

## AKUT AKCİĞER HASARINDA İNTRATRAKEAL DEKSAMETAZONUN LİPİD PEROKSİDASYONUNA ETKİLERİ\*

Güniz MEYANCI, Funda ARICIOĞLU,  
Hüseyin ÖZ, Akın AYDEMİR

**Background and Design.-** The aim of our study was to show the effect of intratracheal (IT) dexamethasone on lipid peroxidation in hydrochloric acid (HCl) aspiration induced acute lung injury of rabbits. We measured the levels of malonyldialdehyde (MDA) which is end product of lipid peroxidation in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL). Fourteen New Zeland rabbits were randomly assigned to 2 groups as the control group (CG, n=6) and dexamethasone group (DG, n=8). An endotracheal tube was placed trough a tracheostomy in all animals following ketamine hydrochloride (50 mg/kg, intramuscularly) induced anesthesia. Maintenance of anesthesia was achived by the use of ketamine hydrochloride 10 mg/kg/h and atracurium besylate 1mg/kg/h. The animals were ventilated with pressure control mode for 5 hours and the parametres of ventilation were FiO<sub>2</sub>: 1.0, RR: 80/min, V<sub>T</sub>: 10 mL/kg, PEEP: 5 cmH<sub>2</sub>O. IT HCl (2mL/kg) was given following the initial sampling of MDA from plasma and BAL. Five minutes after the application of HCl the DG received IT dexamethasone (2.5mg/kg). Plasma and BAL re-sampling for the measurement of MDA was done at the second and fifth hour of HCl aspiration.

**Results.-** The levels of MDA in the fifth hour

*Anahtar Kelimeler:* Akut akciğer hasarı, İntratrakeal steroid instillasyonu, Malonildialdehid, Lipid peroksidasyonu; *Key Words:* Acute lung injury, Intratracheal steroid instillation, Malonildialdehyde, Lipid peroxidation; *Alındığı Tarih:* 09 Mayıs 2000; Uzm. Dr. Güniz Meyancı, Uzm. Dr. Funda Arıcıoğlu, Prof. Dr. Hüseyin Öz: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı; Dr. Akın Aydemir: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. G. Meyancı, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.  
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s1/011a3.htm>

samples of plasma and BAL were significantly different between two groups (p<0.01). (Mean plasma MDA levels of DG and CG were 1.14±0.6 nmol/mL and 2.5±1.36 nmol/mL, respectively; mean BAL MDA levels of DG and CG were 1.03±0.3 nmol/mL and 3.18±1.2 nmol/mL, respectively).

**Conclusion.-** Intratracheal dexamethasone given after 5 minutes of HCl aspiration had a beneficial effect on the lipid peroxidation in acute lung injury of rabbits.

Meyancı G, Arıcıoğlu F, Öz H, Aydemir A. The effects of intratracheal dexamethasone on lipid peroxidation in acute lung injury. Cerrahpaşa J Med 2001; 32; 20-24.

