

Erişkin Tavşan Sıkıntılı Solunum Sendromunda Monosit ve Makrofajların Rolü (Deneysel çalışma)

The Roles of Monocytes and Macrophages in Adult Rabbit's Respiratory Distress Syndrome (Experimental study)

Hüseyin Büyükbayram¹ Özgür Nizam² Abdurahman Şenyiğit³
M. Nesimi Eren² Mehmet Özaydın¹

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır

¹Patoloji Anabilim Dalı ²Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ³Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: Bu deneysel çalışmanın amacı akut akciğer yaralanmasında polimorfnüveli lökosit (PNL) ve monositlerin (MN) hastalığın fizyopatolojisindeki etkilerinin araştırılmasıdır. Oleik asit infüzyonu ile deneysel erişkin sıkıntılı solunum sendromu oluşturulan tavşanların periferik kan bulguları, akciğerlerde PNL ve MN birikimi ile akciğer hasarı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmada 4 kümede 24 adet 2478 g (2025-30540 g arasında) ağırlığında, 24 adet dişi *Oryctolagus cuniculus domesticus* (Beyaz Yeni Zelanda tavşanları) denek hayvanı kullandık. 1. küme hidroksiüre, 2. küme metilprednizolon, 3. küme yalnız oleik asit uygulandı. 4. küme kontrol kümesi olarak kullanıldı ve her hangi bir ilaç uygulanmadı. Tüm deneklerde ESSS modeli oluşturmak için oleik asit 0.120 mg/kg 20 dakikada yavaş intavenöz olarak verildi. Hücre hasarı göstergesi olan lipid peroksidasyon düzeyini saptamak için doku malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçüldü. Ayrıca bütün gruplara aktif makrofajları değerlendirmek için koloidal karbon verildi. Hidroksiüre kümesinde periferik lökosit sayıları başlangıçta metilprednizolon kümesi hariç diğer kümelerle göre daha düşüktü ($p<0.05$). Histopatolojik incelemede PNL/eritrosit oranı 1., 3. kümede ($p<0.01$) ve 2. kümede ($p<0.05$) kontrollere göre daha yüksek saptandı. Mononükleer/eritrosit oranlarında her üç küme-

Summary: The aim of this experimental study was to investigate the effect of polymorphonuclear leucocytes (PNL) and monocytes in physiopathology of acute lung injury. We investigated the relationship between lung injury and account of peripheric blood cells, and PNL and monocytes accumulation in lungs of rabbits on which experimental adult respiratory distress syndrome performed with oleic acid infusion. We used 24 female *Oryctolagus cuniculus domesticus* New Zealand white rabbits, each weighting 2478 g (between 2025 and 3540 gr) on average in four study groups. The hydroxyurea, methylprednisolone and oleic acid was administered to group 1, 2 and 3, respectively. Group 4 was used as control and any drug was not administered. Oleic acid was given with slow infusion at a dose of 0.120 mg/kg for 20 minute to perform experimental adult respiratory distress syndrome in test subjects. To determine the level of lipid peroxidation that is an indication of cell damage tissue malondialdehit levels were measured. In addition, colloidal carbon was applied to all groups to evaluate the active macrophages. At the beginning, the account of leucocytes in hydroxyurea group was lower than that of all other group, except in methylprednisolone group. In histopathologic examination the proportion of PNL / erythrocytes was higher in group 1, 3 ($p<0.01$) and 2 ($p<0.05$) with respect to control group.

de de kontrollere göre anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.001$). Kolloidal karbon içeren monosit/eritrosit oranı kontrol kümesine göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). Biz erişkin sıkıntılı solunum sendromunda endotelial yaralanma sonrasındaki temel olayın akciğerlerde monositlerin birikimi ve bu hücreler tarafından salgılanan mediatörler aracılığıyla PNL'lerin olaya katılmasıyla geliştiğini ileri sürebiliriz.

Anahtar Sözcükler: Erişkin sıkıntılı solunum sendromu, monosit, makrofaj, oleik asit, tavşan

Erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ESSS) pulmoner kapillerlerde geçirgenlik artışı sonucu gelişen, diffüz akut parankimal akciğer yaralanmasını tanımlamak için kullanılır ve bu sendrom oksijen sağaltımına dirençli arteriel hipoksi ile belirlidir (1, 2).

