



## Akciğer Fibrozisi Oluşturulmuş Ratlarda Elektrolit Düzeylerinin Araştırılması

Sevim ÇİFTÇİ-YEGİN<sup>1</sup>, Fatmagül YUR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Giresun Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Giresun TR- TÜRKİYE

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Muğla TR- TÜRKİYE

Geliş Tarihi / Received	Kabul Tarihi / Accepted	Yayın Tarihi / Published
21.02.2017	28.05.2017	28.07.2017

**Özet:** Bu çalışmada bleomisin (BLM) ile oluşturulmuş akciğer fibrozisinde elektrolit düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, 180-200 gr canlı ağırlığa sahip 15 adet Wistar cinsi albino ırkı erkek rat kullanıldı. Kontrol grubu (K), 1 hafta BLM uygulanan grup (BLM 1. Hft), 2 hafta BLM uygulanan grup (BLM 2. Hft) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Akciğer fibrozisinin oluşturulması için Bleomisin hidroklorid kullanıldı. BLM 10 ml distile suda çözölerek 7,5 mg/kg/canlı ağırlık oranında intratrakeal olarak tek doz şeklinde yapıldı. Elektrolit düzeyleri [Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>(7.4), Cl<sup>-</sup>, Anyon Gap] Yüzüncü Yıl üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında IL 1610 Kan Gaz Analizörü ile bakıldı. Na<sup>+</sup> ve Anyon Gap düzeyleri kontrole göre 1. grupta azalma göstermesine rağmen 2. grupta yükselmiştir. K<sup>+</sup> düzeyinde kontrol grubuna göre diğer gruplarda bir yükselme olmuştur. Ca<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>(7.4), Cl<sup>-</sup> düzeylerinde ise kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı bir düşüş görülmüştür (p<0.05).

**Anahtar Sözcükler:** Deneysel akciğer fibrozisi, elektrolitler, laktat.

### Research of Electrolite Levels on Pulmonary Fibrosis Created Rats

**Abstract:** The aim of this study was to analyse the electrolyte levels in bleomycin induced pulmonary the electrolyte levels on bleomicin induced pulmonary fibrosis. At 180-200 gr alive weight 15 Wistar albino male rats were used. Three group created, control group, 1 week BLM induced group and 2 weeks BLM induced group. The BLM was solved in 10 ml distilled water and single dose was injected to rats as 7,5mg/kg/alive body weighth intratracheally. the Electrolite levels (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> (7.4), Cl<sup>-</sup>, An Gap) were examined with Blood Gas Analyser. Na<sup>+</sup> and AnGap levels were decreased in 1. group, but increased in 2. group compared with control group. The levels of K<sup>+</sup> were significantly rised while the Ca<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>(7.4) and Cl<sup>-</sup> levels of rats were decreased according to control group (P<0,05). As a result of this research significant changes were determined at levels of minerals in bleomicin induced pulmonary fibrosis. At pulmonary fibrosis, one of the diseases which leads to diffusion defect, hypoxemia occurs due to lack of time for oxygen transport. In this case minerals (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) which have a role in regulation of osmotic pressure at plasma shifts into the cell or shifts out of the cell.

**Keywords:** Electrolyte, experimental lung fibrosis, lactate.

Sorumlu yazar: Sevim ÇİFTÇİ-YEĞİN

Adres: Giresun Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Giresun TÜRKİYE

e-mail: [sevimbio@gmail.com](mailto:sevimbio@gmail.com), [sevim.cyegin@giresun.edu.tr](mailto:sevim.cyegin@giresun.edu.tr)

