

Fötal Yaşamda Uygulanan Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlacın Postnatal Dönemde Akciğer Kapiller Sayısına Etkilerinin Araştırılması

Dr. Süleyman KAPLAN, Dr. Nusret ÇİFTÇİ,
Dr. Adnan KORKMAZ, Dr. M.Çetin RAĞBETLİ
Dr. Sait BİLGİÇ, Dr. Özcan BALAT, Dr. Nurhan ERDİNÇ

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı

✓ Gebelik esnasında kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarının fötüsün pulmoner arterlerinde ve duktus arteriozusunda daralmaya neden olduğu bildirilmektedir. Bu ilaç grubundan olan diklofenak sodyumun akciğer kapiller sayısına nasıl bir etkisinin olduğunu araştırdık. Çalışmamızda 10 tane kontrol, 10 tane denek olmak üzere toplam 20 tane albino sıçan kullanıldı. Denek grubunu oluşturan sıçanlara fötal yaşamlarının 5. gününden itibaren 15 gün süreyle her gün 1 mg/kg im. diklofenak sodyum verildi. Kontrollere ise aynı süre içerisinde her gün 1 ml serum fizyolojik im. enjekte edildi. Doğumdan sonra 4 hafta normal diyetle beslenen hayvanların akciğerleri çıkartılarak preparatları hazırlandı. Kesitlerdeki kapillerler sayıldı. Denek grubu hayvanların akciğerlerinde mm²'de 2800 tane kapiller gözlenirken, kontrol grubunda ise 3400 tane/mm² olduğu gözlemlendi. Denek grubunda mm²'ye düşen kapiller sayısının, kontrollere göre istatistiksel bakımdan anlamlı derecede azaldığı tespit edildi (p<0.05).

Anahtar Kelimeler: Akciğer, kapiller, diklofenak sodyum, gebelik, sıçan.

The Effect Of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs On The Number Of Capillaries Of Lung In The Rats: Exposed During Fetal Life

✓ Nonsteroidal antiinflammatory drugs which are used during pregnancy can produce constriction of the ductus arteriosus and pulmonary arteries in the fetus. In this study we investigated the effect of diclofenac sodium, a nonsteroidal antiinflammatory drug, on the number of pulmonary capillaries. A total of 20 Swiss albino rats, 10 experiments and 10 controls, were used. From the beginning of 5th day of gestation, diclofenac sodium was administered to the experiment group in a period of 15 days. In the same period of time, 1 ml physiological saline were given to the control groups. After delivery the rats were fed with normal diet for four weeks and their lungs were taken to prepare slides. Capillaries were counted in the sections. It was observed that the experiment group has 2800 capillaries/mm² whereas the control group has 3400 capillaries/mm² in the lung. The number of capillaries of the experiment group (per mm²) was decreased than those of controls. This difference between two groups was statistically significant (p<0.05).

Key words: Lung, capillary, diclofenac sodium, pregnancy, rat.

Günlük yaşamda oldukça sık kullanılan aspirin ve benzeri ilaçların erişkin insanda gösterebileceği etki pek dikkate alınmazken, bunların gebelik döneminde kullanılması ile fötüsün olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir^(1,2). Bu etkilere örnek, duktus arteriozusun erken kapanması veya daralması⁽³⁾, pulmoner arter kan ba-

sınının artması⁽²⁾ ve prematüre doğum⁽¹⁾ gibi durumlar verilebilir. Hatta bu ilaçların kronik bir biçimde gebelik döneminde kullanılması fötal ölümlere de yol açabilmektedir. Bu ajanlar arakidonik asidin siklik endoperoksitlere metabolize olmasını sağlayan siklooksigenaz enzimini inhibe etmektedir. Böylece tüm prostaglandinlerin

