

İSOPROTERENOL'UN KALP ÜZERİNDEKİ TOKSİK ETKİLERİNE AİT EKSPERİMENTAL BİR ÇALIŞMA

(x) Dr. İsmail Kara

(xx) Dr. Hasan Gacar

(xxx) Dr. Fatma Göçer

ÖZET

İsoproterenol'un kalp üzerindeki farmakolojik ve toksikolojik yönlerini araştırmak gayesi ile iki grup halinde 74 adet kobay ve 26 adet tavşana 0.5-1 mg/kg. dozlarda S.C. olarak isoproterenol enjekte edildi. Deney hayvanlarının davranışları, yaşantıları tetkik edildi. Tavşanlar Nembutal ile, kobaylarda başlarına demir çubuk vurularak öldürüldü. Deney hayvanlarının otopsileri yapıldı, kalp alındı. Patolojik rutin tetkiklerden geçirildi. Bulgular yerli ve yabancı kaynaklarla mukayese edilerek benzerlik ve farklılıklar saptandı. Kontrol gurubu olarak 12 adet kobay ve 4 adet tavşan kullanıldı.

GİRİŞ

Katekolaminler, gerek eksperimental ve gerekse klinik kullanımları bakımından önemli yerleri olan ilaçlar grubunu teşkil etmektedirler.

Katekolaminlerden bir kaçının yüksek dozları ile yapılan eksperimental çalışmalarda iskemik miyokardial nekrozis meydana gelişinin gösterilmesi, klinikte iskemik kalp hastalıklarının gelişmesinin endojen katekolaminlerle ilgili olup olmadığının araştırılmasına neden olmuştur.

Klinikte ve araştırmalarda benzeri katekolaminler içinde bariz üstünlüklere sahip olan isoproterenol'un güçlü güvenilir etkileri yanında tedavide kullanılabilen ciddi toksik etkilerinin de olduğu saptanmıştır. Biz bu çalışmamızda isoproterenol'un tavşan ve kobay kalp dokuları üzerinde yapmış olduğu toksik etkileri, deney hayvanlarının fizyolojik fonksiyonları, davranışları üzerindeki etkilerini

(x) Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Dr. Asistanı

(xx) Aynı Fakülte Farmakoloji ve Tedavi Kürsüsü Başkanı Prof.Dr.

(xxx) Tıp Fak. Farm. ve Tedavi Kürsüsü Dr. Asistanı

tetik ederek yerli ve yabancı kaynaklarla karşılaştırarak değerlendirmeye çalıştık.

1940 yılında Konzet isimli araştırmacı ilk defa isoproterenol'u eksperimental ve klinik araştırmalarda kullanmıştır.

Diğer taraftan isoproterenol'un farmakolojik etkileri, deney hayvanlarında meydana getirdiği toksik ve yan etkileri bazı araştırmacıların yapmış olduğu çalışmalar ile saptanmıştır (2,3,4,8,13,14,15,16).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızı iki safhali olarak 30 adet Ankara Hıfzısıhha Enstitüsü orijinli, kendi Enstitümüzde yetiştirdiğimiz tavşanlar ile 86 adet kobay üzerinde yaptık. Kobaylar 250-400 tavşanlar ise 1500-2500 gram vücut ağırlığında, normal beslenme şartlarında beslenmiş, sıhhatli, bir yaşında her iki seksten deney hayvanlarıydı.

Çalışmamızın birinci kısmında, 44 adet kobay ve 30 adet tavşan kullanıldı. Dört kobay ve 4 tavşan kontrol gurubu olarak ayrılıp isoproterenol'un eritildiği tampon madde verildi. Kobaylardan 4 ve tavşanlardan 6 tanesine 2 gün üst üste (ALT GRUP: I), kobaylardan 8, tavşanlardan 6 tanesine 7 gün müddetle (ALT GRU:P: II), 12 adet kobay ve 7 tavşana 14 gün (ALT GRUP: III), diğer taraftan 16 adet kobay ve 7 adet tavşana (ALT GRUP: IV) da 49 gün müddetle 1 mg/kg isoproterenol steril şartlarda S.C. olarak enjekte edildi.

Çalışmamızın birinci kısmı Tablo: 1 de gösterilmiştir.