**A**spirasyon pnömonisi, genellikle steril olan gastrik içeriğin aspirasyonu sonucu gelişir.<sup>1</sup> Aspire edilen materyalin pH ve hacmi, oluşan akciğer hasarının büyüklüğü ile ilişki gösterir. pH<2.5 ve 25 mL'den fazla hacim Mendelson Sendromu için sınır kabul edilmiştir.<sup>2,3</sup> Gastrik içeriğin aspirasyonu sonucunda trakeobronşiyal ağaçta ve pulmoner parankimde kimyasal bir inflamasyon oluşur. Gerçekte hasara yol açan mekanizma yine organizmanın sekonder cevabıdır.<sup>4,5</sup> Akut akciğer hasarında histopatolojik değişiklikler akciğer hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşması ile başlar, daha sonra bu bölgede nötrofillerin artması, aktive olması ve bu hücrelerden büyük miktarlarda serbest radikallerin salınması ile ilerler. SOR'ların hücre ve dokularda yol açtığı hasarlardan başlıcası lipid peroksidasyonudur (LP) ve bunun sonucunda hücre zarının yapısı ve fonksiyonu değişir.<sup>6</sup> LP, lipid peroksitlerin aktif aldehid ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile sona erer. Malonildialdehid (MDA), alkol, etan, pentan, 4-hidroksinonetal oluşan son ürünlerden bazılarıdır.<sup>6,7</sup> Bu yüzden MDA lipid peroksidasyonun indirekt göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızın amacı, tavşanlarda intratrakeal hidroklorik asitle oluşturduğumuz akut akciğer hasarı modelinde, intratrakeal uyguladığımız deksametazonun plasma ve BAL'daki MDA düzeylerine bakarak lipid peroksidasyonu üzerine etkisini araştırmaktır.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi hayvan laboratuvarında 14 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşan üzerinde gerçekleştirildi. Tavşanlar, kontrol (n=6) ve tedavi (deksametazon) grubu (n=8) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Hayvanlar ketamin hidroklorür (Ketalar-Eczacıbaşı) 50 mg/kg, intramüsküler (İM) ile anestetize edildi, cilt altına %1'lik 2mL lidokain (Aritmal-Dinçel) infiltre edilerek trakeostomi açıldı ve 2,5 mm'lik kafsız endotrakeal tüp yerleştirildi. Tüp çevre dokulara hava kaçağı oluşmayacak şekilde dikilerek tespit edildi. Tüm hayvanlar, 'Bear, BP-infant pressure ventilator' kullanılarak FiO<sub>2</sub>: 1.0, f: 80/dk, tidal volüm (V<sub>T</sub>): 10mL/kg, İ/E: ½, PEEP: 5cmH<sub>2</sub>O parametreleri ile 5 saat ventile edildiler. Sıvı replasmanı ve anestezi idamesi için kulak venine 24 G polietilen intravenöz (İV) kanül yerleştirildi. Anestezi idamesi ketamin hidroklorür 10 mg/kg/saat ve atrakuryum besilat (*Tracrium-Glaxo Wellcome*) 1 mg/kg/ saat infüzyonu ile sağlandı. İdame sıvısı olarak 10 mL/kg/saat % 0,9 NaCl kullanıldı. Çalışmanın başlangıcında MDA tayini için kan ve bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL) alındıktan sonra akut akciğer hasarı oluşturmak için pH<2.5 olan hidroklorik asitten tüm hayvanlara 2mL/kg intratrakeal uygulandı. Tedavi grubundaki tavşanlara asid aspirasyonundan 5 dakika sonra 2.5mg/kg intratrakeal deksametazon uygulandı. Çalışmanın ikinci ve beşinci saatlerinde MDA tayi-

ni için kan ve BAL sıvısı örneği alındı. Kan örnekleri heparinli tüpe 5mL, BAL sıvısı örneği ise EDTA'lı tüplere 2 mL olarak alındı. Materyaller -80°C'de derin dondurucuda saklandı. MDA düzeyi Tiyobarbütürik asid testi (TBA) ile ölçüldü. Bu testin tekniği, ısı varlığında ve asidik ortamda 2 mol TBA ile 1 mol MDA'nın reaksiyonu sonucu oluşan kompleksin absorpsiyonunun spektrofotometrik olarak 535 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

İstatistik yöntemi olarak; demografik özelliklerin değerlendirilmesinde Fisher ki kare testi, grupların kendi içinde değerlendirilmesinde tekrarlı varyans analizi, grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında ise Student's-t testi kullanıldı. P<0,05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kontrol grubu; yaş ortalaması 5.5±1.3 ay, ağırlık ortalaması 3.2±0.8 kg olan 2'si erkek, 4'ü dişi 6 adet, tedavi (deksametazon) grubu ise; yaş ortalaması 5.7±1.2 ay, ağırlık ortalaması 3±1 kg, 4'ü erkek, 4'ü dişi olmak üzere 8 adet albino Yeni Zelanda tipi tavşandan oluşturuldu (Tablo I).

