

HİDROKLORİK ASİT İLE AKUT AKCİĞER HASARI OLUŞTURULAN SAĞLIKLI TAVŞANLARDA İNTRAVENÖZ VE İNTRATRAKEAL PENTOKSİFİLİN KULLANIMININ HEMODİNAMİ VE KOMPLİYANS ÜZERİNE ETKİLERİ

Güniz MEYANCI KÖKSAL, Elif AŞKIN, Hüseyin ÖZ

İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Acil Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Çalışmamızda, tavşanlarda intratrakeal (İT) hidroklorik asitle (HCl) oluşturulan akut akciğer hasarında intravenöz ve İT pentoksifilin hemodinami ve kompliyans üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

21 Yeni Zelanda tavşanı rasgele 3 eşit gruba ayrıldı (n:7). Tavşanlara ketamin hidroklorür ile sedasyonu takiben trakeostomi açıldı. İnvasiv arter monitörizasyonu yapıldı. Tavşanlar 180 dk, FiO₂: 1.0, Peak inspiratuar basınç:15 cmH₂O, PEEP: 5 cmH₂O, I/E: 1/2, frekans: başlangıç PaCO₂:35-45 mmHg olacak şekilde ayarlanarak ventile edildi. Çalışmanın başında hemodinamik parametreler ve kompliyans ölçümü yapıldıktan sonra, tüm tavşanlara 2 mL kg⁻¹ HCl İT uygulandı. 5 dk sonra; Grup I'e iv, Grup II'ye 20 mg/kg İT pentoksifilin uygulandı. Grup III'e tedavi uygulanmadı. Hemodinamik parametrelerin ve kompliyansın ölçümü 60 dk aralıklarla yapıldı.

Üçüncü grubun ortalama arter basıncı 180.dk'da I.gruba göre düşüktü (p<0.01). Grupların kalp atım hızı değerleri arasında fark bulunmadı. Üçüncü grubun 60, 120 ve 180.dk kompliyans değerleri I ve II.gruba göre yüksek (p<0.01), II.grubun kompliyans değeri ise I ve III.gruba göre (sırasıyla, p<0.01, p<0.01) düşük bulundu.

Sonuç olarak, İT HCl ile oluşturulan akut akciğer hasarında iv ve İT pentoksifilin hemodinamiyi iyileştirici ve kompliyans üzerine koruyucu etkisi olduğu kanaatindeyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Pentoksifilin, hemodinami, akciğer kompliyansı, akciğer hasarı.

SUMMARY

THE EFFECTS OF INTRAVENOUS AND INTRATRACHEAL PENTOXIFYLLINE ON HEMODYNAMIC PARAMETERS AND LUNG COMPLIANCE IN HYDROCHLORIC ACID-INDUCED ACUTE LUNG INJURY IN RABBITS

In current study we aimed to investigate the effects of intravenous (iv) and intratracheal pentoxifylline (PTXF) on hemodynamic parameters (mean arterial pressure, heart rate) and lung compliance, in hydrochloric acid (HCl)-induced acute lung injury (ALI) model in rabbits.

21 New Zealand rabbits were randomly assigned into 3 groups (n:7). Tracheostomy was performed, following sedation with ketamine and invasive monitorization was established. The rabbits were ventilated for 180 min with parameters; FiO₂:1.0, PIP: 15 cmH₂O, PEEP:5 cmH₂O, I/E:1/2 and respiratory rate was adjusted to produce initial PaCO₂ 35-40 mmHg. After the measurement of hemodynamic parameters, lung compliance values, 2 mL/kg HCl was administered via IT route. 5 min after HCl application; group I; received 20 mg/kg iv PTXF and group II; 20 mg/kg IT PTXF, group III; was the control group, without any treatment. Hemodynamic parameters and lung compliance values were recorded every 60 min. There were no difference between groups in heart rate. Mean arterial pressure (MAP) at 180 min in group III was found to be lower than groups I and II (p<0.01, p<0.05 respectively). Also lung compliance values at 60, 120, 180 min in group III were lower than group I and II (p<0.01, p<0.01, respectively).

To conclude, iv and IT PTXF may ameliorate hemodynamic parameters and may have protective effect on lung compliance, in HCl acid-induced ALI model in rabbits.

