

TAVŞANLARDA DİKLORVOS'UN ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNE ETKİSİ

Nazmi ÇETİN¹ Ali BİLGİLİ² Dinç EŞSİZ³ Gökhan ERASLAN⁴

¹ Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

² Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

³ Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

⁴ Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 02.12.2005 Kabul Tarihi: 31.06.2006

ÖZET

Bu çalışma, tavşanlarda akut diklorvos zehirlenmesinin elektrokardiyogram üzerine etkisini incelemek amacıyla yapıldı. Araştırmada, 3- 3.8 kg ağırlığında, 9 aylık, erkek, 8 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı.

Kontrol değerleri elde etmek amacıyla ilaç uygulamadan önce tavşanların elektrokardiyogramları çekildi. Daha sonra hayvanlara tek doz olarak 37 mg/kg (oral LD₅₀ 1/2) diklorvos ağızdan verilerek her hayvanın 30. ve 60. dakikalarda II. derivasyonu yazdırıldı.

Diklorvosun elektrokardiyogram üzerinde başlıca dakika kalp atım sayısında anlamlı bir azalma (p<0.05) ve sinüs aritmisi oluşturduğu gözlemlendi. Diğer elektrokardiografik parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Elektrokardiyogram, Diklorvos, Tavşan.

ABSTRACT

Effect of Dichlorvos on Electrocardiogram in Rabbits

The aim of this study was to examine the effect of acute dichlorvos intoxication on electrocardiogram in rabbits. Eight, 9 month old male New Zealand rabbits, weighing 3.0- 3.8 kg were used in this work.

Lead II of the animals were recorded prior to giving drug in order to get control values. The animals were orally given a single dose of 37 mg/kg (oral LD₅₀ 1/2) dichlorvos and lead II of animals were recorded at 30 and 60 minutes.

It was observed that dichlorvos significantly decreased (p<0.05) in the heart rate and caused sinus arrhythmia on electrocardiogram. No statistically significant change was recorded in the other electrocardiographic parameters.

Key Words: Electrocardiogram, Dichlorvos, Rabbit.

GİRİŞ

Diklorvos gerek tarımsal mücadelede gerekse veteriner hekimlikte antihelmintik ve insektisit olarak sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu organik fosforlu (OF) bir bileşiktir.

Organik fosforlu maddelerle ilaçlanmış tohumların yanlışlıkla yem olarak kullanılmaları, kazara bu maddelerin hayvan yemlerine karışması veya hayvanlar tarafından yenmesi ya da bu bileşiklerin kasıtlı olarak kullanılması gibi pek çok sebeple hayvanlar veya insanlarda OF bileşiklerle zehirlenmeler oluşabilmektedir. Diklorvos solunum, deri ve ağız yoluyla alınması sonucu sinir sisteminde asetilkolin esteraz (Ake) enziminin etkinliğini engelleyerek hayvanlarda akut veya kronik nitelikte zehirlenmelere sebep olmaktadır (1, 2).

Diklorvos'un lipit ve protein metabolizmasını etkilediği (3), akciğerlerde dispne, diyafram kasında elektromiyografik değişiklikler oluşturduğu (4), intrasellüler kalsiyum metabolizmasını değiştirerek sinir fonksiyon bozukluklarına neden olduğu (5) bildirilmektedir. Nörotoksik etkisini incelemek amacıyla ratlara verilen diklorvos'un ortalama elektroensefalogram (EEG) frekansında artma, amplitüdünde ise azalma oluşturduğu (6) tespit edilmiştir. Karki ve ark (7), organik fosforlu ilaçlar ve karbamatlar ile zehirlenen insanlarda elektrokardiografik olarak QT aralığında uzama, ST parçasında yükselme, sinüs taşikardi, sinüs bradikardi ve ekstrasistol gibi bozukluklar kaydetmişlerdir. Diğer taraftan diklorvos'un kardiyotoksik etkisini araştırmak amacıyla ratlara LD₅₀ dozu uygulanan ilacın bazı

elektrokardiyografik parametreleri değiştirdiği tespit edilmiştir (8). Literatürde diklorvos'un elektrokardiyogram (EKG) üzerine etkisini inceleyen çalışmaların oldukça yetersiz olduğu dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada, tavşanlara ağız yoluyla 37 mg/kg (oral LD₅₀ dozunun yarısı) dozda verilen diklorvos'un bazı elektrokardiyografik parametreler üzerine etkisi incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, 3.0- 3.8 kg ağırlığında dokuz aylık, erkek, Yeni Zelanda ırkı 8 tavşan kullanıldı. Hayvanlar ayrı kafeslerde tutuldu ve pelet yem ile beslendi. Hayvanlar istedikleri kadar yem ve su aldılar, 23 °C'de, 12 saat aydınlık-karanlık siklusü uygulanan odalarda barındırıldı.

Tavşanlara oral LD₅₀ dozunun (9) yarısı olan 37 mg/kg diklorvos ağızdan sonda ile ayçiçeği yağı içerisinde tek doz olarak verildi.

Tavşanlar yüzükoyun özel bir tahta üzerine yatırılarak ön ve arka bacakları tespit edildikten sonra sakinleşmeleri ve ortama alışmaları sağlandı. Hayvanların başlangıç (kontrol) değerlerini elde etmek amacıyla ilaç verilmeden önce ve ilacın etkisini gözlemlemek amacıyla, ilaç uygulamasını izleyen 30. ve 60. dakikalarda elektrokardiyograf (Cardioline) ile II. derivasyonları yazdırıldı.

