

YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMASI ÜZERİNDE DENEYSEL ÇALIŞMALAR

III. JENERALİZE SHWARTZMAN REAKSIYONUNU TEŞEKKÜLÜNDE KORTİKOSTEROİDLERİN ROLÜ*

Dr. Gülten TANYERİ**

Ö Z E T

Dört gün süre ile günde 25 mg. kortizon asetat zerk edilen 10 tavşana jeneralize Shwartzman reaksiyonu husule getiren en uygun Salmonella endodoksininin bir defa zerkinden sonra hamile oldukları tesbit edilen 2 tavşan dışında jeneralize Shwartzman reaksiyonu husule gelmedi. Fakat 24 saat ara ile iki kere çok düşük doz endotoksin zerkinden sonra % 80 nisbetinde jeneralize Shwartzman reaksiyonu teşekkül ettiği tesbit edildi. Deneysel çalışmanın verilerine dayanarak klinikte yaygın damarıçi pıhtılaşmasının görülebileceği hallerde kortikosteroidlerin çok daha dikkatle kullanılmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

Gram negatif bakteri endotoksinlerinin akut ve kronik etkilerinin adrenal korteks ekstreleri kullanılarak önlenebileceği hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (1-3). Bununla beraber biz klinikte tedaviye prednizolon ekledi-

ğimiz iki enfeksiyöz hepatitli hastada ve açık kalp ameliyatından önce hidrokortizon başlanan bir hastada ameliyat sonrasında yaygın damar içi pıhtılaşmasının ortaya çıktığını tesbit ettik (4). Eğer bu gözlemimiz bir rastlantı

(*) Çocuk Hematolojisi ve İmmunolojisi Kongresi, 16-21 Temmuz 1973 İstanbul'da bildirilmiştir. Çalışma Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Labratuarlarından faydalanılarak yapılmıştır.

(**) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Doçenti.

değilse kortikosteroidlerin hangi yolla yaygın damar içi pıhtılaşmasını husule getirdiklerinin araştırılması yerinde olurdu.

Her ne kadar Robert ve God meningokok ve serratia marcescens (Bacillus prodigiosus) endotoksini kullanarak kortizon alan tavşanlarda tek doz endotoksin ile jeneralize Shwartzman reaksiyonu husule getirebilmişlerse de (5, 6) daha sonra yapılan çalışmalarla kortizon alan tavşanlarda tek doz E. coli endotoksini zerki ile jeneralize Shwartzman reaksiyonunun husule getirilemediği ileri sürülmüştür (7). Görüldüğü gibi konu yeteri kadar aydınlanmış değildir. Biz bu şartlar altında klinikte kortizon ile daha fazla denemeye girişmemeyi, bu amaçla hayvanlar üzerinde denemeler yaparak konunun aydınlatılmasını ve elde edilecek sonuçlara göre de gerekirse klinik uygulamaya bir yön verilmesini kararlaştırdık.

MATERYAL

Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Çiftliğinde yetiştirilmiş her iki cinsiyetten ağırlıkları 1,5-2 kg. arasındaki 55 sağlam ve sıhhatli ada tavşanı üzerinde çalışıldı.

Endotoksin olarak Lister Institute Preventive Medicine'den temin edilen liyofilize Salmonella Typhi TY2 Felix suşundan elde

edilmiş Salmonella endotoksini (8), serum fizyolojik ile 1/8 ve 1/32 oranında sulandırılarak kullanıldı. Kortikosteroid olarak 1 ml. de 25 mg. kortizon asetat (17-hidroksi 11-dehidro kortikosteron esatat) ihtiva eden preparat*, kan kültürü vasatı olarak özel şekilde hazırlanmış sıvı besi yerleri** kullanıldı.

METOD

Salmonella endotoksini tavşanlara kulak dış marjinal veni yoluyla zerkedildi.