Çalışmamızın ikinci kısmında, 42 adet kobay kullanıldı. Sekiz tane kobay kontrol gurubu olarak ayrılıp sadece tampon madde verildi. Kobaylardan 10 tanesine 2 gün müddetle (ALT GRUP: I), 12 kobaya 14 gün (ALT GRUP: II), 12 adet kobay'a 77 gün (ALT GRUP: III) müddetle 0.5-mg/kg dozunda isoproterenol steril şartlarda S.C. enjekte edildi.

Çalışmamızın ikinci kısmı tablo: II de gösterilmiştir.

Deney hayvanlarına son enjeksiyondan 24 saat sonra, tavşanlar yüksek doz Nembutal, kobayların başına demir çubuk darbesi vurularak öldürüldü ve hemen otopsileri yapıldı. İç organlardan sadece kalp alındı. Rutin patolojik tetkikler yapıldı.

Çalışma süresince deney hayvanlarının davranışları, verilen gıdaları yemeleri, sularını içmeleri, dış tenbihlere verdikleri cevaplar gözlenerek kaydedildi.

Araştırmamızda kullandığımız saf substans halindeki isoproterenol K.K. LABORATOIRES INC. PLAINVILIEU N.Y. HOLYWOOD CALIF". dan Kürsümüze getirtilmiştir.

Tablo: I Birinci Grup Deneysel hayvanlarında verilen doz miktarı ve günleri:

Grup	Verilen Madde	Hayvan adedi		Verilen doz miktarı	Enjeksiyon bitiminden sonra öldürülen
Kontrol (Kobay)	Serum Fizyolojik	4		2.7.14.49 gün	4
Kontrol (Tavşan)	Serum Fizyolojik	4		—	4
Deney Tabi Tutulan	İSOPROTERE-NOL	40	Alt Grup: I (4)	1 mg/kg. S.C	40
			Alt Grup: II (8)		
			Alt Grup: III (12)		
			Alt Grup: IV (16)		
Deney Tabi Tutulan	İSOPROTERE-NOL	26	Alt Grup: I (6)	1 mg/kg. S.C	26
			Alt Grup: II (6)		
			Alt Grup: III (7)		
			Alt Grup: IV (7)		

Tablo: II İkinci Grup Deneysel Hayvanlarında verilen doz miktarı ve günleri:

Grup	Verilen madde	Hayvan adedi		Verilen doz Miktarı	Enjeksiyon bitiminden sonra öldürülen.
Kontrol (Kobay)	Serum Fizyolojik	8		2,14,77 gün	8
Deney Tabi Tutulan	İSOPROTERE-NOL	34	Alt Grup: I (10)	05. mg/kg. S.C	34
			Alt Grup: II (12)		
			Alt Grup: III (12)		

BULGULAR

1- *Deney Hayvanlarının Davranışları*: Birinci grup her iki seksten kobay ve tavşanlarda, ilaç verildikten 2.5 saat sonra huzursuzluk ve bazılarında kusma saptandı. Kusma ile birlikte bol salivasyon da gözlemlendi. Deney hayvanlarında 24 saat sonra bu salivasyonun kaybolduğu görüldü. Enjeksiyonun 14'ncü gününden sonra saldırganlık, bazılarında sessizlik, bir grup deney hayvanında da alert saptandı.

Deney hayvanlarında görülen saldırganlık, sessizlik gibi davranışları ile ilgili bulgular, birkaç deney hayvanında hafif olmakla beraber, bazılarında daha şiddetli idi.

İkinci grup deney hayvanlarında da davranışları ile ilgili bulguları aynen bulduk.

II- *Somatik Bulgular*: Deney hayvanlarının bir grubunda teneffüs etmede güçlük çektiği, konvülsiyonların olduğu, bazılarının da yem yemelerinde ve su içmelerinde herhangi bir değişikliğin olmadığı tesbit edildi.

III. *Mikroskopik Bulgular*: A. Çalışmamızın Birinci Kısımında: Deneye tabi tutulan birinci alt gruptaki 2 kobayda, perikartta mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu saptanmış, bu iltihap hücrelerinin az sayıda miyokart içine doğru gittiği tesbit edilmiştir. Bu iltihap hücrelerinin bir hayvanda da daha geniş sahalara yayıldığı görülmüştür. Bu grubun tavşanlarında farklı bir bulguya rastlanmadı.