## 1. GİRİŞ

Bu çalışma bleomisin (BLM) ile oluşturulmuş akciğer fibrozisinde elektrolit düzeylerinin incelenmek amacıyla planlanmıştır. Bleomisin bilindiği gibi antineoplastik bir ajan olup, inflamasyona ve fibrotik reaksiyona neden olur. Bu özelliği ile potansiyel antifibrotik ajanların etkilerini değerlendirmek için deneysel pulmoner fibrozis oluşturmak amacıyla sık kullanılan bir ajandır (1). Bleomisin'in yaptığı akciğer hasarı ve fibrozisde koagülasyon sisteminin aktivasyonunun önemli rol oynadığı bilinmektedir (2). Bleomisin akc fibrozis Bleomisin, akciğerde birikimi sonucunda interstisyel fibroze neden olan sitotoksik bir antibiyotiktir (3). Tedavi amacıyla BLM uygulandığında en çok deri ve akciğer konsantre olduğu gözlenmiş, dolayısıyla ilacın yan etkisi de en sık bu organlarda görülmektedir. İlaç kullanımı esnasında akciğerde kollojen yıkımı azalırken yapımı büyük oranda artmakta ve sonuç olarak bazı vakalarda pulmoner fibrozis (PF) gelişmektedir (4). Hücrelerdeki Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> dengesi aktif Na-K pompasına ve plazma yüzeyinin bu iyonlara karşı geçirgenliğine bağlıdır (5).

Akciğer fibrozisi, akciğerin süngerimsi dokusunun kalınlaşması, sertleşmesi ve hastalıklı alanların yara izini andıran bir görünüm kazanması durumuna verilen addır. "Fibroz" sözcüğü, bu yara iyileşmesi ile gelişen sert dokuyu tanımlamakta kullanılan tıbbi bir terimdir. İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), çoğu interstisyel pnömoniye göre daha kötü bir prognoza sahiptir (6). Etkin bir tedavisi yoktur ve tanı konulduktan sonra ortalama yaşam

süresi 2 yıldır. İPF tedavisinde kullanılan kortikosteroid ve immunsupresif ajanların yaşam kalitesi ve sağ kalım üzerinde olumlu etkileri gösterilememiştir (7). Hastalığın tıbbi tedavisinin olmaması, akciğer transplantasyonunun çok kısıtlı hasta grubuna uygulanabilmesi, yaşam süresindeki kısıtlılık nedeniyle yeni tedavi yöntemi arayışları sürmektedir (8).

Elektrolitler vücut sıvılarında çözülmüş olarak bulunan yüklü taneciklerdir. Ozmotik basıncın düzenlenmesinde rol oynarlar. Suyun vücut sıvı bölüklerine dağılımında etkili olurlar. Anyon Gap kanda elektrik yüklü partiküller için bakılan bir parametredir. Bu parametre asit-baz problemlerini teşhis etmede yardımcıdır. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dışındaki iyonların miktarlarındaki değişiklikleri bulmak için kullanılır (9).

Bu çalışmayla bleomisin (BLM) ile oluşturulmuş akciğer fibrozisinde elektrolit düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. MATERYAL ve METOD

Çalışmada, 180-200 gr canlı ağırlığa sahip 15 adet Wistar cinsi albino ırkı erkek rat kullanıldı. Kontrol grubu (K), 1 hafta BLM uygulanan grup (BLM 1. Hft), 2 hafta BLM uygulanan grup (BLM 2. Hft) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Akciğer fibrozisinin oluşturulması için Bleomisin hidroklorid kullanıldı. BLM 10 ml distile suda çözülerek 7,5 mg/kg/canlı ağırlık oranında intratrakeal olarak tek doz şeklinde yapıldı (10). Çalışma YYÜ Veteriner Fakültesi Etik Kurul onayı (2005/015) ile yapılmıştır.

Çalışmadan elde edilen serum örneklerinde elektrolit düzeylerine [Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>(7.4), Cl<sup>-</sup>, Anyon Gap] Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda IL 1610 Kan Gaz Analizörü ile bakıldı.

#### İstatistiksel Analiz

Deneme grubu verileri ile kontrol grubu verileri karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 11.00 paket programı ile yapıldı. Gruplar arası farkın önemi varyans analizi ile kontrol edildi, çoklu karşılaştırma için Duncan testi kullanıldı. Deneme ve kontrol verilerine ait değerler

standart ± standart hata olarak tablolar halinde gösterildi.