KEY WORDS: Pentoxifylline, hemodynamics, lung compliance, lung injury

GİRİŞ

Yapılan yoğun çalışmalara rağmen “Acute Respiratory Distress Syndrome” (ARDS) tedavisi için spesifik bir tedavi yöntemi geliştirilebilmiş değildir. Son yıllarda ARDS patogeneğinde nötrofillerin rolü üzerinde sıkça durulmaktadır. Nötropenik kişilerde de ARDS gelişmesi nötrofillerin tek başına rolünün olmadığını göstermektedir (1, 2). ARDS patogeneğinde, endotoksin veya inflammatuar sitokinlerin vasküler endotele direkt hasarı da söz konusudur (3). Bütün bunlar gözönüne alındığında, ARDS’ye karşı inflammatuar sitokinlerin inhibe veya bloke edilmesinin tedavide faydalı olabileceği düşünülebilir. Yapılan hayvan çalışmalarında pentoksifilin endotelial lökosit adezyonunu, nötrofil degranülasyonunu ve superoksit salınımını azaltıp, TNF α , IL-1’e lökosit cevabını inhibe ettiği gösterilmiştir (4-8).

Yaptığımız literatür taramalarında, pentoksifilinle ilgili yapılan çalışmalarda ilacın yalnızca intravenöz olarak kullanıldığını saptadık. Biz ise çalışmamızda hasarlı olan bölgeye pentoksifilin direk uygulayarak, ilacın o bölgedeki etkinliğini artırabileceğimizi ve aynı zamanda sistemik etkilerinden de korunabileceğimizi düşünerek böyle bir çalışma planladık. Bunun için yaptığımız çalışmada, sağlıklı tavşanlarda intratrakeal (İT) hidroklorik asit (HCl) verilerek oluşturulan akut akciğer hasarında, sistemik (intravenöz) ve lokal (İT) pentoksifilin uygulanmasının hemodinami (ortalama arter basıncı, kalp atım hızı), kompiyans üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hayvan laboratuvarında 21 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşan üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmanın başında tavşanlar rasgele 3 eşit gruba ayrıldı (n:7). Tavşanların sedasyonu ketamin hidroklorür (Ketamin-Eczacıbaşı) 50 mg kg⁻¹ intramüsküler uygulanarak sağlandı. Tüm tavşanlara supine pozisyonda aseptik koşullarda cerrahi trakeotomi açıldı ve ID:3.0mm kafsız endotrakeal tüp yerleştirilerek hava kaçağı olması önlenerek şekilde çevre dokulara ipek sütür ile tespit edildi. Sıvı ve anestezi idamesi için v.aurikularis kaudalise ve a.aurikularis kaudalise 24 G polietilen kanül yerleştirildi. Anestezi idamesi 10 mg kg⁻¹ sa⁻¹ ketamin infüzyonu ile sağlandı. Sıvı idamesi için de %0.9 NaCl 10 mL kg⁻¹ sa⁻¹ kullanıldı. İnvazif arter monitörizasyonu “Protocol Propaq 106 EL (USA)” ile yapıldı ve başlangıç ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) değerleri kaydedildi. Tavşanlara 0.5 mg kg⁻¹ “atracurium besylate” (Tracrium-GlaxoWellcome) intravenöz (iv) yol kullanılarak nöromüsküler blok sağlandıktan sonra

“Servo 900 C, Siemens-Elma, Sweden” ventilatör ile 15 dk boyunca basınç kontrollü modda, FiO₂:1.0, peak inspiratuar basınç:15 cmH₂O, “positive end expiratory pressure” PEEP: 5 cmH₂O, inspirasyon/ekspirasyon:1/2, solunum frekansı (f): başlangıç PaCO₂ değerleri 35-45 mmHg olacak şekilde ayarlanarak mekanik ventilasyon uygulandı. Tavşanlarda stabilizasyon sağlandıktan sonra kompiyans ölçümü için entübasyon tüpünün ajutajı üçlü musluğa bağlanarak 50 mL’lik enjektör ile 8mL kg⁻¹ volüm verildi ve üçlü musluğun diğer tarafına bağlı su manometresi ile hava yolu basıncı ölçüldü ve Vt/P formülünden tavşanların başlangıç kompiyansı hesaplandı. İlk ölçümler tamamlandıktan sonra, tüm gruplardaki tavşanlara 0.1N HCl asit 2 mL kg⁻¹ İT olarak verilerek akut akciğer hasarı (ALI) oluşturuldu. HCl’i takiben 5 dk sonra: I.gruba pentoksifilin 20 mg kg⁻¹, iv (2 mL içinde), II.gruba pentoksifilin 20 mg kg⁻¹, İT verildi, (2 mL içinde), III.gruba ise herhangi bir tedavi uygulanmadı.

Hemodinamik ölçümler ve kompiyans hesaplanması 60 dk aralıklarla yapıldı. Yüzseksen dk sonra çalışma sonlandırıldı. Tavşanlar KCl, iv verilerek sakrifiye edildiler.