DeneySEL çalışmalar iki ayrı grup tavşan üzerinde yapıldı. Birinci grupta 10 tavşana 4 gün süre ile günde 25 mg. intramuskular kortizon asetat verildi. Dördüncü gün kulak dış veninden 1/8 dilüsyonda 2 ml. Salmonella endotoksini enjekte edildi. Böylece kortizon alan tavşanlarda jeneralize Shwartzman reaksiyonu yapan yeterli Salmonella endotoksininden tek doz vermekle jeneralize Shwartzman reaksiyonu meydana getirilip getirilemeyeceği araştırıldı.

İkinci grupta 10 tavşana yine intramuskular yolla 4 gün süre ile günde 25 mg. kortizon asetat enjekte edildi. Üçüncü ve dördüncü günlerde (24 saat ara ile) iki defa 1/32 dilüsyondan 2 ml. Salmonella endotoksini verildi. Kullanılan bu endotoksin dozu tavşanlarda jeneralize Shwartzman reaksi-

(*) Cortisone Roussel, Roussel Labratuvarları, Paris, Fransa.

(**) B-D Vacutainer Culture Bottle B.H.Y., Becton, Dickinson and Company, Rutherford, N.J. Amerika.

yonu meydana getiren en uygun dozun 1/4 ü kadardır (8). Çalışmanın bu bölümünde tavşanlarda yukarıda adı geçen düşük doz Salmonella endotoksini ile jeneralize Shwartzman reaksiyonu meydana getirilip getirilemeyeceği diğer bir deyimle kortizonun jeneralize Shwartzman reaksiyonunun teşekkülünü kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı gösterilmeğe çalışıldı.

Kortizon alan tavşanlarda jeneralize Shwartzman reaksiyonu görülürse bunun ortaya çıkışında sepsisin bir etkisi olup olmadığını araştırmak amacı ile birinci endotoksinin sonra fakat ikinci endotoksinin önce tavşanların dış jugular veninden, başarılı olunamazsa kalbinden steril şartlarda 4-5 ml. kadar kan alındı ve kan kültürü besiyerine ekildi. Bir hafta süre ile üreme olup olmadığı takip edildi.

Deney sırasında ölen tavşanlar ile birinci grupta birinci endotoksinin zerkinden, ikinci grupta endotoksinin zerkinden 24 saat sonra sağ kalanlar boyun bölgesinden kesilerek öldürüldüler. Her iki gruptaki toplam 20 tavşana otopsi yapıldı. Makroskopik olarak böbrekler bilateral kortikal nekroz yönünden; akciğer, kalp, karaciğer, dalak, timus, pankreas ve mide-barsak kanalı kanamalar yönünden, mikroskopik olarak da glomeruller, karaciğer, akciğerler, pankreas kanama ve nekroz yönünden; arter ven ve kapilleri ise fibrin trombusları gibi jenerali-

ze Shwartzman reaksiyonu bulguları yönünden araştırıldı, 4, 8-11).

BULGULAR

Birinci grupta 4 gün süre ile günde 25 mg. intramuskular kortizon asetat ve dördüncü gün 2 ml. (1/8 dilüsyon) Salmonella endotoksini enjekte edilen 10 tavşan arasında ölen olmadı. Endotoksinin enjeksiyonundan 24 saat sonra boyun bölgesinden kesilerek öldürülen tavşanların yapılan otopsielerinde ilk gruptaki 10 tavşandan yalnız ikisinde jeneralize Shwartzman reaksiyonu bulgularına rastlandı (Tablo 1). Jeneralize Shwartzman reaksiyonu tesbit edilen her iki tavşan da dişi ve hamile idiler (Resim 1).

İkinci grupta 4 gün süre ile intramuskular 25 mg. kortizon asetat ve 3 ncü, 4 üncü günlerde 2 şer ml. 1/32 dilüsyonda Salmonella endotoksini enjekte edilen 10 tavşandan 6 sı, ikinci endotoksinin 6-12 saat sonra, bitkinlik belirtileri göstererek öldü. Bunlardan 6 sında jeneralize Shwartzman reaksiyonu bulgularına rastlandı. Geri kalan 4 tavşan ikinci endotoksinin 24 saat sonra öldürüldü ve otopside 2 sinde jeneralize Shwartzman reaksiyonu bulguları tesbit edildi, böylece bu gruptaki 10 tavşandan 8 inde jeneralize Shwartzman reaksiyonu bulgularına rastlandı.