Akut akciğer yaralanması sonrası akciğerlerde PNL toplanmakta ve bunun hastalığın fizyopatolojisinde ve ilerlemesinde önemli olduğuna inanılmaktadır (3-6). Bu hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında PNL'lerin sekretuar ürünleri saptanmıştır (5, 7, 8). Akciğerlerde yangısal hücre toplanması ve buna bağlı salgılanan çeşitli medyatörler alveolar kapiller permeabilite artışına neden olur. Bu durum hastalığın patolojisinde temel rol oynar. Diğer taraftan bu medyatörlere etkili ajanlarla yapılan sağaltımlarda başarı elde edilememektedir (9, 10). ESSS gelişen hastalarda toplanan PNL sayısını azaltan steroid kullanılması mortaliteyi azaltmamaktadır (9, 11, 12). Ayrıca hastalığın ciddi nötropeni varlığında ve akciğerlerde nötrofil infiltrasyonu olmadan da gelişebileceği saptanmıştır (6, 13). Eğer gerçekten PNL sorumlu tek hücre ise lökopenik hastalarda ESSS daha güç gelişmeli ya da daha hafif bulgular göstermesi gerekirdi. Oysa elimizdeki gözlemler bunun tersini göstermektedir.

ESSS gelişimi öncesi periferik lökosit sayısını azaltılan ve ESSS gelişim öncesinde metilprednizolon uygulanan deneklerde, oleik asit infüzyonu yapılarak ESSS geliştirilen denek akciğerlerinde histopatolojik görünüm nasıl olmaktadır?. Akciğerlerde PNL birikimi azaltıldığında ya da önlenildiği durumlarda hastalığın histopatolojisi değişmekte mi? Toplanan monositler nasıl bir tablo çizmektedir? Monosit ve buna bağlı doku makrofaj sayısı azaltılırsa hastalığın akciğerlerdeki bulguları üzerinde nasıl bir etki oluşabilir? Çalışmamızı bu konularda yoğunlaştırdık.

The ratio of mononuclear / erythrocytes in all groups was significantly higher than control ($p<0.01$). The proportion of mononuclear/erythrocytes including colloidal carbon was statistically higher than control ($p<0.01$). In conclusion, we thought that the main pathology in ARDS after endothelial injury depended on accumulation of monocytes in lungs, and that the mediators secreted from these cells were the reason for PNL accumulation.

Key Words: Adult respiratory distress syndrome, monocyte, macrophage, oleic acid, rabbit

Gereç ve Yöntem

Çalışma kapsamına 4 grupta 6 şar adet 2478 g (2025-30540 g arasında) ağırlığında, 24 adet dişi *Oryctolagus cuniculus domesticus* (Beyaz Yeni Zelanda tavşanları) denek hayvanı kullanıldı. Denekler altışarlı dört kümeye ayrıldı.

1. küme: Deneklere 50 mg/gün Hidroksiüre suda eritilerek nazogastrik sonda ile 20 gün boyunca verildi. Hidroksiüre DNA sentezinde rol alan ribonükleozit redüktazı inhibe ederek deoksinükleotid oluşumunu engeller. S dönemine özgü antineoplastik etki gösterir (14). Şiddetli nötropeni oluşturur. Daha sonra deneklere ESSS oluşturmak için Oleik asit verildi.
2. küme: Deneklere 30 mg/kg metilprednizolon periferik lökosit sayısını azaltmak için oleik asit infüzyonundan 1 saat önce intravenöz olarak verildi.
3. küme: Deneklere yalnız oleik asit verildi.
4. küme kontrol kümesi: Buradaki deneklere hiçbir ilaç verilmeden yalnız volum ventilatöre bağlandılar.

Deneklerde ESSS modeli oluşturmak için oleik asit 0.120 mg/kg 20 dakikada yavaş intravenöz olarak verildi (15).

Tüm deneklerden deneyin başlangıcında, ventilatöre bağlandıktan 15.dk, 30.dk, 1.saat ve 2. saatlerde arteriyel kandan yayma hazırlandı ve lökositler sayıldı. Lökosit sayımı için lökosit pipetlerine alınan kan daha sonra dilue edilip, Toma kamerasında iki alan sayıldı. Toplam ikiye bölünüp 200 ile çarpılarak periferik lökosit sayısı hesaplandı.

Oleik asit verilmeden önce spontan solunumda iken, oleik asit infüzyonu tamamlandıktan ve denek ventilatöre bağlanmadan önce deneklerin kan gazı miktarları ölçül-

dü. Daha sonra denekler 40 solunum/dk solunum sayısı ve 10 ml/kg tidal volüm hacminde %100 O₂ ventilatöre (CF Palmer London) alınıp her denek 4 saat boyunca ventilatörle havalandırıldı. Tüm deneklere 30 cc intraarteriyel ve 40 cc intravenöz % 0.9'luk izotonik verildi. Çalışmanın 3. saatinde mediansternotomi yapılarak sol plevra açıldı ve buradan sol akciğer hilusu bağlanarak MDA ölçümü yapılacak akciğer dokusu alındı. Bu doku örnekleri %1.15'lik KCl solusyonunda homojenize edilerek % 10'luk homojenizat hazırlandı. Daha önce kullanılan yöntemle organik faz ayrıştırıldı ve örneklerdeki MDA değerleri nmol/MDA/gr doku ağırlığı olarak ölçüldü (11).

