

Yağ embolisi sendromu majör (Aksiller ve subkonjunktival peteşiler, pulmoner diskfonksiyon, SSS depresyonu, hipoksemi, pulmoner ödem) ve minor (Taşikardi, ateş, hematokrit de azalma, trombositopeni, idrar ve dışkıda yağ) kriterlerden oluşmuştur.

Bu çalışmada travmalı ve kırıklı hastalarda RES'in basılanması ve T lenfosit fonksiyonunun bozulması ile birlikte ortaya çıkan subklinik veya klinik yağ embolisinin önlenmesi planlandı. Bu amaçla bilinen bir immüno-mölatör olan levamisol kullanıldı.

## Gereç ve yöntem

Araştırmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı.

Deney hayvanı olarak Swiss Albino tipi ortalama ağırlıkları 418,2 gr. olan 5 aylık erişkin siçanlar kullanıldı.

Kontrol ve deney gruplarında 15'er adet olmak üzere toplam 30 siçan kullanıldı. Bu siçanlar, normal siçan diyeti ve musluk suyu ile beslendiler. Metal kafeslerde 5'er hayvanlık gruplar halinde muhafaza edildiler.

1. Kontrol grubu, 15 siçandan oluşan bu gruptaki hayvanların sağ femur, tibia ve fibulaları, kontralateral radius ve ulnaları ve pelvisleri manuel olarak aynı şekilde kırıldı. Bu işlem eter anestezisi altında yapıldı.

2. Deney grubu: 15 siçandan oluşan bu gruptaki hayvanlara da aynı şekilde multipl kırıklar yapıldı.

Kırık oluşturulduktan hemen sonra kontrol grubuna intraperitoneal olarak 0.5 cc. serum fizyolojik (SF), deney grubuna ise 0,5 cc. Levamisol solüsyonu enjekte edildi. Solüzyon 1 cc.de 2,5 mg Levamisol içeriyordu. Levamisol'un kan konsantrasyonu yaklaşık olarak 24 saat sürdüğü için ertesi günü ve 3. günde aynı dozlar tekrarlandı.

72 saat sonra bütün hayvanlara torakotomi yapılarak sol kalpden arteriyel kan alındı. Arteriyel kan gazları, kan pH'sı, trigliserit ve kolesterol tayini yapılarak gruplar karşılaştırıldı. PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve pH ölçümleri için "Nova, Stat profile 3 Analyzer" kullanıldı.

(1) Marmara Üniv.Tıp.Fak. Ortopedi ve Trav. A.b.d. Yardımcı Doçenti.

(2) Marmara Üniv.Tıp.Fak. Ortopedi ve Trav. A.b.d. Yardımcı Doçenti.

Akciğer yağ embolisinden ilk etkilenen organ olduğu için, öldürüldükten sonra spesmen olarak alındı ve histopatolojik olarak incelendi.

Levamisol sentetik bir antihelmintik ilaçtır. Kanser tedavisinde ilk olarak kullanılan immünomodülatör ilaçtır (1). Antienerjik etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda özellikle meme kanserleri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (19). İnsanda kullanılma dozu 2,5 mg/kg/gün'dür. Yanılanma ömrü 4 saat'dir ve 2 gün içinde tamamen itrah olur. Hem hücresele, hem de humoral immüniteyi etkilediği immüno elektroforez, lökosit sayısı tayini, deri testleri ve fitohemoglütinin blast testi ile gösterilmiştir (7,11,12,14).

Levamisol yurdumuzda "Ketrax" adı altında draje halinde bulunmaktadır. Ancak biz bu çalışma için imalatçı firma (DİF) yolu ile enjektabl solüsyon halinde levamisol sağladık.

## Bulgular

Sonuçları istatistiksel olarak değerlendirmede Kruskal-Wallis analiz sistemi kullanıldı.