TABLO 1.

Kortizon Alan Tavşanlarda Tek veya Çift Doz Salmonella Endotoksininden Sonra Jeneralize Shwartzman Reaksiyonu

Tavşan Sayısı	Birinci Endotoksin	İkinci Endotoksin	Ölen Tavşan Sayısı	Jeneralize Shwartzman Reaksiyonu
10	1/8 Dil. 2 ml.	—	—	2
10	1/32 Dil. 2 ml.	2 ml.	6	8

TARTIŞMA

Araştırmanın ilk bölümünde kortizon alan tavşanlarda tek doz Salmonella endotoksini ile jeneralize Shwartzman reaksiyonu elde etmenin mümkün olup olmadığını tesbite çalıştık. Bu amaçla kullandığımız 10 tavşandan 2 sinde (% 20) olumlu sonuç aldık. Fakat bu her iki tavşan da dişi ve hamile idiler. Hamileliğin jeneralize Shwartzman reaksiyonunda birinci endotoksin yerine geçtiği ve hamile hayvanlarda tek doz endotoksin ile jeneralize Shwartzman reaksiyonu meydana getirebileceği daha evvelden gösterilmiş olduğundan (12, 13), bu iki tavşandaki jeneralize Shwartzman reaksiyonunu hamileliğe bağladık. Böylece kortizon alan tavşanlarda Salmonella endotoksini kullanılarak tek doz endotoksin ile jeneralize Shwartzman reaksiyonu husule getirilemeyeceğini tespit ettik. (Tablo: 1).

Acaba kortizon başka bir yolla mı yaygın damar içi pıhtılaşmasının ortaya çıkışını kolaylaş-

tırmaktır? Örneğin kortizon alan tavşanlarda jeneralize Shwartzman reaksiyonu husule getiren en uygun dozdan daha düşük bir dozla jeneralize Shwartzman reaksiyonunu ortaya çıkarmak mümkün müdür?

Tavşanlar üzerinde deneysel çalışmanın ikinci bölümünde kortizon alan 10 tavşana 24 saat ara ile iki kez düşük doz (1/32 dilüsyonda 2 ml.) Salmonella endotoksini verdik. Daha evvel kortizon almayan tavşanlara yalnız başına verildiğinde % 20 oranında jeneralize Shwartzman reaksiyonu meydana getiren bu düşük doz (8) Salmonella endotoksini ile kortizon alan tavşanlarda jeneralize Shwartzman reaksiyonunun % 80 e yükseldiğini gördük (Tablo: 1).

Yaptığımız deneyler kortizon alan tavşanlarda daha düşük doz endotoksin ile jeneralize Shwartzman reaksiyonunun husule getirebileceğini başka bir deyimle kortizonun jeneralize Shwartzman reaksiyonunun ortaya çıkışını kolaylaştırdığını göstermektedir.

Kortizonun sistemik bakteriyel bir enfeksiyona yol açarak yaygın damar içi pıhtılaşması yapabileceği akla gelebilir. Fakat biz çalışmalarımızda bütün tavşanlarda endotoksin verilmesinden sonra kan kültürü yaptık ve hiçbirinde üreme olmadığını tespit ettik. Böylece ortaya çıkan jeneralize Shwartzman reaksiyonunun herhangi bir enfeksiyonla ilişkili olmadığını gösterdik. Kaldığı kortizon etkisiyle ortaya çıkabilecek herhangi bir enfeksiyonda bu kadar yüksek bir oranda yaygın damar içi pıhtılaşması beklenemez. Elimizde henüz kandaki endotoksin miktarını kesinlikle ölçen bir metod mevcut olmadığından daha evvel kortizon alan tavşanlarda endotoksin tutma yeteneğinin azaldığı veya endotoksinin kanda daha uzun süre kaldığı akla gelebilir (6). Kortizon etkisi ile jeneralize Shwartzman reaksiyonunun kolaylıkla ortaya çıkması her ne kadar kullanılan hayvan tipi ve endotoksin cinsi ile ilgili olabilirse de tavşanlar üzerinde salmonella endotoksinleri ile yaptığımız çalışmanın verilerine dayanarak klinikte yaygın damar içi pıhtılaşmasının görülebileceği hallerde kortikosteroidlerin çok daha dikkatle kullanılmasının uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Hartman, F. A., Scott, W.J. M.: The protection of adrenalectomized animals against bacterial intoxication by

extract of adrenal cortex. J. Exper. Md. 55: 63, 1932.