Birinci gurubun ikinci alt grubunda, kobaylardan 5 tanesinde, küçük bir alanda perikard'da mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve fazla sayıda bir hayvanda perivasküler mesafelerde daha kesif olmak üzere polimorf nüveli lökosit ihtiva eden mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve fazla sayıda eosinofil lökositler dikkati çekmektedir. Bir hayvanda da bazı alanlarda ekstravase eritrositler tesbit ettiğimiz olgulardandı. Bu gurubtaki tavşanlardan 3 tanesinde perikartta az sayıda polimorf nüveli lökositler ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmekte ve bunlar arasında tek tük eosinofil lökositler saptanmıştır. Aynı durum miyokart ve endokardda da tesbit edilmiştir (Hafif Pankardit).

Birinci gurubun üçüncü alt grubunda ise, kobaylardan 8 tanesinde, perikartta az sayıda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve bu iltihap hücreleri arasında tek tük eosinofil lökositler görülmektedir. Kobaylardan 2 tanesinde iltihap hücrelerinin miyokard ve endokard içerisine daha fazla girdiği saptanmıştır. Bu gurubtaki tavşanlardan 3 tanesinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görülmekte ve bu iltihap hücrelerinin miyokard, endokard içerisine serpintiler halinde girdiği tesbit edilmiştir. Kalp adele hücrelerinin bazılarında ise tek hücre seviyesinde vakuoler dejenerasyon tesbit edilmiştir. Ventrikül civarında endokard'a yakın bölgelerde de nekroz mevcuttur. İki deney hayvanında perikardda serpintiler halinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. Ayrıca deney hayvanlarının miyokardında hafif ödem ve bazı alanlarda da ekstra vaze eritrositler tesbit edilmiştir.

Birinci grubun dördüncü alt gurubunda ise, kobaylardan 10 tanesinde perikardta az sayıda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, hücreler arasında polimorf nüveli lökositler ve eosinofil lökositler tesbit edilmiştir. Kobaylardan 4 tanesinde, perikardda çok sayıda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görülmekle beraber, miyokardın bazı alanlarında ödem ve adale hücrelerinin bazılarında ise bulanık şişme ve 2 hayvanda da ödemin ileri derecede olduğu ve dejeneratif değişikliklerin nekroza kadar gittiği saptanmıştır. Tavşanların 3 tanesinde, perikardda çok az mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Sol ventrikül duvarında, yukarı doğru bir alanda, adale hücrelerinde bulanık şişme bazı hücrelerde ise vakuoler dejenerasans tesbit edilmiştir.

B. Çalışmamızın ikinci kısmında: Deneye tabi tutulan kobaylardan birinci alt gurubtaki 4 tanesinde perikardda az sayıda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve bu iltihap hücreleri arasında az sayıda eosinofil lökositler tesbit edilmiştir. İkinci guruptaki kobaylardan 6 tanesinde perikardda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, 2 adet kobayda perikardda çok sayıda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve bir hayvanda da ödem saptanmıştır.

Üçüncü alt guruptaki kobaylardan 4 tanesinde yaygın mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, perikard, miyokard ve endokard da tesbit edildi (Yaygın Pan-kardit). Kobaylardan 4 tanesinde ayrıca vakuoler dejenerasans ve nekroz da saptanmıştır.

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmalarda isoproterenol'un kobay ve tavşan kalbi üzerindeki toksik etkileri histopatolojik olarak incelendi. Deney hayvanlarının fizyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri de gözlemlendi.

Çalışmalarımız esnasında tesbit ettiğimiz, deney hayvanlarının davranışları ile ilgili olgular, T. Balazs, J.B. Murphy and H.C. Gricel (16)'ın sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmalar da, George Rona, David S. Kahn and Clifford L. Chappel (5)'in köpekler ve tavşanlar üzerinde yaptıkları eksperimental çalışmalarda elde ettikleri ve tesbit ettikleri olgulara uymaktadır.

Keza B.L. Dertinger ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar da 2-20 mg/kg. S.C. isoproterenol dozlarında, deney hayvanlarında huzursuzluk ve kusma, doz artırıldığında bu kusmanın bir periot halinde devam ettiğini, depresyonun iki aydan fazla sürdüğünü, salivasyonun olduğunu tesbit etmişlerdir. Deney hayvanlarının bazılarında enjeksiyonu takiben konvülsiyonlar, bazılarında saldırganlık, bazılarında da klonik spazmlar tesbit etmişlerdir. Ayrıca bu bulguların yanında opisthothonus, ağız ve gözlerde pigmentasyon bulmuşlardır.

