

# FARELERDE ADRENALİNE BAĞLI PULMONER PETEŞİ

Sudden Infant Death Syndrome'nu Açıklamaya Yönelik Deneysel Bir Çalışma

Dr. Murat YURDAKÖK(\*) ● Prof.Dr. Melda ÇAĞLAR(\*\*) ● Dr. Uğur DİLMEN(\*\*\*) ● Dr.Med.Vet. Serdan DİKER(\*\*\*\*) ● Dr.Med.Vet. Tevfik TEKELİ(\*\*\*\*\*)

**ÖZET:** Daha önceki yayınlarda ani bebek ölümü -sudden infant death- sendromunda otonomik sinir sistemindeki anormalliklerin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada tek dozda, 0.03 mg/kg dozunda, subkütan olarak adrenalini verilmesiyle akciğerler çok sayıda pulmoner peteşi meydana geldiği görülmüştür. Bu bulgu sudden infant sendromunda da oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Bu çalışmada ayrıca adrenaline bağlı olarak akciğerlerde meydana gelen peteşilerin adrenalini enjeksiyonununun 30 dakika önce 0.5 mg/kg dozunda, intraperitoneal olarak deksametazon verilmesiyle önemli ölçüde önlenebildiği gösterilmiştir. Ayrıca sudden infant death sendromunda sempato-adrenal sistemle ilgili anormallikler tartışılmalıdır.

**SUMMARY:** *Epinephrine-induced pulmonary petechiae in the mice (An Experimental Model for the Hypothesis of Abnormality Sympatho-Adrenal System in Sudden Infant Death Syndrome)* Automatic nervous system abnormalities have been suggested as a cause of death in sudden infant death syndrome (SIDS). In mice model epinephrine administration subcutaneously in a single dose of 0.03 mg/kg caused numerous pulmonary petechiae which are one of the common necropsy finding of SIDS. The number and size of pulmonary petechiae was greatly reduced by dexamethasone administrated in a single intraperitoneally dose of 0.5 mg/kg 30 minutes before the administration of epinephrine. The hypothesis of abnormality in sympatho-adrenal system in sudden infant death syndrome were discussed.

## GİRİŞ

—“Sudden infant death” (ani bebek ölümü) sendromu'nun (SIDS) nedeni henüz tam olarak anlaşılammıştır (2, 15). SIDS patogenezi açıklamak üzere ileri sürülen hipotezlerden birisi de bu bebeklerde sempatik sistemin aktivitesinin artmış olmasıdır (1, 6, 7, 8, 14). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek dozda katekolamin verilmesinin akciğerlerde kanamalara yol açtığı gösterilmiştir (12). SIDS nedeniyle ölen çocukların nekropsilerinde en sık rastlanan bulgulardan birisi de intratorasik pulmoner peteşial kanamalardır (11, 13). Biz de bu çalışmada farelerde adrenalini enjeksiyonunun akciğerlerde kanamalara neden olup olmadığını ve bu kanamaların kortikosteroidlerle ne derece önlenebildiğini araştırarak, SIDS'da artmış sempatoadrenal sistem aktivitesi ile ilgili hipoteze açıklık getirmeye çalıştık.

## MATERYEL VE METOT

Bu çalışmada Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Deney Hayvanları Yetiştirme Laboratuvarı'nda sağlanan, ağırlıkları 20-30 gr. arasında değişen bir aylık otuz erkek fare kullanıldı. Birinci grup kontrol olarak ayrıldı ve herhangi bir ilaç

Dergiye geldiği tarih: 29.1.1985

(\*) Pediatri Uzmanı, S.S.K. Ulus Hastanesi ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Ankara.

(\*\*) Pediatri Profesörü ve Patolog, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Ankara.

(\*\*\*) Pediatri Uzmanı, Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı Ahmet Örs Hastanesi, Ankara.

(\*\*\*\*) Veteriner Mikrobiyolog, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara.