Her iki grup arasında başlangıç plazma ve BAL MDA düzeyleri arasında istatistiki olarak fark bulunmadı (p>0.05), (Tablo I ve II). Grup içi plazma MDA düzeyleri karşılaştırıldığında; kontrol grubunda, plazma MDA düzeyi başlangıç değerine göre 2.saatte istatistiki olarak anlamlı (p<0.05), 5.saatte ise ileri derecede anlamlı (p<0.01) yükselme bulundu (Tablo II). Deksametazon grubunda ise plazma MDA düzeyinde başlangıç değerine göre 2. saatte istatistiki olarak anlamlı (p<0.05), 5. saatte ise ileri derecede anlamlı

Tablo I. Kontrol ve Deksametazon Gruplarının Demografik Verileri

	Kontrol (n=6)	Deksametazon (n=8)
Cins (E/D)	2/4	4/4
Yaş (Ay)	5.5±1.3	5.7±1.2
Ağırlık (Kg)	3.2±0.8	3±1

Tablo II. Kontrol ve Deksametazon Gruplarının Ortalama Plazma MDA Değerleri (nmol/mL)

	Kontrol grubu	Deksametazon grubu
0 Saat	1,2	2,0
2 Saat	1,9	1,7
5 Saat	2,5	1,1

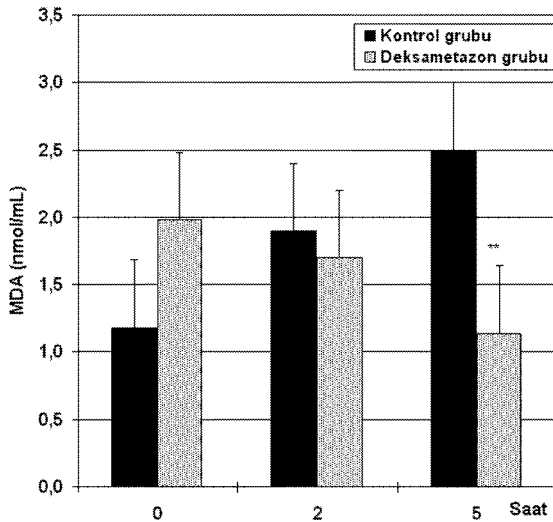
Tablo III. Kontrol ve Deksetazon Gruplarının Ortalama Plazma MDA Değerleri (nmol/mL)

Zaman (saat)	Kontrol	Deksetazon
0	1.18±0.77	1.98±0.89
2	1.9±0.94	1.7±0.88X
5	2.5±1.36XX	1.14±0.6XX**
Ort.±SD	1.86±1.02	1.6±0.79

X p<0.05 anlamlı (grup içi); XX p<0.01 ileri derecede anlamlı (grup içi); \*p<0.05 anlamlı (gruplar arası); \*\*p<0.01 ileri derecede anlamlı (gruplar arası)

(p<0.01) düşme olduğu saptandı, (Tablo II). Her iki grubun ortalama plazma MDA düzeyleri arasında başlangıç ve 2. saatlerde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaz iken 5. saatte ileri derecede anlamlı fark olduğu bulundu (p<0.01), (Tablo II, Şekil 1). Beşinci saatte kontrol grubunda plazma MDA düzeylerinin ortalaması 2.5±1.36 nmol/mL, deksetazon grubunda ise 1.14±0.6 nmol/mL olarak bulundu.

Grup içi BAL MDA düzeyleri karşılaştırıldığında; kontrol grubunda, MDA düzeyinde başlangıç değerine göre 2. saatte istatistiki olarak anlamlı (p<0.05), 5. saatte ise istatistiki olarak ileri derecede anlamlı (p<0.01) yükselme saptandı (Tablo III). Deksetazon grubunda ise BAL sıvısındaki MDA düzeyinin başlangıç düzeyine göre, 2. saatte istatistiki olarak anlamsız (p>0.05), 5. saatte ise istatistiki



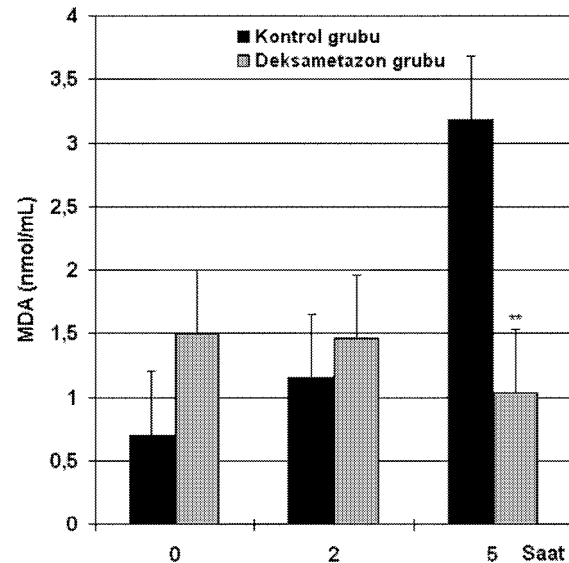
Şekil 1. Kontrol ve deksetazon gruplarının plazma MDA değerleri

olarak anlamlı derecede düştüğü görüldü (p<0.05), (Tablo III).