Median sternotomi sonrası 0.8 mm lik filtre ile süzülen sonrasında eşit miktarda izotonik ile dilue edilen koloidal karbon (51822A143 drawing ink; Pelikan, Hannover Germany) 1 cc/kg dozunda intraarteriyel olarak verildi (11). Denekler bu durumda 1 saat daha yaşatıldıktan sonra sakrifiye edildi. Sağ akciğer hilustan bağlanarak trakeadan ayrıldı ve % 10'luk formole konularak fikse edilen her bir tavşan akciğerinin üst, orta ve alt loblarından örnekler alınarak parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan alınan 3 (m'lik kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak patolojik incelemeye alındı.

Alveoler hemoraji; Derece 0, derece 1, derece 2, derece 3, histopatolojik bulgular; normal, çok hafif, ılımlı ve ağır lezyonlar biçiminde yorumlandı (Tablo I) (16,17).

Tablo I. Alveoler hemoraji ve histopatolojik lezyonların değerlendirilmesi

Alveoler hemoraji	
Derece	Değerlendirme
0	Hemoraji yok
1	Alveol içinde tek tük eritrosit
2	Alveollerini tam doldurmayan eritrositler
3	Alveollerini tam dolduran eritrositler
Histopatolojik lezyon	
Normal (+)	Hiç bir lezyon yok
Çok hafif (++)	Fokal inflamasyon
İlimli (+++)	Perivasküler, peribronşial ödem, konjesyon ve yangı
Kuvvetli (++++)	İntrapulmoner, interstisyel ödem ile kuvvetli konjesyon ve tromboz

Yine aynı preparatlarda her kümedeki her bir tavşan için 400 büyütmede rastlantısal olarak seçilen altı alveoler kapiller alanda PNL, MNL ve eritrositler (RBC) sayıldı. Aynı zamanda monosit ve lenfositlerin ayırımını kolay-

laştıran koloidal karbon fagosite etmiş aktif monositler de sayıldı. Daha sonra her hücre sayımı RBC sayımı ile oranlanarak histopatolojik değişiklikler değerlendirildi (11).

İstatistiksel değerlendirme: Sonuçlar \pm standart sapma olarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme için minitab statical software release 8.2 1991, Minitap Inc. kompu ter programı kullanıldı. Nonparametrik Mann-Whitney U testi ile sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular

Deneklerin periferik lökosit sayımları (PLS) ESSS oluşturulmadan önce deneyin başlangıcında metilprednizolon kümesinde 6567 \pm 1768, oleik asit kümesinde 7200 \pm 1035, hidroksiüre kümesinde 5433 \pm 6980 ve kontrol kümesinde 6667 \pm 6150 bulundu. Başlangıçta PLS istatistiksel olarak hidroksiüre kümesinde oleik asit ve kontrol kümesine göre anlamlı düşüktü ($p < 0.05$), ancak metilprednizolon kümesi ile arasındaki fark anlamsızdı. ESSS oluşturmak için oleik asit infüzyonu yapılan (Metilprednizolon kümesinde 4700 \pm 1351, oleik asit kümesinde 3667 \pm 1288, hidroksiüre kümesinde 3433 \pm 5850) kümelerde PLS'lerinde hızlı bir azalma oluştu. Kontrol kümesinde ise hafif bir azalma (5817 \pm 1061) oluştu ancak bu istatistiksel olarak anlamsızdı. İkinci PLS ölçümlerinde metilprednizolon kümesinde kontrol kümesine göre anlamlı fark saptanamadı, ancak hidroksiüre kümesinde ($p < 0.01$) ve oleik asit kümesinde (0.05) kontrol kümesine göre sonuçlar anlamlıydı. Ayrıca ilk ölçümlerle ikinci ölçümler karşılaştırıldığında hidroksiüre ve oleik asit kümesindeki sayısal azalma istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ($p < 0.01$), metilprednizolon ve kontrol kümesinde anlamsızdı. Yine oleik asit infüzyonu yapılan kümeler arasındaki fark da anlamsızdı. Son PLS incelendiğinde metilprednizolon kümesinde 3467 \pm 1331, oleik asit kümesinde 2867 \pm 3720, hidroksiüre kümesinde 2367 \pm 6120 ve kontrol kümesinde 5367 \pm 1007 olarak saptandı. Tüm oleik asit alan kümeler kontrol kümesi ile karşılaştırıldığında farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$).