ve tromboksanların yapımı önlenir⁽⁴⁾. Aspirine kronik derecede maruz kalmış pre-matüre yenidoğanlarda trikuspid yetersizliği, damarlarda media tabakasının kalınlığında artma ve akciğerde cm^2 'ye düşen kan damarı sayısında anlamlı derecede azalma olduğu gözlenmiştir⁽³⁾. Aynı ilaç grubundan olan diklofenak sodyumun gebelikte kullanılması ile akciğer kapiller sayısında postnatal dönemde nasıl bir değişiklik oluyordu. Bunu araştırmak amacıyla bu çalışma planlandı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 10 adet kontrol, 10 adet denek olmak üzere toplam 20 adet dişi beyaz sıçan kullanıldı. Gebeliklerinin 5. gününden itibaren denek grubuna hergün 1 mg/kg diklofenak sodyum ve kontrollere ise 1 ml serum fizyolojik i.m. enjekte edildi. Doğumdan sonra elde edilen sıçanlar 4 hafta süreyle normal bir diyetle beslendikten sonra pentobarbital (nembutal) anestezisi (1.25 mg/kg) altında intrakardiyak yolla %10 formalin ile perfüze edildiler. Akciğerlerden primer bronkus seviyesinden materyaller alındı. Rutin histolojik işlemlerden geçirilen materyallerin, parafin blokları hazırlandı. 5 μm kalınlığında alınan kesitler Mallory boyama metodu ile

boyandılar. Mikrometrik disk ile alanı belirlenen bir dikdörtgende sağ ve sol akciğerlerdeki kapillerler sayıldı (Resim 1). Denek ve kontrol grubu sıçan akciğerlerinde mm^2 'ye düşen kapiller sayısı hesaplandı. Mann Whitney-U testi ile her iki grubun karşılaştırılması yapıldı.

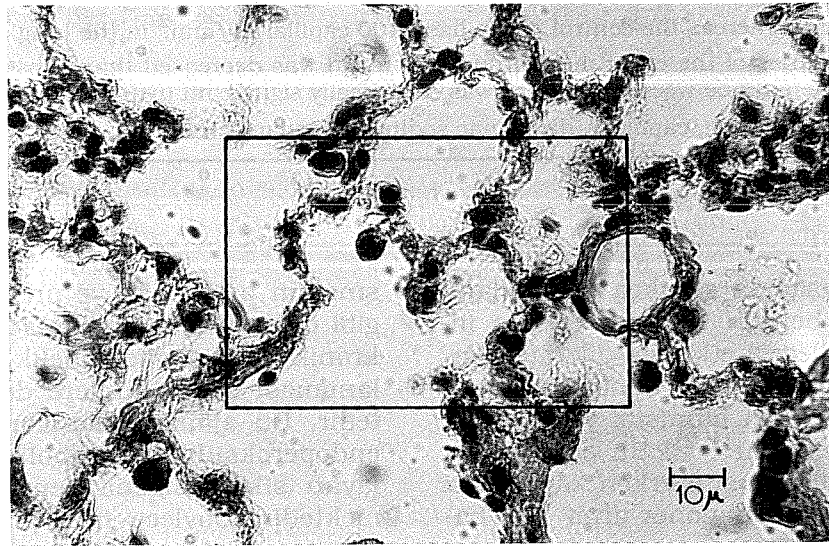
BULGULAR

Kontrol ve denek gruplarının sağ-sol akciğer kapillerleri sayısı birbiri ile tek tek karşılaştırıldığında, denek grubu sıçan sağ ve sol akciğer kapillerleri sayısının kontrollere göre daha az olduğu gözlemlendi. Aradaki farkın istatistikî bakımdan anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$).

Denek ve kontrol grubu sıçanların her iki akciğer lobundaki kapillerlerin toplamalarının ortalamaları birbiri ile karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar, benzer lobların birbiriyle karşılaştırılması ile elde edilenlere benzerdi ($p<0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Tedavi amaçlı herhangi bir ilaç kullanılmadan önce onun faydaları ve zararları tam olarak anlaşılmalıdır. Kullanılan maddelerin muhtemel tüm etkileri bakımından araştırılması gerekmektedir. Bu sebeple, araştırmacılar ilaç olarak kullanılan



Resim-1 : Akciğerde kapiller sayımının yapıldığı alan ve akciğer dokusu.