Her iki grubun BAL ortalama MDA düzeyleri arasında istatistiki olarak başlangıç ve 2. saatlerde anlamlı fark bulunmaz iken (p>0.05), 5. saatte istatistiki olarak ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur (p<0.01), (Tablo III, Şekil 2). Beşinci saatte, kontrol grubunun BAL MDA düzeyinin ortalaması 3.18±1.2 nmol/mL iken deksetazon grubunda 1.03±0.3 nmol/mL olarak bulunmuş olup, bu fark istatistiki olarak ileri derecede anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p<0.01).

## TARTIŞMA

Riise ve ark,<sup>8</sup> akciğer transplant olgularının antioksidan durum ve oksidatif stresi inceledikleri çalışmalarında, plazma ve BAL sıvısında lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın yükseldiğini ve postoperatif bir yıla kadar yüksek kaldığını göstermişlerdir. Matsuda ve ark,<sup>9</sup> Gine domuzlarında endotoksile oluşturdukları akut akciğer hasarında antioksidan ve steroidlerin etkilerini araştırmışlar. Sonuç olarak, endotoksinin provoke ettiği lökosit aracılı akciğer vasküler hasarının



Şekil 2. Kontrol ve deksetazon gruplarının BAL MDA değerleri

steroid ve antioksidanlar ile minime indirildiği ve endotoksinlerin neden olduğu bu hasarda steroidlerin faydalı olduğu kanısına varmışlardır. Varpula ve ark,<sup>10</sup> akut akciğer hasarı tanısı koydukları 31 hastanın 16'sına 80 mg sabah, 40 mg akşam olmak üzere intravenöz metilprednizolon uygulamışlar ve metilprednizolon grubundaki hastaların C reaktif proteinlerinin (sistemik inflamatuvar cevap için CRP değerlendirilmiş) ve multiorgan disfonksiyon skorlarının düştüğünü bulmuşlardır. Meduri ve ark,<sup>11</sup> geç dönem ARDS tanısı koydukları 9 hastaya intravenöz 200 mg bolus ve daha sonra da 6 hafta boyunca 2-3 mg/kg/gün metilprednizolon uygulamışlar, sonuç olarak plazma ve BAL'da inflamatuvar sitokinlerin (TNF alfa, IL-6) ve mortalitenin azaldığını bulmuşlardır. Hooper ve ark,<sup>12</sup> 6 saat aralıklarla 125-150 mg İV adrenokortikal steroid uyguladıkları 26 ARDS olgusunda mortalitenin ve akut akciğer hasarının azaldığını bulmuşlardır.

Lucas ve ark,<sup>13</sup> posttravmatik şok akciğeri gelişen 114 hastaya 3 gün süre ile 1 gr bolus ve 3578 mg/gün intravenöz metilprednizolon uygulamışlar ve hastaların mortalitesinin arttığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda, toplam 14 tavşana intratrakeal HCl (2 mL/kg) vererek oluşturduğumuz akciğer hasarında, tedavi grubuna HCl'den 5 dakika sonra intratrakeal 2.5 mg/kg deksametazon uyguladık. Çalışmamızın sonunda, plazma ve BAL MDA düzeylerinin başlangıç değerlerine göre 2. ve 5. saatlerde düştüğünü saptadık.

Sonuçlarımız, Riise ve ark,<sup>8</sup> Matsuda ve ark,<sup>9</sup> Varpula ve ark,<sup>10</sup> Meduri ve ark,<sup>11</sup> Hooper ve ark,<sup>12</sup>'nin sonuçları ile benzer olup, Lucas ve ark,<sup>12</sup>'nin sonuçları ile benzer değildir. Son literatür ile uyumsuzluğunun nedeni Lucas ve ark.'nın çok yüksek dozda İV steroid kullanmaları ve steroidlerin yan etkilerinin oluşturduğu

komplikasyonlar olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, intratrakeal HCl ile akut akciğer hasarı oluşturduğumuz tavşan modelinde, HCl'den 5 dakika sonra intratrakeal deksametazon uygulanmasının plazma ve BAL MDA düzeylerini düşürdüğü dolayısıyla lipid peroksidasyonunu engellediği kanısına vardık.