Denekler oda havasında spontan solunumda iken ve oleik asit infüzyonu tamamlandıktan sonra kan gazları ölçümleri yapıldı. Oleik asit infüzyonu yapılan deneklerde PaO₂ de bir miktar düşüş ve PaCO₂ de biraz artış saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Tablo II. Örneklerin alveoler hemoraji ve patolojik lezyon sonuçları

Denek kümeleri	Alveoler hemoraji	Patolojik lezyon
1.küme: Hidroksiüre		
1.denek	2	+++
2. denek	3	++++
3. denek	1	++
4. denek	1	++
5 denek	1	++
6. denek	2	+++
2.küme: Metilprednizolon		
1. denek	1	++
2. denek	1	+++
3. denek	0	++
4. denek	1	++
5. denek	1	++
6. denek	2	+++
3. küme: Oleik asit		
1. denek	2	++++
2. denek	1	+++
3. denek	2	+++
4. denek	1	+++
5. denek	2	++
6. denek	3	++++
4. grup: Kontrol		
1. denek	0	+
2. denek	0	+
3. denek	0	-
4. denek	1	+
5. denek	1	++
6. denek	1	++

Tablo III. Histolojik inceleme sonucunda sayılan PNL, MNL ve kolloidal karbon içeren monositlerin RBC ile oranları.

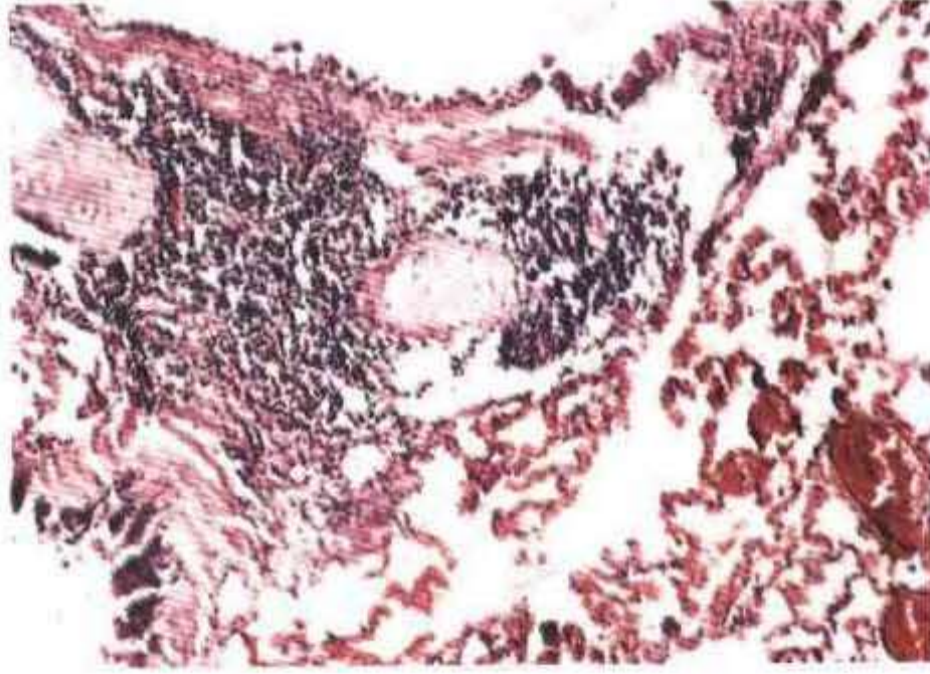
Kümelere	PNL/RBC	MNL/RBC	MnCC/RBC
Kontrol	0.0764	0.0380	0.0190
Metilprednizolon	0.1392	0.1087	0.0519
Hidroksiüre	0.2350	0.0860	0.0431
Oleik asit	0.2320	0.0657	0.0497

Lipid peroksidasyon düzeyini saptayan doku MDA düzeyleri kontrol kümesinde 131.90 ± 4.42 , metilprednizolon kümesinde 145.08 ± 5.9 , hidroksiüre kümesinde 150.58 ± 11.65 ve oleik asit kümesinde 144.33 ± 7.59 nmol/gr olarak ölçüldü. MDA düzeyleri kontrol kümeleri ile karşılaştırıldığında hidroksiüre ve oleik asit kümelerinde ($p < 0.05$), metilprednizolon kümesinde ($p < 0.01$) anlamlı bulundu. Ancak kümelerin sonuçları aralarında anlamlı değildi ($p > 0.05$).