İstatistik yöntemi: Veriler tablolarda ortalama±SD olarak belirtilmiştir. Demografik verilerin değerlendirilmesinde, grup verileri başlangıç değerlerine göre yüzdeleri alınarak standardize edildi ve sonra Mann-Whitney U testi uygulandı. Grup içi karşılaştırmalar Paitwise Comparison testi ile, gruplararası karşılaştırmalar ise Bonferroni testi ile yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların demografik verileri arasında fark saptanmadı (Tablo I). Grupların başlangıç OAB, KAH ve kompiyans değerleri arasında fark bulunmadı.

Tablo I: Grupların demografik verileri

	I.Grup	II.Grup	III.Grup
Cins (E/K)	4/3	4/3	4/3
Yaş (ay)	5.2±1.3	5.3±1.1	5.1±1.2
Ağırlık (kg)	3.2±1.1	3.3±1.2	3.4±1.1

Grup içi OAB değerlerinin karşılaştırılmasında, I ve II.grubun 120 ve 180.dk OAB değerlerinin başlangıç değerlerine göre artmış olduğu (p<0.05), III.grubun OAB değerinin ise 180.dk’da başlangıç değerine göre azaldığı saptandı (p<0.01). Gruplararası OAB değerleri karşılaştırıldığında ise; 180.dk’da III.grubun OAB değeri I (p<0.01) ve II.gruba (p<0.05) göre düşük bulundu (Tablo II).

Grup içi KAH değerlerinin karşılaştırılmasında,

I.grubun 120 ve 180.dk değerinin, III grubun ise 180.dk KAH değerinin başlangıç değerine göre azaldığı saptandı ($p<0.05$). Gruplararası KAH değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü (Tablo III).

Tablo II: Grupların ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)			
Zaman (dk)	I.Grup	II.Grup	III.Grup
0	76.2±6.7	71.4±2.1	76.3±3.5
60	76±8.5	80±15.2	86.6±5.3
120	94.4±23 [*]	88.9±11 [*]	91.6±3.9
180	99±22 [*]	86.9±11 [*]	71.3±4.2 ^{*,###†}

^{*} $p<0.05$; Grup içi başlangıç değerine göre karşılaştırma

^{xx} $p<0.01$; Grup içi başlangıç değerine göre karşılaştırma

^{##} $p<0.01$; Birinci ve üçüncü grupların karşılaştırılması

[†] $p<0.05$; İkinci ve üçüncü grupların karşılaştırılması

Tablo III: Grupların ortalama kalp atım hızı değerleri (vuru dk ⁻¹)			
Zaman (dk)	I.Grup	II.Grup	III.Grup
0	229±22	223±13	223±9.6
60	207±27	215±26	214±11.8
120	202±23.4 *	218±29	213±12
180	202±23.5 *	221±22	200±12*

^{*} $p<0.05$; Grup içi başlangıç değerine göre karşılaştırma

Grup içi kompiyans değerleri karşılaştırıldığında, tüm zaman değerlerinde I ve II.grupta başlangıç değerlerine göre fark bulunmazken, III.grupta 60, 120, ve 180.dk'da başlangıç değerlerine göre azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$). Gruplararası kompiyans değerleri karşılaştırıldığında ise 60, 120 ve 180.dk'larda III.grubun kompiyans değeri I ve II.gruba göre ($p<0.01$), II.grubun kompiyans değeri ise 60.dk'da I.gruba göre ($p<0.05$) düşük bulunmuştur (Tablo IV).

Tablo IV: Grupların ortalama kompiyans değerleri (mL cmH ₂ O ⁻¹)			
Zaman (dk)	I.Grup	II.Grup	III.Grup
0	1.7±0.2	1.8±0.3	1.6±0.9
60	1.7±0.3	1.6±0.2*	1.2±0.1 ^{*,###†}
120	1.6±0.3	1.6±0.2	1.2±0.6 ^{*,###†}
180	1.6±0.3	1.6±0.6	1.2±0.4 ^{*,###†}

^{*} $p<0.05$; Grup içi başlangıç değerine göre karşılaştırma

^{*} $p<0.05$; Birinci grup ile ikinci grubun karşılaştırılması

^{##} $p<0.01$; Birinci ve üçüncü grupların karşılaştırılması

[†] $p<0.05$; İkinci ve üçüncü grupların karşılaştırılması

TARTIŞMA

Pentoksifilin nütrofillerin aktivasyonunu, serbest oksijen radikallerinin salınımını, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (9). Buradan yola çıkarak pentoksifilin HCl ile oluşturduğumuz akut akciğer hasarının erken döneminde intratrakeal olarak direk ha-

sarlı bölgeye uygulanmasının yararlı olabileceğini düşündük.