(\*\*\*\*\*) Veteriner Jinekolog, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara.

verilmedi. İkinci gruptaki farelere 0.03 mg/kg'lık tek dozda adrenalın subkütan olarak enjekte edildi. Üçüncü gruptaki farelere de aynı şekilde ve dozda adrenalın yapılmadan 30 dakika önce intraperitoneal olarak 0.5 mg/kg deksametazon enjekte edildi.

Bütün hayvanlar adrenalın enjeksiyonundan 15 dakika sonra servikal dislokasyonla öldürülerek, göğüs kafesleri açıldı ve akciğerlerin yüzeyleindeki peteşiler sayıldı. Akciğerlerden alınan örnekler hemotoksilen-eosin'le boyanarak ışık mikroskopisinde incelendi. Histolojik olarak akciğerlerde saptanan kanamalar şu şekilde derecelendirildi: kanama yoksa 0, birkaç küçük kanama odağı varsa 1, bir veya iki alveol çapı büyüklüğünde kanamalar varsa 2, yaygın (dissemine) kanama odakları varsa 3, yaygın ve geniş (difüz ve masif) kanamalı alanları varsa 4 puan verildi.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Student's t testi ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmanın sonuçları Tablo I'de özetlenmiştir. Buna göre farelerde 0.03 mg/kg'lık adrenalın enjeksiyonu önemli derecede akciğer kanamalarına neden olurken, deksametazon enjeksiyonu bu kanamaların sayı ve derecesini belirgin derecede azaltmaktadır.

Tablo I: Farelerde adrenaline bağlı pulmoner peteşiler

Grup	Pulmoner peteşi sayısı (bir farede)	Histolojik olarak akciğer kanamalarının derecelendirme puanı (bir farede)
Kontrol (n: 10)	1.6 $\pm$ 0.9(*)	0.9 $\pm$ 0.4(*)
Adrenalin (n: 10)	18.7 $\pm$ 6.3	2.9 $\pm$ 0.3
Adrenalin ve deksametazon (n: 10)	5.7 $\pm$ 2.6 p<0.05	1.4 $\pm$ 0.3 p<0.05

(\*) Bir fare başına düşen ortalama değerler

## TARTIŞMA

Akciğerlerdeki pulmoner damarlar sempatik efferentlerle inerve edilmektedir (5) ve genel olarak sempatik sinirlerin stimülasyonu pulmoner vasküler direnci arttırmaktadır (4). Yapılan çalışmalarda sempatik sinir stimülasyonunun prekapiller vasokonstriksiyon yaparak pulmoner vasküler direnci arttırdığı gösterilmiştir (9).

Noradrenalin ve adrenalın sistemik arteriyel, sol atrial ve pulmoner arteriyel basınçları hızla yükseltir (3, 10). Pulmoner arteriyel ve sol atrial tansiyondaki hızlı ve önemli derecedeki artış, akciğerlerdeki küçük damarların endotellerinde zedelenmeye neden olarak kanamalara yol açabilmektedir (3, 21). Her iki katekolamin de (noradrenalin ve adrenalın) pulmoner arteriyel basıncı ve pulmoner vasküler direnci aşağı yukarı aynı derecede artırır da pulmoner damarlar üzerindeki etki

yerleri farklıdır. Adrenalin prekapiller vasokonstriksiyona neden olurken, noradrenalin postkapiller vasokonstriksiyon yapmaktadır (16).

Bu çalışmada farelere subkütan olarak 0.03 mg/kg dozunda adrenalin enjeksiyonunun akciğerlerde peteşial kanamalara neden olduğu gösterilmiştir. Benzer bulgulara sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada intravenöz olarak adrenalin verildikten sonra da rastlanmıştır (12). Aynı çalışmada alfa adrenerjik ve dopaminerjik blokörlerin bu kanamaları önemli derecede azaltırken, beta adrenerjiklerin etkili olmadıkları da gösterilmiştir.