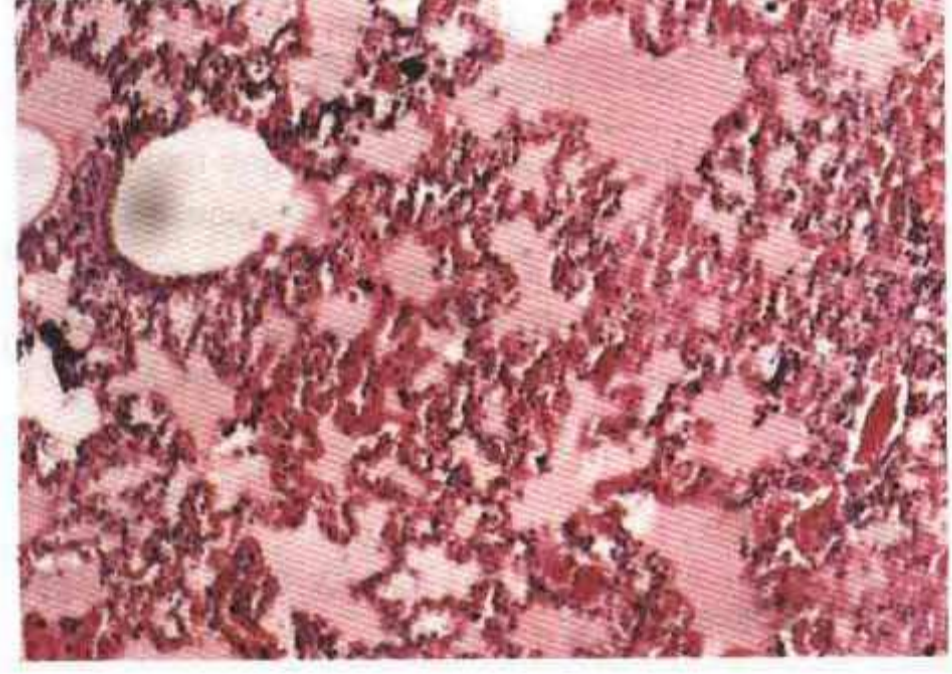
Kesitlerin histopatolojik incelenmesinde saptanan bulgular Tablo II'de verilmiştir. Tablo II'de izlendiği gibi 1. küme deneklerin % 50'sinde alveol içinde tek tük hemoraji, % 33'ünde alveolü tamamen doldurmayan hemoraji ve % 17'sinde alveolü tamamen dolduran hemoraji saptandı. Yine bu kümede % 50 hafif, % 33 ılımlı ve % 17 şiddetli olarak tanımlanana patolojik lezyon izlendi. 2. kümede deneklerin % 50'sinde alveol içinde tek tük hemoraji, % 33'ünde alveolü tamamen doldurmayan hemoraji ve % 17 hemoraji yok şeklinde saptandı. Yine bu kümede % 66.7 hafif, % 33.3 ılımlı olarak tanımlanan patolojik lezyon izlendi (Resim 1) Bu kümedeki kesitlerde histolojik görünüm kontrol kümesine göre kötü, ancak 1. kümeye göre daha iyi olarak değerlendirildi, yangısal hücreler 1. kümeye göre daha hafifti ancak ödem belirgin olarak devam ediyordu. 3. küme deneklerin % 50'sinde tamamen doldurmayan hemoraji, % 33'ünde alveol içinde tek tük hemoraji ve % 17'sinde alveolü tam dolduran hemoraji saptandı. Yine bu kümede % 50 hafif, % 33 ılımlı ve % 17 kuvvetli olarak tanımlanan patolojik lezyon izlendi. 4. Kümede ise % 50 alveol içinde tek tük hemoraji, % 50 hafif patolojik lezyon saptandı (Tablo III) (Resim 2, 3).

Tüm preparatlarda rastlantısal olarak seçilen 6 alveoler kapiller mikroskopik alanda toplanan yangısal hücreler 400 büyütmede değerlendirildi ve sayıldı. Kümelere göre histolojik inceleme sonucunda sayılan PNL, MNL ve kolloidal karbon içeren monositlerin RBC ile oranlamaları Tablo III'te gösterilmektedir.

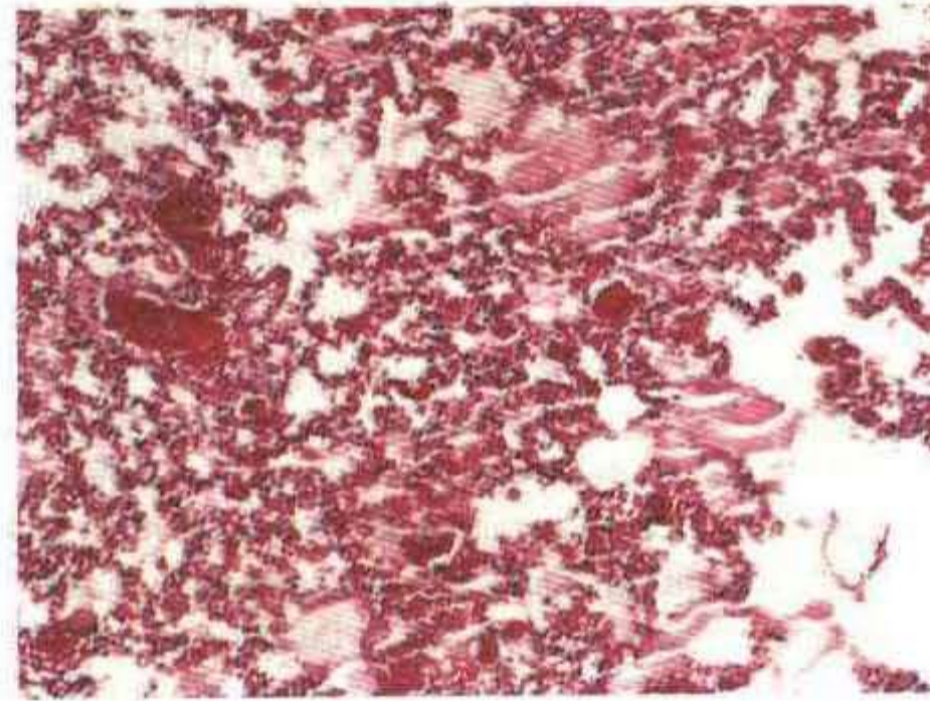
PNL; oleik asit ve hidroksiüre kümesinde kontrollere göre yaklaşık 3.5 kat daha fazla oranda toplandı, oysa metilprednizolon kümesinde 2 kat gibi bir oranda toplandılar. PNL/RBC oranı kontrol kümesinde; 0.0851 ± 0.0354 (0.1242-0.1264), metilprednizolon kümesinde; 0.1476 ± 0.0457 (0.0978-0.2080), oleik asit kümesinde; 0.2478 ± 0.0945 (0.1340-0.4000) ve hidroksiüre kümesinde; 0.2752 ± 0.1363 (0.1710-0.510) olarak saptan-