Ishizaka ve ark (10), E.coli sepsisi oluşturdukları Yeni Gine domuzlarına E.coli verilmeden 5dk önce ve E.coli verildikten 60 dk sonra 20 mg kg⁻¹ iv pentoksifilin uygulayıp, pentoksifilin vermedikleri kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, kontrol grubunda OAB ve KAH değerlerinde bozulma, pentoksifilin uygulanan gruplarda ise hemodinamik stabilite olduğunu görmüşlerdir. Harada ve ark (11), Ishizaka ve ark'nın (10), "guinea pig"ler üzerinde yaptıkları çalışmalarına benzer olarak yaptıkları çalışmalarında pentoksifilin uygulamanın OAB'de stabilite sağladığını belirtmişlerdir. Lily ve ark (12) ise "guinea pig"lerle yaptıkları çalışmalarında, TNF'nin iv uygulanması ile inflamasyon oluşturdukları çalışmalarının sonunda, pentoksifilin uyguladıkları gruplarda OAB ve KAH değişikliklerinin oluşmadığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda, İT HCl sonrası, iv ve İT pentoksifilin uyguladığımız gruplarda OAB'nin başlangıç değerlerine göre arttığını, KAH'da ise bir değişme olmadığını saptadık. HCl asit sonrası pentoksifilin vermediğimiz III.grupta ise başlangıç değerlerinin altına inen OAB ($p<0.01$) ve KAH ($p<0.05$) değerleri saptadık. İntravenöz ve İT pentoksifilin HCl sonrası hemodinamiyi koruduğu, bu bulgularımızın literatürler ile uyumlu olduğu (10-12) ve bu korumanın İT uygulamada daha belirgin olduğunu düşündüren bulgular edindik.

Yaptığımız literatür çalışmalarında kompiyans değerlerine bakılan pentoksifilin ile ilgili akut akciğer hasarı ve ARDS çalışmalarına rastlayamadık. Çalışmamızda, kompiyans değerlerimize baktığımızda özellikle 60 dk içinde I.gruptaki değerlerin en yüksek, tüm zaman dilimlerinde ise III.gruptakilerin ise en düşük olduğunu gördük. Bütün bu verilere dayanarak pentoksifilin hem iv hem de İT kullanılmasının klinik olarak çok fark yaratmasa da kompiyans üzerine koruyucu etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; intratrakeal HCl ile oluşturulan akut akciğer hasarında intravenöz ve intratrakeal pentoksifilin uygulanmasının hemodinamiyi iyileştirici, kompiyans üzerine koruyucu etkisi olduğu kanaatindeyiz. Pentoksifilin intravenöz veya intratrakeal uygulanmasının daha etkili olduğu konusunda daha geniş klinik çalışmalar yapılması düşüncesindeyiz.

Yazışma Adresi: Dr. Güniz MEYANCI KÖKSAL

Başbakanlık Toplu Konutları II.Etap
A/104, D:6 Halkalı, 34660/İSTANBUL
Tel. 0212 696 86 02
GSM. 0542 413 85 05

KAYNAKLAR

1. Mandell GL. ARDS, neutrophils, and pentoxifylline. Am Rev Respir Dis 1998; 138:1103-5.
2. Kiehl MG, Osterman H, Thomas M, et al. Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage fluid and plasma in leukocytopenic patients with septic shock-induced acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1998; 26:1194-9.
3. Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW. Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Am Rev Respir Dis 1988; 137:1364-70.
4. Montravers P, Fagon JY, Gilbert C. Pilot study of cardiopulmonary risk from pentoxifylline in adult respiratory distress syndrome. Chest 1993; 103:1017-22.
5. Ely H. Pentoxifylline therapy in dermatology: a review of localized hyperviscosity and its effects on the skin. Dermatologic Clin 1988; 6:585-608.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. Pentoxifylline and modulation of the inflammatory response. Crit Care Med 1998; 26:427-8.
7. Sear MD, Hannam VL, Kaapa P. Effect of pentoxifylline on hemodynamics, alveolar fluid reabsorption and pulmonary edema in a model of acute lung injury. Am Rev Respir Dis 1990; 142:1083-7.
8. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 603-21.
9. Hoffman H, Hatherill JR, Crowley J. Early post-treatment with pentoxifylline or dibutyl cAMP attenuates escherichia coli-induced acute lung injury in Guinea pigs. Am Rev Respir Dis 1991; 143:289-93.
10. Ishizaka A, Wu Z, Steghens KE. Attenuation of acute lung injury in septic Guinea pigs by pentoxifylline. Am Rev Respir Dis 1988; 138:376-82.
11. Harada H, Ishizaka A, Yonemaru M. The effects of aminophylline and pentoxifylline on multiple organ damage after escherichia coli sepsis. Am Rev Respir Dis 1989; 140:974-80.
12. Lily CM, Sandhu JS, Ishizaka A. Pentoxifylline prevents tumor necrosis-induced lung injury. Am Rev Respir Dis 1989; 139:1361-8.