#### 3. BULGULAR

Na<sup>+</sup> ve Anyon Gap düzeyleri kontrole göre 1. grupta azalma göstermesine rağmen 2. grupta yükselmiştir. K<sup>+</sup> düzeyinde kontrol grubuna göre diğer gruplarda bir yükselme olmuştur. Ca<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> (7.4), Cl<sup>-</sup> düzeylerinde ise kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı bir düşüş görülmüştür (p<0,05). Laktat düzeyi ise kontrol grubuna göre düzenli bir artış sergilemiştir.

**Tablo 1:** Kontrol, BLM 1. Hft. ve BLM 2. Hft. Gruplarında Elektrolit Düzeyleri

**Table 1.** Electrolyte Levels of Control, BLM 1. Hft. and BLM 2nd Hft. Groups

	GRUPLAR				
	n	Kontrol Grubu X±SEM	BLM 1. Hft. X±SEM	BLM 2. Hft. X±SEM	P
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	7	145.33±0.69	140.79±0.76	143.43±0.76	P<0.05
K <sup>+</sup> (mmol/L)	7	3.80±0.17	4.35±0.16	4.34±0.25	P<0.05
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	7	0.66±0.10	0.48±0.04	0.37±0.02	P<0.05
Ca <sup>++</sup> 7,4 (mmol/L)	7	0.66±0.09	0.47±0.04	0.35±0.02	P<0.05
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	7	94.71±1.67	87.57±1.04	86.14±1.12	P<0.05
AnGap (mmol/L)	7	27.90±1.36	26.54±0.10	32.31±0.84	P<0.05
Laktat	7	4.10±0.41	5.87±0.15	7.89±0.06	P<0.05

#### 4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bleomisin, akciğerde birikimi sonucunda interstisyel fibrozise neden olan sitotoksik bir antibiyotiktir (3). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, bleomisine bağlı gelişen akciğer fibrozisinin patogeneğinde, ilacın doğrudan toksik etkisine bağlı olarak açığa çıkan reaktif oksijen metabolitlerinin yanı sıra ortama geç eden lenfosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil ve epitel hücrelerinden salınan sitokinlerin de rol oynadığı gösterilmiştir (11).

Akciğerlerle CO<sub>2</sub> atılmasını azaltan çeşitli patolojik durumlarda pCO<sub>2</sub>'in artması veya fazla miktarda CO<sub>2</sub> inspirasyonundan dolayı karbonik asit miktarının artması sonucu solunum asidozu gelişir. Solunum organlarını

etkileyen durumlardan pulmoner fibrozis solunum asidozunun oluşumuna neden olan etkenlerden biridir. Plazma total CO<sub>2</sub> miktarı artar, HCO<sub>3</sub> de telafi için bir miktar artar fakat CO<sub>2</sub> deki artışı karşılayacak kadar olmadığından asidoz gelişir. HCO<sub>3</sub>/CO<sub>2</sub> oranı azaldığından pH düşer (12). Arter kan gazı ölçümleri; solunum sistemi fonksiyon bozukluklarının tanınmasında ve solunum yetmezliğinin patofizyolojisi ile ilgili mekanizmanın anlaşılmasında, kompensasyon derecesinin belirlenmesinde, asit-baz durumunun tanımlanması ve izlenmesinde en güvenilir yöntemdir. Akciğerlerin, ventilasyonda az bir değişiklikte CO<sub>2</sub> eliminasyonunda farklılıklar oluşturabilme yeteneği, vücudun asit-baz

dengecinde önemli rol oynar. Vücutta asit ve baz dengesinin bozulması; metabolik asidoz, metabolik alkaloz, solunumsal asidoz, solunumsal alkalozu yol açar (13, 14, 15).

Bizim bulgularımızda da laktat düzeyinin yüksek olması metabolik asidoz belirtisinin bir göstergesidir. Bu bilgiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Tosun ve ark. (16), yaptıkları bir çalışmada, pO<sub>2</sub> miktarının kontrol grubuna göre deney guruplarında azaldığı ve pCO<sub>2</sub> miktarının arttığını tespit etmişlerdir. Bu hipoventilasyona genellikle akciğer hastalıkları neden olur. Difüzyon bozukluğuna neden olan hastalıklardan biri olan pulmoner fibrozisde de, oksijen için yeterli geçiş zamanı olmamasından dolayı hipoksemi meydana gelmektedir. Başka bir araştırmada, deneysel fibrozis oluşturulmuş ratlarda pO<sub>2</sub> miktarının azalması ve pCO<sub>2</sub> miktarının artması akciğer fibrozisinin bir göstergesi ve difüzyon bozukluğuna neden olmasıyla açıklanabilir (17).