Resim 1. Bronş epiteli altında yangısal infiltrasyon, alveollerde tek tük hemoraji (H+E X40).



Resim 3. Alveollerde hemoraji, ödem ve bir kısmı koloidal karbon içeren yangısal infiltrasyon (H+E X40).



Resim 2. Damarlarda konjesyon, alveollerde hemoraji ve yoğun ödem (H+E X40).



Resim 4. Alveollerde bir kısmı koloidal karbon içeren yangısal infiltrasyon (H+E X100).

mıştır. İstatistiksel olarak hidroksiüre ve oleik asit kümesinde PNL/RBC oranı kontrol kümesine göre anlamlı farklılığa sahipti ($p<0.01$). Metilprednizolon kümesinde kontrol kümesine göre anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Oleik asit ve hidroksiüre kümeleri arasındaki fark anlamlı saptanmasına rağmen ($p<0.05$), oleik asit kümesi ile arasındaki fark anlamsızdı ($p>0.05$).

MNL ise her 3 kümede kontrol kümesinin yaklaşık 3 katı daha fazla oranda birikti. MNL/RBC oranı kontrol kümesinde; 0.03938 ± 0.0088 (0.0267-0.0439), metilprednizolon kümesinde; 0.1195 ± 0.5470 (0.0654-0.2250), oleik asit kümesinde; 0.1015 ± 0.0305 (0.0560-0.1520) ve hid-

roksiüre kümesinde ; 0.0990 ± 0.0551 (0.0400-0.1930) olarak saptanmıştır. Hidroksiüre ($p<0.05$), oleik asit ve metilprednizolon ($p<0.01$), kontrol kümesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptandı. Bu 3 küme kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Koloidal karbon fagosite eden monositler (MnCC) her 3 kümede de kontrol kümesine göre yaklaşık 3 kat yüksek saptandı (Resim 4). MnCC/RBC oranları kontrol kümesinde; 0.0224 ± 0.0105 (0.0089-0.0370), metilprednizolon kümesinde; 0.0591 ± 0.0413 (0.0297-0.1416), oleik asit kümesinde; 0.0530 ± 0.0200 (0.0276-0.0842) ve hidroksiüre kümesinde: 0.0484 ± 0.0192 (0.0282-0.0731)

olarak ölçüldü. İstatistiksel incelemede oleik asit ve hidroksiüre kümeleri ($p<0.05$) ve metilprednizolon kümesi kontrol karşılaştırılması anlamlı ($p<0.01$) saptandı. Bu 3 küme kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tartışma

ESSS'de akciğerlerde yangısal hücrelerin birikimi erken fazda akut akciğer incinmesinin gelişimine neden olur. Bu endotel yaralanması, permeabilite artışı, interstisyel doku ve hava yollarında ödeme neden olur. Retikuloendotelial sistemin bir parçası olan makrofajlar monositlerden kaynaklanıp her dokuda benzer fonksiyonlar göstermekteyse de, yinde doku makrofajları arasında bazı farklılıklar vardır. Örneğin akciğer makrofajları yalnız aerobik koşullarda yaşamlarını sürdürür (18, 19). Otuz nonseptik travmalı ve septik travmalı ESSS gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastaların beyaz kan hücrelerinin (PNL, lenfosit, monosit) erken dönemde düşüğü gösterilmiştir. Bu hücre sayısındaki azalma septik ve ESSS'li hastalarda 4. günlerde normale inmekte ve 8. günlerde ise aşırı yüksek değerlere ulaşmaktadır. Oysa nonseptik travmalı hastalarda beyaz kan hücrelerinin sayısının normale dönüşü daha hızlı olmaktadır (11, 20).