72 saat sonra torakotomi yapılarak elde edilen kanlarda kontrol grubunda PO<sub>2</sub> değerleri 34,4 mm Hg ile 108,3 mm Hg arasında değişmekte ve ortalama 69,4 mm Hg idi. Deney grubunda ise 75,7-102,0 mm arasında ve ortalama 87,05 mm Hg olarak bulundu. (Tablo-1) Sonuç önemli bulundu. (P < 0,05)

PCO<sub>2</sub> değerleri, kontrol grubunda 22,5-53,1 mm Hg arasında ortalama 36,16 mm Hg, deney grubunda ise 21,7-32,2 mm Hg arasında ve ortalama 29,35 mm Hg idi. (Tablo-2) Sonuç önemliydi. (P < 0,05)

Kan değerleri, kontrol grubunda 7,143-7,456 arasında, ortalama 7,349, deney grubunda ise 7,336-7,489 arasında ve ortalama 7,431 idi. (Tablo-3). Sonuç önemsiz

olarak bulundu. (P < 0,05). Ancak asit yöne hafif bir kayma vardı.

Kanda kolesterol, kontrol grubunda 65-85 mg/dl arasında ve ortalama 83 mg idi. Deney grubunda ise 63-77 mg/dl arasında ve ortalama 63,5 mg/dl idi. Aradaki fark önemliydi. (P < 0,05)

Trigliseritler, kontrol grubunda 125-157 mg/dl arasında, ortalama 133,2 mg/dl, deney grubunda ise 105-119 mg/dl arasında ve ortalama 111,7 mg/dl idi. Fark önemliydi. (P < 0,05) (Tablo-4).

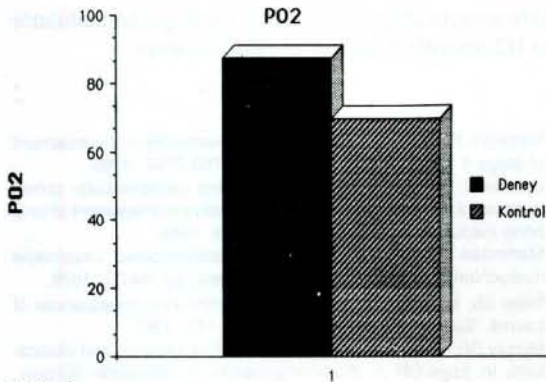
Hayvanlarda travma sonrası klinik olarak bariz aktivite azalması ve uyuklama hali gözlemlendi. Ancak beslenmeleri ve vital fonksiyonları haricen normaldi.

Hayvanlarda subklinik olarak yağ embolisi olduğu akciğerlerinin histopatolojik olarak incelenmesi ile tesbit edildi. Preparatlarda her iki gruptaki hayvanlarda da yer yer yağ globülleri, yer yer kemik iliği dokusu ve bazı hayvanlarında akciğerlerinde kemik spekülleri gözlemlendi. (Resim-1,2)

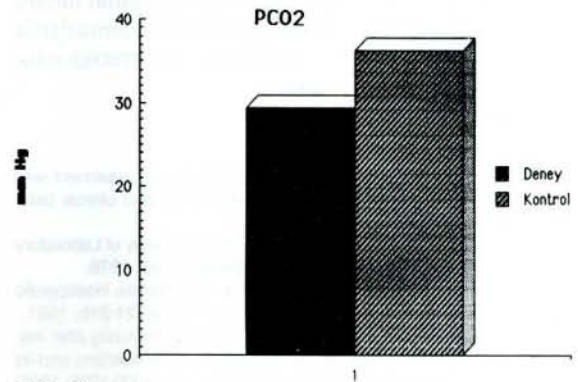
## Tartışma

Travmayı ve bunun sonucu olan iskemiye takiben RES (Retikulo Endotelial Sistem) ve bunun indikatörü olan fagositik aktivitenin baskılandığı ve bunun sonucu sepsis ve ani ölümler gösterilmiştir (17,21). Ayrıca bu travmalı hastalarda "opsonik & 2-SB-Glikoprotein" yetersizliği olduğu ve bununda taze plazma kriyopresipitatları ile düzeltildiği gösterilmiştir (20,22). Bu opsonik faktör RES'in temizleme fonksiyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır (21).