Araştırmacıların tespit ettikleri bulgular, bizim bulgulara uymakta olup, bazı bulgular bizim bulgulardan farklılık arz etmektedir. Farklılık araştırmacıların kullandığı dozlardan fazla dozdan ileri gelmektedir.

Diğer taraftan T. Balaz., S. Ohtake ve J.F. Noble 1972 yılında deney hayvanlarından sıçanlar ve köpekler üzerinde yapmış oldukları çalışmalarda isoproterenol'un deney hayvanlarının kalplerinde mononükleer iltihabı hücre infiltrasyonu, ödem ve dejeneratif değişiklikler ile nekroz tesbit etmişlerdir (15).

Robinson ve arkadaşları 1965 (17) sıçanlar üzerinde yaptıkları araştırmalarda 1 mg/kg. S.C. 2-5 günlük isoproterenol enjeksiyonlarında, kalp kasında nekroz oluştuğunu saptamışlardır. Bu araştırmacılar genellikle nekrozun bir oksijen yetersizliği sonucu meydana geldiğini tesbit etmişlerdir.

Keza, B.L. Dertinger, D.C. Beaver ve arkadaşları (1), fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, deney hayvanlarının kalplerinde dejeneratif değişiklikler ve kanamalar tesbit ettikleri olgulardandı.

George Rona M. D., ve arkadaşları (6), her iki seksten sıçanlar üzerinde isoproterenol'u 4.5 mg/kg ve daha yüksek dozlarda kullandıklarında, kalpte fokal lezyonlar ve bu lezyonların sağ ventrikülü sarmış olduğunu, kalp hücrelerinde ödem olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bazı hayvanlarda vakuoler dejenerasyon, kas hücrelerinde hiyalin nekroz, kapiller dilatasyon ile kanama ve mononükleer hücreler tesbit etmişlerdir.

Deneye tabi tutulan ve George Rona ve arkadaşlarının bulmuş olduğu bulgular bizim daha önce tesbit ettiğimiz olguları teyid etmektedir.

Hall, G. E., Ettinger, G. H., ve arkadaşları (7), sıçanlar üzerinde isoproterenolu farklı dozlarda uygulamışlar ve hayvanlarda interstisyel ödem, histiosit infiltrasyonu, fibroblastik şişkinlikler, kas hücrelerinin arasında nekroz ve nekrotik odakların etrafında lökositik-histiositik infiltrasyon tesbit etmişlerdir.

Histopatolojik incelemeler hayvanlarda oldukça spesifik bir görünüm düşündürülen ve sellüler bağışıklıkla ilgili olabileceği kanısını veren bir immün olayın oluştuğunu yansıtıyor. Yuvarlak hücre infiltrasyonu ve eosinofillerin bulunması allerjik bir vaskülitin oluştuğunu gösteriyor. Diğer organ değişikliklerinin buna bağlı sekonder bir durum olasılığı vardır.

Ayrıca Isoproterenol'un diğer aminlere oranla daha kuvvetli kardiyak stimulan bir etkiye sahip olduğu, kalp kası tarafından oksijene daha fazla ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir. Diğer taraftan isoproterenol'un sistemik kan basıncını azaltarak ve kalp kasının oksijen ihtiyacını artırarak miyokardial iskemiyeye neden olabileceği ihtimalini ayrıca bize düşündürdü.

SONUÇ

Isoproterenol ile yaptığımız çalışmalardan elde ettiğimiz ve tesbit ettiğimiz olgular;

1. İlk dozlarda toksik etki olarak kalbin her üç tabakasında hafif, daha sonra yaygın mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu,

2. Miyokardın bazı alanlarında küçük odaklar halinde ekstra vaze eritrositler,

3. İltihabi reaksiyon, daha sonraki dozlarda dejeneratif değişiklikler,

4. Dejeneratif değişiklikler olarak, miyokardın bazı alanlarında ödem, bulanık şişme ve bazı adele hücrelerinde de vakuoler dejenerasyon,

5. Bu dejeneratif değişiklikler daha sonraki günlerde nekroz vasfını almaktadır.

6. Yuvarlak hücre infiltrasyonu ve eosinofillerin bulunması allerjik bir vas-küti düşündürmektedir.

Sempatomimetik ilaçlar içinde bronkodilatör olarak kullanılan ve özellikle astım bronşiale'nin tedavisinde çok önemli bir yeri bulunan isoproterenol'un yukarıda belirtilen toksik etkilerini daima hatırd tutarak kullanılmalıdır.