SIDS nedeniyle ölen çocukların nekropsilerinde en sık rastlanan bulguların birisi de plevral peteşial kanamalardır (5, 11). Beckwith buna dayanarak SIDS'da otonomik sinir sistemindeki "agonal deşarjların" ölüme neden olduğunu ileri sürmüştür (1). Haddad ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarda SIDS'da sempato-adrenal sistemin aktivitesinin artmış olduğunu bu, çocuklardaki dolaşım-solunum sistemi bulgularını inceleyerek dolaylı olarak göstermeye çalışmışlardır (6, 7, 8, 14). Ancak SIDS'dan ölen çocukların adrenal medullularının hipertrofik ve/veya hiperplazik olduğu kesin olarak gösterilememiştir (16, 17, 18).

Yüksek dozda kortikosteroid enjeksiyonu, katekolaminlerin akciğerler üzerindeki etkilerinden bazıları önleyebilmektedir. Kortikosteroidlerin bu etkilerinin total periferal direnci ve pulmoner vasküler direnci azaltarak, pulmoner mikrovasküler geçirgenliği (permeabilite) azaltarak, hücresel ve lizozomal zarları stabilize ederek olduğu sanılmaktadır (19, 20). Bu çalışmada da deksametazonun adrenaline bağlı pulmoner peteşileri kısmen de olsa önlediği gösterilmiştir. Bu bulgu SIDS'da sempato-adrenal sistem anormalliği hipotezini destekler nitelikte görünmektedir. Çünkü daha önce yapılan başka bir çalışmada da SIDS'da beyin-omurilik sıvısındaki kortisol düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (22).

## KAYNAKLAR

- 1- Beckwith, J.B.: The sudden infant death syndrome. *Curr Prob Pediatr* 3:1, (1973).
- 2- Bready, J.P., Chir, B, and Gould, J.B.: Sudden infant death syndrome. The Physicians dilemma. *Adv Pediatr* 30:635 (1984).
- 3- Cheng, C.P.K.: Haemodynamic changes in adrenaline-induced acute massive lung oedema. *Cardiovasc Res* 9:105 (1975).
- 4- Downing, S.E. and Lee, J.C.: Nervous control of the pulmonary circulation *Ann Rev Physiol* 42:199 (1980).
- 5- Fillenz, M.: Innervation of pulmonary and bronchial blood vessels of the dog. *J Anat* 106:449 (1970).
- 6- Haddad, G.G., Crongrad, E., Epstein, R.A., Epstein, M.A.F., Law, H.S., Katz, J.B., Mazza, N.M. and Mellins, R.B.: Effect of sleep state on the QT interval in normal infants. *Pediatr Res* 13:139 (1979).
- 7- Haddad, G.G., Epstein, M.A.F., Epstein R.A., Mazza N.M., Mellins, R.B. and Crongrad, E.: The QT interval in aborted sudden infant death syndrome infants. *Pediatr Res* 13:136 (1979).
- 8- Haddad, G.G., Leistner, H.L, Lai, T.L. and Mellins, R.B.: Ventilation and ventilatory pattern during sleep in aborted sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 15:879 (1981).
- 9- Hakim, T.S., Dawson, C.A. and Linehan, J.H.: Hemodynamic responses of dog lung lobe to lobar venous occlusion. *J Appl Physiol* 47:145 (1979).
- 10- Hurley, J.V.: Types of pulmonary microvascular injury. *Ann NY Acad Sci* 384:269 (1982).
- 11- Krous, H.F.: Microscopic distribution of intrathoracic petechiae in the sudden infant death syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108:77 (1984).
- 12- Krous, H.F., Catron, A.C. and Farber, J.P.: Norepinephrine-induced pulmonary petechiae in the rat. *Pediatr Pathol* 2:115 (1984).
- 13- Krous, H.F. and Jordan, J.: A necropsy study of the distribution of petechiae in non-sudden infant death syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108:75 (1984).
- 14- Leistner, H.L, Haddad, G., Epstein, R.A., Lai, T.L., Epstein, M.A.F. and Mellins, R.B.: Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome. *J. Pediatr* 97:51 (1980).
- 15- Merrit, A. and Valdes-Dapena, M.: SIDS research update. *Pediatr Annal* 13:193 (1984).
- 16- Minnear, F.L. and Malik, A.B.: Mechanisms of neurogenic pulmonary edema *Ann NY Acad Sci* 384:169 (1982).
- 17- Naeye, R.L.: Brain-stem and adrenal abnormalities in the sudden infant death syndrome. *Am J Clin Pathol* 66:526 (1976).