2. Ettelson, L.N.: The inability of desoxycorticosterone acetate to protect the adrenalectomized rat against typhoid vaccine. Endocrinology 21: 340, 1940.
3. Lewis, L.A., Page, I.H.: Method of assaying steroids and adrenal extracts for protective action against toxic material (typhoid vaccine). J. Lab. and Clin. Med., 31: 1325, 1946.
4. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması Üzerinde Bir Araştırma, Atatürk Üniversitesi Yayınları No. 295, Sevinç Matbaası, Ankara 1973.
5. Thomas, L., Good, R. A.: Studies on the generalized Shwartzman reaction. I. General observations concerning the phenomenon, J. Exp. Med., 96: 605, 1952.
6. Thomas, L., Good, R. A.: The effect of cortisone on the Shwartzman reaction. The production of lesions resembling the dermal and generalized Shwartzman reactions by a single injection of bacterial toxin in cortisone-treated rabbits, J. Exp. Med. 95: 409, 1952.
7. Corrigan, J. J., Abildgaard, C. F., Seeler, R. A., and Schulman, I.: Quantitative aspects of blood coagulation in the generalized Shwartzman reac-

- tion. II. Effect of cortisone
Pediat. Res. 1: 214-243.
8. Tanyeri, G.: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması Üzerinde Deneysel Çalışmalar: I. Shwartzman Reaksiyonlu ve Salmonella Endotoksininin Hazırlanması. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni.
 9. Shwartzman, G.: Phenomenon of local tissue reactivity and its immunological pathological and clinical significance. New York, 1937, Hoeber.
 10. McKay, D. G.: Disseminated intravascular conglutination: an intermediary mechanism of disease, Hoelber Medical Division, Harper and Row Publishers Inc, Newyork, 1965, pp. 214-243.
 11. Tanyeri, G., Tanyeri, K.: Yaygın damarıçi Pıhtılaşması-
da Kortikosteroidlerin rolü üzerine deneysel bir çalışma. Çocuk Hematolojisi ve İmmunolojisi (16-21 Temmuz 1973, İstanbul) Kitabı, Say. 385-389.
 12. McKay, D. G., Merrill, S. J., Weiner, A. E., Hertig, A. T., Reid, D. E.: The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other acute fatal complications of pregnancy, and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomenon, Am. J. Obstet. Gynec., 66: 507, 1953.
 13. Wong, T-C.: Study on the generalized Shwartzman reaction in pregnant rats induced by bacterial endotoxin., Am. J. Obstet. Gynec., 84: 786, 1962.

SUMMARY

EXPERIMENTAL STUDIES ON DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION:

III. THE EFFECT OF CORTICOSTEROIDS ON THE GENERALIZED SCHWARTZMAN REACTION

Ten rabbits were pre-treated with cortisone acetate 25 mg. intravenously for four days and given a single dose of Salmonella endotoxin (2 ml. 1/8 dilution) on the fourth day. Cortical necrosis was not found in any of the ani-

mals except the two which were pregnant.

In the second part of the study ten rabbits prepared with cortisone were given two injections of 1/4 of the optimal amount

of Salmonella endotoxin (2 ml. 1/32 dilution) with an interval of 24 hours. Eight of them (%80) developed the generalized Shwartzman relation.

It is concluded that despite

of the response to endotoxin may depend on the animal strain, corticosteroids must be used carefully in patients because of their possible accelerating effect in the production of the generalized Shwartzman reaction.