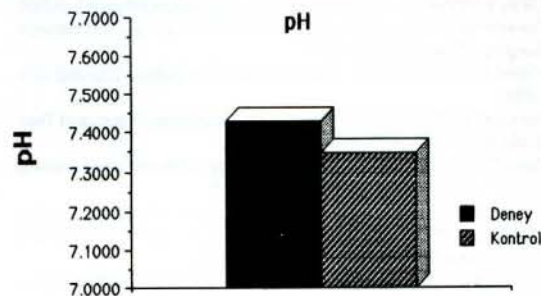
Kırıklı hastalarda oluşan yağ, fibrin, hücresele kan elementleri kümelenmesi, zaten deprese olmuş RES'in işini daha da güçleştirmektedir. Karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki bu temizleme mekanizmasının yavaşlaması ne-



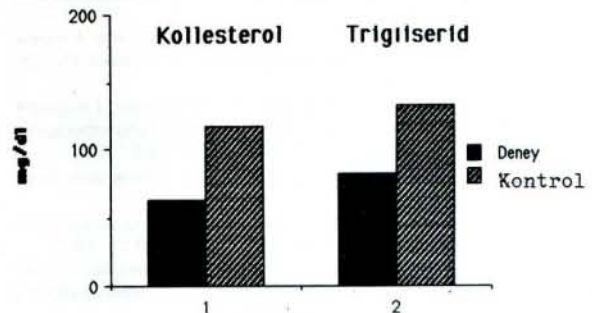
Tablo-1



Tablo-2



Tablo-3



Tablo-4

deni ile yağ makroglobülleri dolaşımdan temizlenememektedir (6).

ARDS'da plazma kompleman seviyelerinin (C5-a) yükseldiği ve bunun bir defans mekanizması olduğu Hammerschmidt (10) tarafından gösterilmiştir.

Yağ embolisi profilaksisinde erken ventilasyon desteğinin önemli belirtilmektedir (6). Daha önceleri sık olarak kullanılan diğer metodların (Etil alkol, heparin, Dextran) efektif olmadıklarında yine bilinmektedir (5,8,9,16,18).

Schonfeld (23) steroidlerin mucize yaratmamakla birlikte hem tedavi, hem de profilakside yararlı olduğunu vurgulamaktadır. Steroidler, mevcut bilgilerimize göre ARDS da etkili olabilen tek ilaçtır.

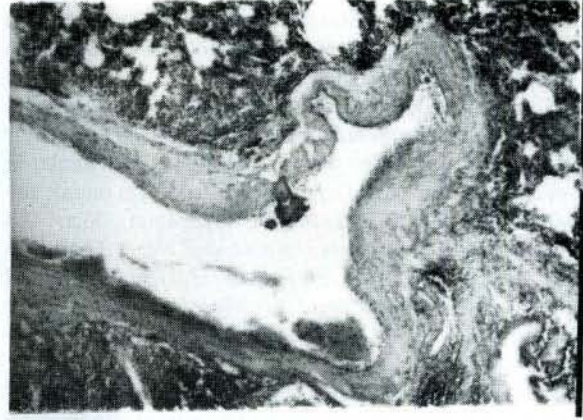
Araştırmamızda Levamizol profilaksi amacı ile kullanıldı. Levamizol uzun süre, kullanıldığında yan etkileri, febril reaksiyon, bulantı ve kusma, deri döküntüleri, lökopeni, trombositopeni ve agranülositoz'dur. Ancak kısa süreli kullanınca bunların görülme şansı hemen hemen yoktur (14).

Levamizol immünostimülan etkisi nedeni ile romatoid artrit tedavisinde de kullanılmaktadır.

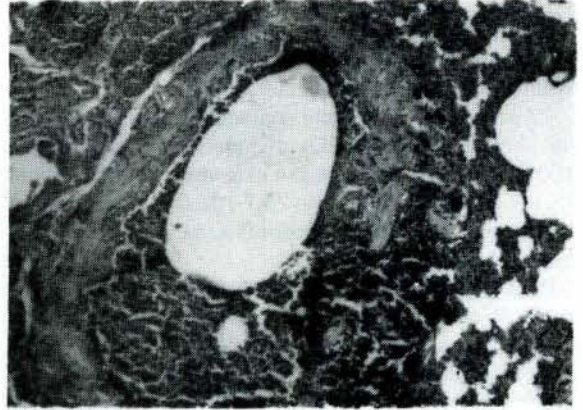
Hayvanlarda, özellikle deneyde kullandığımız sıçanlarda ve kobaylarda yağ embolisi gösterilmiştir (2). Nitekim bu deneyde yağ embolisi histopatolojik olarak hayvanların akciğerlerinde belirlendi. (Resim-1,2).

Kan gazları sonuçları Levamizol alan grupta oksijenasyonun daha iyi olduğunu gösterdi. Kolesterol ve trigliserit düzeylerinin deney grubunda daha düşük olarak bulunmasını, bu grupta RES'in temizleme fonksiyonlarının daha iyi olduğu şeklinde yorumlayabiliriz.