Deneklerin PLS'nı incelediğimizde başlangıçta oleik asit ve kontrol kümelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını ancak hidroksiüre ve metilprednizolon kümelerinde ise az olduğunu gördük. Oleik asit infüzyonundan 15 dk sonra hızlı bir düşüş saptandı. Bu hızlı düşüş oleik asit ve hidroksiüre kümesinde ilk ölçümlere göre anlamlı, metilprednizolon kümesinde ise anlamsızdı. Kontrol kümesinde ise deney boyunca böyle bir düşüş saptanmadı. Akut akciğer incinmesini izliyerek gelişen PLS'larındaki düşüşün nedeni olasılıkla hedef organlarda lökositlerin hızlı toplanmasına bağlıdır (21, 22). Yine bazı araştırmacılar hastalığın ciddi nötro-peni varlığında ve akciğerlerde ciddi nötrofil infiltrasyonu olmadan da gelişebileceğini göstermişlerdir (6, 13).

G. Bernard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek doz metilprednizolon alan hastalarda PaO_2 ve $PaCO_2$ sonuçlarını, plasebo alan ESSS'li hastalarla karşılaştırmış, her iki küme arasındaki ölçümlerin benzer olduğunu saptamışlardır (12). Bir diğer çalışmada metilprednizolon, endotoksemi ve kontrol kümeleri kan gazları arasında farklılığın olmadığı bulunmuş (11).

Çalışmamızda doku MDA düzeyi kontrol kümesine göre her üç kümede de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti.

Oleik asit infüzyonu öncesinde metilprednizolon ile sağaltım edilen denek kümesinde doku kesitleri alveoler hemoraji ve patolojik lezyon açısından incelendiğinde histolojik görünümün oleik asit ve hidroksiüre kümelerine göre daha iyi olduğunu saptadık. Alveoler hemoraji ve patolojik lezyon oleik asit ve hidroksiüre kümelerinde birbirine benzer idi. Yani periferik lökosit sayıları daha az olmasına rağmen hidroksiüre kümesinde akciğerde gelişen patoloji, oleik asit kümesinden farklı değildi. Oysa rastlantısal olarak seçilen altı alveoler kapiller alandaki hücrelerin X400 büyütmede sayımları ve bunların aynı alandaki RBC oranını incelediğimizde; Metilprednizolon kümesinde kontrol kümesine göre PNL/RBC oranının 2 kat, oleik asit ve hidroksiüre kümelerinde ise 3,5 kat daha çok olduğu saptandı. Yani başlangıçta periferik lökosit sayılarının az olduğu hidroksiüre kümesi ile oleik asit kümelerinin benzer sonuçlar oluşturduğu, metilprednizolon ile sağaltım edilen grupta ise, periferik lökosit sayıları azaltılmış olan hidroksiüre ve sadece oleik asit verilen ve başlangıçta metilprednizolon kümesine göre daha yüksek lökosit sayıları olan, oleik asit kümesine göre daha düşük oranda akciğerlerde PNL biriktiğini saptadık. Oysa başlangıçta PNL sayılarının daha düşük olduğu hidroksiüre kümesinde akciğerlerde akümüle olan PNL sayısının oleik asit kümesi ile hemen hemen aynı olduğunu saptadık. Farklı ilaç grupları ile yapılan bir çok çalışmada pulmoner kapillerlerde biriken PNL oranlarının kontrollere göre yüksekliği 4-8 kat arasında bildirilmektedir (5, 23, 24).

Çalışmamızda metilprednizolon kümesinde MNL/RBC oranı ve MnCC /RBC oranı hem oleik asit hemde Hidroksiüre kümesi ile hemen hemen aynı olduğu saptandı. Üç grupta kontrol kümesine göre yaklaşık 3 kat daha fazla oranda MNL ve MnCC içeren monosit birikimi izlendi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Yani metilprednizolon alan deneklerde oleik asit ve hidroksiüre kümelerine göre akciğerlerde daha düşük oranda PNL birikimi olduğu halde MNL ve MnCC sayıları arasında fark bulunmamaktadır. Diğer taraftan başlangıçtan beri PNL sayıları azaltılmış olan hidroksiüre kümesinde ise histopatolojik bulgularımız oleik asit kümesi ile benzer seyretti. Bu bize kapiller endoteliumda PNL'lerin adezyonundan sorumlu olan yangısal medyatörlerin steroidler tarafından inhibe edildiğini, ancak MNL'lerin adezyonundan sorumlu medyatörlerin inhibisyonunda steroidlerin etkili olmadığını gösterdi. Bu durum yapılan çalışmalarında uyumlu olup steroidlerin PNL birikimini erken dönemde azalttığını göstermektedir (11, 21).