Elektrolit düzeyleri ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Comba ve arkadaşları (18) yaptıkları bir çalışmada stresin elektrolit dengesi üzerine olan etkisine bakmışlar ve çalışmada Na, Cl ve K değerleri ise stres grubunda istatistiksel önemde ( $P \leq 0.05$ ) azaldığını gözlemlemişler.

Akciğerler normalde su buharı ya da hissedilmeyen şekilde günde yaklaşık 300-400 ml sıvı kaybeder. Ateşli hastalıklarda solunum hızı ya da derinliğinde artışla birlikte sıvı kaybı artar. Akciğerlerden sıvı kayıpları nem oranı ve oksijen konsantrasyonu gibi dış faktörlere bağlıdır. Stres durumunda elektrolit dengesinin değiştiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur. Yüksek çevre sıcaklığının oluşturduğu stres durumları hayvanlarda Ca, K, P ve Na konsantrasyonlarının azalmasına, Cl konsantrasyonlarının artmasına yol açar (19).

Fakat stresin alarm devresinde hipokloremi oluşur (20).

Özyurt ve ark., (10) yaptıkları bir çalışmada BLM ile deneysel fibrozis oluşturup akciğer dokusunda OH-prolin, MDA, NO antioksidan enzimleri, MDA ve MPO düzeylerini incelemişler, BLM li ratlarda OH-prolin düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını gözlemlemişler, yine BLM li grupta MPO artarken, SOD ve CAT aktivitesi azaldığını kaydetmişlerdir.

Çavuşoğlu ve ark. (21) yaptıkları bir çalışmada akciğer kanserli 20 hastada, plazmadaki iz elementlerini incelemişler. Beş hafta süresince radyoterapi alan akciğer kanserli hastaların kan plazmaları içerisindeki Na, Mg, Ca, Se, Rb ve Mo iz element seviyeleri oldukça azalmış, fakat Al, S, V, Fe, Cu, Ar, Cd, Co, Mn, Hg ve Pb seviyeleri ise artmıştır. Toksik elementlerin seviyelerinde radyasyon ile ilişkili bir artış, gerekli iz elementlerin seviyelerinde ise bir azalma gözlemlemişlerdir.

Sonuç olarak bleomisin verilerek akciğer fibrozisi oluşturulan bu çalışmada, mineral seviyelerinde önemli değişiklikler tespit edilmiştir. Difüzyon bozukluğuna neden olan hastalıklardan biri olan pulmoner fibrozisde, oksijen için yeterli geçiş zamanı olmamasından dolayı hipoksemi meydana gelmektedir. Plazmada HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> konsantrasyonu artınca Cl<sup>-</sup> kayması diye tanımlanan klor iyonunun eritrosit içine kaçması gözlenir. Plazmadaki ozmotik basıncın düzenlenmesinde rol oynayan minerallerde (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> gibi) bu durumda hücre içinden dışına kayması veya hücre dışından hücre içine kayması gözlenir. Aynı zamanda birçok enzimin aktivatörü olan mineraller pulmoner fibrozis sonucu meydana gelen hücre membranlarındaki bozukluklar

nedeniyle plazmadaki seviyeleri düşüş göstermektedir.

Yapılan başka bir çalışmada BLM ile akciğer fibrozisi oluşturulmuş, metabolik enzimler üzerine E vitamini ve erdosteinin etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada enzimlerin olumsuz yönde etkilendiği gözlenmiştir. Vitamin E ve erdositeinin enzimler üzerine koruyucu etki gösterdiği ortaya konulmuştur (22).

Sonuç olarak, sunulan çalışmada hücrelerin hasar almasından dolayı genel olarak değerlerin azaldığı gözlemlendi. Laktat değerindeki artışla asidozun oluştuğu kanaatine varıldı. Çalışmamızın da konu ile ilgili literatürün az olması sebebiyle diğer çalışmalara kaynak olacağı düşüncesindedir.