## ÖZET

Hidroklorik asidin (HCl) intratrakeal (İT) verilmesiyle oluşturulan akut akciğer hasarında İT deksametazon uygulanmasının lipid peroksidasyonuna etkisini araştırmayı amaçladık. Lipid peroksidasyonunu takip etmek içinde plazma ve bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) son ürün olan malondialdehid (MDA) düzeyinin ölçümünden faydalandık.

Ondört adet Yeni Zelanda tipi tavşan kontrol grubu (KG, n=6) ve deksametazon grubu (DG, n=8) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm hayvanlara ketamin hidroklorür (50 mg/kg, intramüsküler) ile anestezi uygulandıktan sonra trakeostomi açılarak endotrakeal tüp yerleştirildi. Anestezi idamesi 10 mg/kg/saat ketamin hidroklorid ve 1mg/kg/saat atrakuryum besilat infüzyonu ile sağlandı. Tüm tavşanlar, basınç kontrole modda, FiO<sub>2</sub>: 1.0, f: 80/dakika, PEEP: +5 cmH<sub>2</sub>O parametreleri ile 5 saat ventile edildiler. Tüm tavşanlardan başlangıç MDA ölçümleri için plazma ve BAL örneği alındıktan sonra 2 mL/kg'dan HCl İT verildi. DG'ye HCl uygulamasından 5 dakika sonra 2.5 mg/kg İT deksametazon verildi. Asid aspirasyonunda 2 ve 5 saat sonra MDA tayini için tekrar plazma ve BAL örnekleri alındı.

Gruplar arası, plazma ve BAL MDA düzeylerinde 5.saatte istatistiki olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu (p<0.01), (KG'de plazma MDA düzeyi ortalaması 2.5±1.36 nmol/mL, DG'de 1.14±0.6 nmol/mL olarak bulundu. KG'de BAL MDA dü-

zeyi ortalaması  $3.18 \pm 1.2$  nmol/mL iken DG'de  $1.03 \pm 0.3$  nmol/mL olarak bulundu).

Sonuç olarak; intratrakeal HCl uygulamasından 5 dakika sonra intratrakeal deksametazon uygulanmasının lipid peroksidasyonunu azalttığı kanısına vardık.

### KAYNAKLAR

1. Ribaudo CR, Grace WJ. Pulmonar aspiration. *Am J Med* 1970; 50: 510-514.
2. Civetta JM, Taylor R, Kirby RR. Pulmonar aspiration syndromes. *Critical Care*, third edition, Philadelphia-NewYork, Raven, 1997; 1861-1880.
3. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anaesthesia. *Am J Obstetr Gynecol* 1945; 52: 191-200.
4. Bannister WK, Sattilaro AJ, Otis RD. Therapeutic aspect of aspiration pneumonitis in experimental animals. *Anaesthesiol* 1961; 22: 440-448.
5. Matthay MA, Rosen GD. Acid aspiration induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 277-305.
6. Bunnell ER, Pacht ER. Oxidized glutathione is increased in alveolar fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1174-1180.
7. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-340.
8. Riise GC, Anderson BA. Compromised antioxidant status and persistent oxidative in lung transplant recipients. *Free Radic Res* 1999; 30: 383-392.
9. Matsuda T, Onda MM, Miyathita M. Endotoxin-induced lung injury. The roles of leucocytes and oxidants and the efficacies of steroids and anti-oxidants. *Nippon Ika Daigaku Zashi* 1995; 62: 150-155.
10. Varpula T, Pettala V, Rintala E. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26: 526-531.
11. Meduri GU, Headly S, Tolley E. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest* 1995; 108: 1315-1325.
12. Hooper RG, Kearl RA. Established adult respiratory distress syndrome treated with corticosteroids. *South Med J* 1996; 89: 449-451.
13. Lucas CE, Ledgerwood AM. Pulmonary response of massive steroids in seriously injured patients. *Ann Surg* 1981; 194: 256-260.