Sonuçta çalışmamızda; oleik asit ile akciğer hasarı oluşturduğumuz her 3 kümede akciğerlerde PNL/RBC,

MNL/RBC ve MnCC/RBC oranları kontrol kümelerine göre anlamlı derecede yüksekti. Metilprednizolon kümesinde histolojik incelemede PNL/RBC oranı diğer iki kümeye göre düşük kontrol kümesine göre yüksek saptandı, bu grupta MNL/RBC ve MnCC/RBC oranı diğer gruplarla benzerdi.

Bunlara dayanarak ESSS gelişiminde periferik lökosit sayısının azaltılması veya akciğerlerde lökosit birikiminin azaltılması hastalığın erken döneminde histopatolojik değişikliklere neden olmamaktadır. Bu 3 kümenin ortak özelliği ise akciğerlerde akümüle olan mononükleer

lökosit ve monosit sayılarının birbirine benzer oluşuydu. Bu bulgularımıza dayanarak monositlerin, ESSS etyopatogenezinde rol oynayan en önemli hücreler olduğunu söylememiz yanlış olmayacaktır. Biz ESSS'da endotelial incinme sonrasındaki temel olayın akciğerlerde monositlerin birikimi ve bu hücreler tarafından salgılanan medyatörler aracılığıyla PNL'lerin olaya katılmasıyla geliştiğini ileri sürmekteyiz. Akciğerlerde akümüle olan monosit sayılarının azaltılması durumunda hastalığın daha hafif seyredebileceğini varsaymaktayız.

Kaynaklar

1. Divertie MB. The adult respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 371.
2. Hudsan LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risk for development for acut respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301.
3. Halgren R, Borg T, Venge P et al. Signs of neutrophil and eosinophil activation in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1984; 12: 14-18.
4. Saks T, Maldow CF, Croddock PR, et al. Oxgen radicals mediate endotelial cell damage by complement stimulated granulocytes. *J Clin Invest* 1978; 61: 1161-67.
5. Gordon MW, Robertson CE, Dawes J. Neutrophil elastase in major trauma. *Inten Care Med* 1989; 15: 543-544.
6. Swank DS, Moore SB. Rols of neutrophil and other mediators in adult respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1118-32.
7. Lee CT, Fein A, Lipmann M, et al. Elastolytic activity in pulmonar lavage fluid from patient with adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 192-196.
8. Cohen AB, Macarthur C, Idell S, et al. A peptide from alveolar macrophages that releases neutrophil enzymes into the lungs in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1151-58.
9. Rochan RB, Rice CL, Carrico CJ. Adult Respiratory Distress Syndrome. Shields TW (eds). *General Thoracic Surgery*, Volume 1, 4th edition. Malvern, PA: Williams & Wilkins. 1994; P: 788-797.
10. Anzueto A, Braughman RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 1417-21.
11. Nagawa M, Ohgami M, Ando N, et al. Effect of steroids on the lung accumulation of neutrophil and monocyte in rabbits with endotoxemia. *Chest* 1996; 109: 1339-45.
12. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565-70.
13. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM. Adult respiratory distress syndrome with sever neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 547-551.
14. Kayaalp O. Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 1, 3. Baskı, Ankara 1984; 901-960.
15. Nicolas G, Paul MR, T Alen M, et al. Effect of volum and dose on the pulmonary distribution of exogenous surfactan administered to normal rabbit or rabbits with oleic acid lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 742-747.
16. Higgins RSD, Letsou GV, Sanchez JA, et al. Improved ultrastructural lun preservation with with prostoglandin E1 as donor pretreatment in a primate model of heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105(6): 965-971.
17. Egan TM, Lambert CJ, Reddick R, et al. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1113-21.
18. Doherty DE, Haslett C, Tonessen MG, et al. Human monocyte adherence: a primary effect of chemotactic factors on the monocyte to stimulate adherence to human endothelium. *J Immunol* 1987; 138: 1762-71.
19. Winston DJ, Territo MC, Ho WG, et al. Alveolar macrophage dysfunction in human marrow transplant recipients. *Am J Med* 1982; 73: 859-66.
20. Rivkind AI, Siegel JH, Guadalupi P, et al. Sequential patterns of eicosanoid, platelet and neutrophil intereactions in the evolution of fulminant post-trumatic adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg* 1989; 210: 355-373.
21. Ohgami M, Doerschuk CM, Gie RP, et al. Late effect of endotoxin on accumulation and function of monocytes in rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 190-195.
22. Meyrick B, Brigham KI. Acut effect of Escherichia coli endotoxin on pulmonary microcirculation of anesthetized sheep. *Lab Invest* 1983; 48: 158-70.
23. Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistan elevation of inflamatory cytokines predict a poor outcome in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1995; 107: 1062-1073.
24. Marks JD, Marks CB, Luce JM, et al. Plasma tumour necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effect of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 94-97.

Yazışma Adresi:

Dr. Hüseyin Büyükbayram
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
21280 Diyarbakır
Tel: 0412 - 248 80 01 - 15/43 78