#### KAYNAKLAR

**1-Moeller A., Ask K., Warburton D., Gauldie J., Kolb M. (2008):** The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol*; 40:362-382,

**2-Taylor F.B.J., Chang A., Esmon C.T., D'Angelo A., Viganò-D'Angelo S., Blick KE. (1987):** Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of Escherichia coli infusion in the baboon. *J Clin Invest*; 79:918-925.

**3-Öner Eyüboğlu F., Aydın G., Özkardeş H. (2000):** Bleomisine bağlı alveolit ve akciğer fibrozisi gelişen bir olgunun bronkoalveoler lavaj hücre analizi. *Solunum*; 2:22-26.

**4-Zitnik R.J. (1995):** Drug-induced lung disease: cancer chemotherapy agents. *Journal of Respiratory Diseases*; 16:855-855.

**5-Clemens M.G., Chaudry I.H., Baue A.E. (1984).** Alterations in hepatic water and electrolyte balance in sepsis. *Arch Surg*; 199:44-48.

**6-American Thoracic Society/European Respiratory Society. (2002):** International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*; 165:277-304.

**7-Noth I., Martinez F.J. (2007):** Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*; 132:637-650.

**8-Maher T.M., Wells A.U., Laurent G.J. (2007):** Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J*; 30:835-839.

**9-Kraut J.A., Madias N.E. (2007):** Serum Anion Gap: Its Uses and Limitations in Clinical Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2:162-174.

**10-Özyurt H., Söğüt S., Kart L. (2004):** Unhibitory effect of caffeic acid phanethyester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clin Chim Acta*; 339:65-75.

**11-Tanoue L.T. (1998):** Pulmonary toxicity associated with chemotherapeutic agents. In: Edi: Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed., 1003-1016, McGrawhill, New York.

**12-Mehmetoğlu İ. (2013):** Klinik Biyokimya El Kitabı. ISBN:978-975-6266-37-3, 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, Konya.

**13-Şahin A. (1995):** Arteriyel kan gazları. "Solunum hastalıklarında temel yaklaşım". Ed., YL Barış. 76-86, Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları, Ankara.

**14-Yenel F. (1996):** Arteriyel Kan Gazları. "Akciğer Fonksiyon Testleri". 57-66, Dilek Matbaası, İstanbul.

**15-Ruppel G.L. (1998):** Manual of Pulmonary Function Testing. 7th ed., 133-158, St. Louis, Missouri.

**16-Tosun G.A., Tutluoğlu B. (2000):** Arter kan gazları ve asit baz dengesi. *Solunum*; 2:202-213.

**17-Yılmaz A.B., Yur F. (2010):** Ratlarda deneysel akciğer fibrozisinde nitrik oksit oksidasyon ürünleri ve kan gazları düzeylerinin araştırılması. *YYU Vet Fak Derg*; 21(3):135-139.

**18-Comba B., Çınar A., Comba A., Gencer Y.G. (2016):** Sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*; 63:229-233.

**19-Schneider P.L., Beede D.K., Wilcox C.J. (1998):** Nycterohemeral patterns of acid-base status, mineral concentrations and digestive function of lactating cows in natural or chamber heat stress environments. *J Anim Sci*; 66:112-125.

**20-Hill J.A. (1983):** Indicators of stress in poultry. *World's Poult Sci J*, 39, 24-32.

**21-Çavuşoğlu K., Çakır Arıca Ş., Kurtman C. (2008):** Radyoterapi gören akciğer kanseri hastaların plazma iz element düzeylerindeki değişimin belirlenmesi. *Fırat Üni Sağ Bil Tıp Derg*; 22(4):211-222.

**22-Söğüt S., Sorgun A., Yılmaz H.R., Iraz M., Özyurt H. (2004):** İntratrakeal bleomisin uygulanmış sıçan akciğer dokusunda metabolik enzim aktiviteleri üzerine E vitamini ve erdosteinin etkisi. *Tıp Araş Derg*; 2(3):13-18.