Bu sonuçlara göre Levamizol'un RES fonksiyonlarını düzenlemede yardımcı olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmalıdır. Ayrıca son yıllarda Crocker ve arkadaşları (3). RES cevabının türlere göre farklılıklar gösterdiğini köpeklerde ve domuzlarda göstermişlerdir. İnsanlarda nasıl bir sonuç vereceği araştırılmalıdır.



Resim-1: (H.E.X 40) Damar içinde kemik spekülöleri. Kenarda bronş kırdağı.



Resim-2: (H.E.X 40) Akciğerde damar lümeninde yağ globülleri.

tırılmalıdır.

Aynı amaçla Thymosin, ve yine bir immünomodülatör olan H2-reseptör blokörleride kullanılabilir.

## Kaynaklar

- Amery WK, Spreafico F, Rojas AF, et al. Adjuvant treatment with levamisole in cancer. A review of experimental and clinical data. *Cancer Treat Rev.* 4:167-194; 1977
- Benirschke K, Garner FM, Jones TC. (Eds) *Pathology of Laboratory Animals.* Springer Verlag, New York-Berlin pp.98; 1978.
- Crocker SH, Eddy DO, Obenauf RN, et al. Bacteriemia: Hostspecific lung clearance and pulmonary failure. *J Trauma.* 21:215; 1981.
- Faist E, Kupper TS, et al. Depression of cellular immunity after major injury: its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg.* 121: 1000-1005; 1986.
- Gardezi SA, Chaudary AM, Sial GAK, et al. Fat embolism. *JPM.* May: 122-126; 1984.
- Gossling HR, Pellegrini VD Jr. Fat embolism syndrome: A review of pathophysiology and physiological basis of treatment. *Clin Orthop.* 165:68-82; 1982.
- Gröhn P, Heionen E, Klefström P, Tarkkanen J. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer.* 54:670-674; 1984.
- Gurd AR. Fat embolism. An aid to diagnosis. *J Bone Joint Surg.* 52-B: 732; 1970.
- Güven O. Fat embolism syndrome. A case report and review of current concepts. *Marmara Medical Journal.* 1(1): 19-21; 1988.
- Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD. Association of complement activation and elevated plasma C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet.* 3:947-949; 1980.
- Klefström P, Gröhn P, Heionen E, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer.* 60:936-942; 1987.
- Klefström P, Holsti P, Gröhn P, et al. Levamisole in the treatment of stage II breast cancer. *Cancer.* 55:2753-2757; 1985.
- Lozman J, Deno DC, et al. Pulmonary and cardiovascular consequences of immediate fixation or conservative management of long bone fractures. *Arch Surg* 121: 992-999; 1986.
- Martindale TH. Anthelmintics and schistosomocides: Levamisole hydrochloride. In: *The Extrapharmacopeia*; pp: 94-97; 1978.
- Miller SE, Miller CL, Trunkey DD. The immune consequences of trauma. *Surg Clin North Amer.* 63: 167-181; 1982.
- Murray DG. Complications and treatment of fractures and dislocations. In: Epps CH Jr. (Ed) *Complications in Orthopedic Surgery.* JB. Lippincott Co. Philadelphia pp. 13-17; 1986.
- Olcay I, Holpler K, Kitahama A, et al. Reticuloendothelial function. Determinant for survival following hepatic ischemia in the baboon. *Surgery.* 76(4): 643-53; 1974.
- Peltier FL. Fat embolism. A perspective. *Clin Orthop.* 232:263-270; 1988.
- Renoux G. Modulation of immunity by levamisole. *Pharmacol Ther.* 2:397-423; 1978.
- Saba TM. Physiology and physiopathology of the reticuloendothelial system. *Arch Inter Med.* 126:1031; 1970.
- Saba TM, Blumenstock FA, Scovill WA, Bernard H. Cryoprecipitate reversal of x2-SB-glycoprotein deficiency in septic surgical and trauma patients. *Science.* 201:622-9; 1978.
- Saba TM. Reticuloendothelial systemic host defense after surgery and traumatic shock. *Surg.* 2:91; 1980.
- Schonfeld SA, Yangyudh P, Diliso R, et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroids: A prospective study in high risk patients. *Ann Intern Med.* 99: 438; 1983.