- 18- Patrick, J.R. and Patrick, S.T.: Adrenal chromaffin tissue in sudden infant death syndrome. *Lab Invest* 26:12P (1982).
- 19- Rinke, C.M.: High-dose corticosteroid therapy in the adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 251:1054 (1984).
- 20- Sibbald, W.J., Driedger, A.A. and Finley R.J.: High-dose corticosteroids in the treatment of pulmonary microvascular injury, *Ann NY Acad Sci* 384:496 (1982).
- 21- Theodore, J. and Robin, E.D.: Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Respir Dis* 113: 405 (1976).
- 22- Vawter, G.: Cerebrospinal fluid cortisol levels in the sudden infant death syndrome. Presented at Annual Meeting of New England Pediatric Pathology Club, Boston, MA, 1978 (Cited in: reference 15).

KAYNAKLAR

1- Berkwitz J.B.: The sudden infant death syndrome. *Curr Trop Pediatr* 21 (1975).

2- Haddy, J.P., Gribb, J.R. and Gault, J.R.: Sudden infant death syndrome. *Theobald's Diseases of Infants and Children* 30:625 (1984).

3- Chang, C.P.N.: Hemodynamic changes in anoxia-induced acute massive lung edema. *Circulation Res* 2:169 (1975).

4- Downing, S.E. and Lee, J.C.: Nervous control of the pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol* 42:199 (1980).

5- Fritsch, M.: Interaction of pulmonary and bronchial blood vessels of the dog. *J Anat* 108:419 (1970).

6- Haddad, G.G., Conrad, E., Epstein, R.A., Epstein, M.A.F., Law, H.K., Maza, N.M., Molline, R.R. and Maltbie, R.R.: Effect of sleep state on the QT interval in normal infants. *Pediatric Res* 12:139 (1978).

7- Haddad, G.G., Epstein, R.A., Epstein, M.A., Maza, N.M., Molline, R.R. and Conrad, E.: The QT interval in altered sudden infant death syndrome. *Pediatric Res* 12:138 (1978).

8- Haddad, G.G., Latham, H.I., Lee, T.L. and Maltbie, R.R.: Hypoxia and ventilatory pattern during sleep in altered sudden infant death syndrome. *Pediatric Res* 12:579 (1981).

9- Holm, T.S., Dawson, C.A. and Linton, J.H.: Hemodynamic response of the lung to inhaled carbon dioxide. *J Appl Physiol* 23:1033 (1967).

10- Haddy, J.P.: The distribution of pulmonary blood flow in the awake and sleeping human. *J Appl Physiol* 11:1006 (1972).

11- Kozak, H.T.: Microscopic distribution of pulmonary circulation in the awake and sleeping human. *J Appl Physiol* 11:1011 (1972).

12- Kozak, H.T. and Jordan, J.: A primary study of the distribution of pulmonary blood flow in the awake and sleeping human. *J Appl Physiol* 9:117 (1976).

13- Kozak, H.T. and Jordan, J.: A primary study of the distribution of pulmonary blood flow in the awake and sleeping human. *J Appl Physiol* 9:117 (1976).

14- Latham, H.I., Haddad, G.G., Lee, T.L., and Maltbie, R.R.: Sudden infant death syndrome. *JAMA* 245:1054 (1981).

15- Maltbie, R.R., Haddad, G.G., Lee, T.L., and Latham, H.I.: Sudden infant death syndrome. *JAMA* 245:1054 (1981).

16- Maltbie, R.R., Haddad, G.G., Lee, T.L., and Latham, H.I.: Sudden infant death syndrome. *JAMA* 245:1054 (1981).

17- Maltbie, R.R., Haddad, G.G., Lee, T.L., and Latham, H.I.: Sudden infant death syndrome. *JAMA* 245:1054 (1981).

18- Maltbie, R.R., Haddad, G.G., Lee, T.L., and Latham, H.I.: Sudden infant death syndrome. *JAMA* 245:1054 (1981).