Tablo-1 : Fötal Yaşamları Süresince Diklofenak Sodyum'a Maruz Bırakılmış 4 Haftalık Sıçanlar ile Kontrol Grubunda mm²'ye Düşen Kapiller Sayısı

Ort.kapiller sayısı (mm ²)	Deney (n=24)	Kontrol (n=16)	Z (değerleri)	p
Sağ akciğer	2757	3414	-2.346	<0.05
Sol akciğer	2962	3560	-2.473	<0.05
Genel (Sağ-Sol)	2800	3400	-3.312	<0.05

maddelerin organizmaya etkilerini çok yönden değerlendirmekte ve gebelere etki mekanizması, tam olarak anlaşılmamış ilaçları tavsiye etmemektedirler.

Salisilat, indometazin ve diklofenak sodyum gibi nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar plasental bariyerden geçerek gelişmekte olan fötüsü etkilemektedir. Bu ajanların etkileri arasında duktus arteriozusun^(2,3) ve akciğer arteriollerinin daralması⁽⁴⁾ gibi durumlar sayılabilir. Uterusta duktus arteriozusun erken dönemde kapanması sonucunda sağ ventriküle daha fazla kan yüklenmekte ve burada hacimce bir büyüme olmaktadır. Bu ise trikuspitin bozulmasıyla neticelenmektedir⁽³⁾.

Bazı araştırmacılar gebelikleri süresince aspirin kullanan ve kullanmayan annelerin ölü doğum oranlarının birbirine benzer olduğunu⁽⁵⁾, bazıları ise kullananlarda ölü doğum oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir⁽⁶⁾. Bu tür ilaç grubunun akciğer kanserlerinde kanserojen etkiyi inhibe ettiği de bildirilmektedir^(7,8).

Neonatal literatür ile ilgili bilgilerimizde akciğer damarlarının sayısına, nonsteroidal antiinflatuar ilaçların etkisini araştıran yalnızca bir çalışma vardır. Bu çalışmada aspirin kullanan gebenin yenidoğanında cm²'ye düşen damar sayısı, kullanmayanlara göre anlamlı derecede azalmıştır⁽³⁾. Çalışmamızda ise fötal yaşamları boyunca diklofenak sodyuma maruz kalmış 4 haftalık sıçan akciğer kapillerlerinin

sayısı, kontrollerine göre anlamlı derecede az olduğunu gözledik (p<0.05).

Normal gelişme esnasında damarların sayısı, gebelik yaşıyla artmaktadır. Bu tür ilaçların normal damar gelişmesine etki etmesiyle kapillerlerin sayısında değişiklik yapabileceği düşünülmektedir. Bahsedilen etkiyi hangi mekanizmalarla yaptığı bilinmemektedir. Bu konuda yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Geliş Tarihi: 29.12.1993

Yayına Kabul Tarihi: 25.01.1994

KAYNAKLAR

1. Manchester D., Margolis HS., Sheldon RE. Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of newborn. Am. J. Obstet. Gynecol. 1976; 126(4): 467-469.
2. Levin DL., Mills LJ., Weinberg AG. Hemodynamic, pulmonary vascular, and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of fetal ductus arteriosus. Circulation. 1979; 60(2): 360-364.
3. Levin DL., Fixler DE., Morriss FC., et al. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. The Journal of Pediatrics. 1978; 92(3): 478-483.

4. Rudolph AM. The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function. *Obstetrics and Gynecology*. 1981; 58(5): 63S-67S.
5. Shapiro S., Monson RR., Kaufmann DW., et al. Perinatal mortality and birthweight in relation to aspirin taken during pregnancy. *Lancet*. 1976; 1: 1375.
6. Turner G., and Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet*. 1975; 2:338.
7. Bouchard L., Castonguay A. Inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-3(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in mouse lung explants. *Drug. Metab. Dispos. Biol. Fate Chem*. 1993; 21(2): 293-8.
8. Fontan PA., Amura CR., Sordelli DO. Treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agent delays the growth of spontaneous pulmonary metastases of a mammary adenocarcinoma of non-detected immunogenecity. *Br.J.Cancer*. 1992; 66(5): 800-804.