S U M M A R Y

AN EXPERIMENTAL STUDY ABOUT THE TOXICOLOGICAL EFFECTS ISOPROTERENOL ON THE HEART

The experimental study was done on pharmacological and toxicological effect on isoproterenol, we used 74 guinea-pig and 26 Rabbits. After appropriate injections, killing the animals and necropsy was done and pathological finding were recorded.

The finding were discussed with Turkish and other literatures;

KAYNAKLAR

1. B. L. Dertinger, D. C., Beaver, and A. M. Lands, Toxicity of 1, (3,4) dihid roxyphenyl -2- isopropylaminoethanol hydrochloride (isuprel). From the biology division sterling. Wintrop Research, Institute Renssclaer. New York.

2. Chappel, C. I., Rona, G., Balazs, T. Gaudry, R., Sewere myocardial necrosis produced by isoproterenol in the rat. Arch. Int. Pharmacodyn. 122: 123, 1959.

3. Chappel, C. I. Rona., Balazs, T. Gaudry, R., Comparison of cardiotoxic actionso of certain sympathomimetic amines. Can J. Biochem. Physiol. 37: 35 1959, a.

4. Ferraus, V. J., Hibbs, R. G., Blac, W. S., Weilbacher, D. G., Isoproterenol in duced myocardial necrosis. A histochemical and electromicroscopic study. Amer. Heart. J., 68: 71, 1964.

5. George, Rona, David Kahn and Clifford I. Chappel 1963 studies on infarct like myocardial necrosis produced by isoproterenol.
6. George Rona, M. D., Clifford I. Chappel, D.V.M., Tibor Balazs D.V. M., Roger Gaudry, Ph. D. 1958. The effect of breed age, and sex on myocardial necrosis produced by isoproterenol in the rat.
7. Hall, G. E., Ettinger, G. H., and Banthing, F. G., Experimental production of coronary thrombosis and myocardial failure-Canad M.A.J., 34: 9-15., 93.
8. Handforth, C. P., Isoproterenol-induced myocardial infarction in animals. Arch. Path 73: 161, 1962.
9. Goodman, L. S., and Gilman, A. The Pharmacological basis of therapeuti Fourt edition. The Macmillan company, 1970, 478-500.
10. Kaymakçalan, Ş., Kayaalp, S. O., Kıran, K. Burhan., Tıbbi Farmakoloji Prensipler ve Kavramlar. A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, A.Ü. Basımevi, 1971, 116-117.
11. Rona, G., Kahn, D.S., Chappel, C.I., studies on infarct-like myocardial necrosis produced by isoproterenol. A. Review Rev. Can. Biol. 22: 241, 1963.
12. Rona, G., Chappel, C. I., Balazs, T. Gaudry, R., An infarct-like myocardial lesions and other toxic manifestation produced by isoproterenol in the rat. A. M., Arch. Pathol. 67: 443, 1959 a.
13. Rona, G., Zsoter, T., Chappel, C. I., Gaudry, R., Myocardial lesions. circulatory and electrocardiographic changes produced by isoproterenol in the dog. Rev. Biol., 18: 83-1959 b.
14. Rosenmann, E., Gansenfield E., Lafer, Bavies, A.M., isoproterenol induced myocardial lesions on immunised and non immunised rat. Histopathological lesions in normal rats. Patp. Microbiol. 27: 303, 1964.
15. T. Balazs, S. Ohtake, and J. F. Noble, Toxicology an Applied Pharmacology 21.000-213, 1972. The development of rezestance to the ischemic cardiopathic effect of isoproterenol.
16. T. Balazs, J. B., Murphy and H. C. Grice, From the food ann durg labaratoires. Deparment of National Halth and Welfare Tunney's Pasture, Otto wa. Received May 25. 1962.
17. Robinson, K., Tietzova, H, Turek, Z., Poupa, O.; Cardiomegali after repated application of iseprenaline in the rat. Physiol. Bohemolox 14; 456, 1965.