Elektrotların yerleştirileceği bölgelere elektrot jeli sürüldü. Sonra timsah ağızlı küçük kısıkaç

elektrotlar ön bacaklarda dirsek eklemine, arka bacaklarda ise diz eklemine biraz üzerine tutturuldu. Elektrokardiyograf cihazının hızı 50 mm/sn ve amplitütü ise 1 mV=10 mm olacak şekilde ayarlandı (10, 11). Yazdırılan EKG'lerin her birinde dalgaların şekli incelenerek P, R ve T dalgalarının amplitütleri, P, T ve QRS kompleksinin süreleri ve PQ ve QT aralıklarının süreleri ile dakikadaki kalp atım sayıları belirlendi.

Her parametre için süreye bağlı değişimi incelemek amacıyla tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yapıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Önemlilik düzeyi olarak p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Diklorvos'un ağızdan 37 mg/kg (LD₅₀ 1//2) dozunda uygulandığı tavşanlardan kaydedilen II. derivasyona ait elektrokardiyografik ölçümler ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 1'de, ilaç verilmeden önce (kontrol) tavşanlardan yazdırılan normal bir EKG örneği Şekil 1'de, 30. ve 60.dakikada kaydedilen dakika kalp atım sayısındaki azalma ise Şekil 2' de, 60. dakikada dört hayvanda gözlenen sinus aritmisi Şekil 3'de gösterildi. Kontrol grubuna göre 30. ve 60. dakikalarda kalp atım sayısında anlamlı bir azalma (p<0.05) tespit edilirken, T dalgası amplitüdündeki hafif bir artma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 1. Tavşanlarda ağız yoluyla Diklorvos (37 mg/kg) uygulamasından önce (Kontrol) ve sonra (30. ve 60. dakika) kaydedilen II. derivasyona ait bazı elektrokardiyografik bulgular.

Parametreler	n	Kontrol	30. dakika	60. dakika	F
P dalgası amplitütü (mV)	8	0,100 ± 0,010	0,110 ± 0,010	0,100 ± 0,015	1,61
P dalgası süresi (sn)	8	0,020 ± 0,001	0,021 ± 0,003	0,022 ± 0,003	1,50
PQ aralığı süresi (sn)	8	0,045 ± 0,010	0,050 ± 0,016	0,050 ± 0,001	3,50
R dalgası amplitütü (mV)	8	0,530 ± 0,053	0,485 ± 0,032	0,410 ± 0,031	3,21
QRS kompleksi süresi (sn)	8	0,030 ± 0,010	0,040 ± 0,002	0,043 ± 0,003	3,13
T dalgası amplitütü (mV)	8	0,285 ± 0,065	0,312 ± 0,122	0,311 ± 0,126	3,76
T dalgası süresi (sn)	8	0,080 ± 0,018	0,070 ± 0,010	0,070 ± 0,015	2,33
QT aralığı süresi (sn)	8	0,135 ± 0,018	0,140 ± 0,010	0,143 ± 0,017	12,37
Dakika kalp atım sayısı	8	242.00 ± 24,25 ^a	160,75 ^b ± 28,55 ^b	172.00 ± 32,25 ^b	42,70



Şekil 1. Tavşanlarda Diklorvos uygulanmadan önce kaydedilen normal (Kontrol) elektrokardiyogram (50 mm/ sn, 10 mm: 1mV).



Şekil 2. Tavşanlarda ağız yoluyla Diklorvos (37 mg/kg) uygulamasından sonra (30. ve 60. dakika) gözlemlenen dakika kalp atım sayısında azalma (1 mV= 10 mm, 50 mm/ sn).



Şekil 3. Ağız yoluyla Diklorvos (37 mg/kg) uygulamasından 60 dakika sonra bazı tavşanlarda gözlemlenen sinus aritmisi. (1 mV= 10 mm, 50 mm/ sn).

TARTIŞMA

Organik fosforlu bileşiklerden diklorvos'un EKG üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada ilaç verilmeden önce tavşanlardan yazdırılan kontrol EKG değerleri literatür verilerine (10, 11) uygun bulundu. Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde kardiyak bozukluklar ilk bir saat içinde ortaya çıktığından (7, 12) çalışmamızda ilaç uygulamasını takiben 30. ve 60. dakikalarda EKG kaydedildi.

Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde gözlenen klinik belirtiler, bileşiğin özelliğine göre farklılık göstermekle birlikte, genel olarak AKE'in etkisinin dönüşümsüz olarak engellenmesi sonucu, kolinerjik sinaps ve kavşaklarda asetilkolin (Ak)'in birikerek Ak nikotik ve muskarinik reseptörlerini aşırı şekilde uyarması ile ortaya çıkar (13). Kalple ilgili bozuklukların muskarinik reseptörlerin aşırı uyarılması ve merkezi sinir sistemindeki solunum, dolaşım gibi

bazı merkezlerin etkilenmesi sonucu ortaya çıktığı bildirilmekle birlikte (2) OF bileşiklerin kardiyotoksik etkisinin mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Karki ve ark (7) muhtemel etki mekanizmaları olarak sempatik ve parasempatik sinir sisteminin aşırı aktive olması, hipoksi, asidoz, elektrolit bozuklukları veya bu bileşiklerin miyokard üzerine direkt etkilerinin olabileceğini ileri sürmektedirler.

Bazı araştırmacılar (14), OF bileşiklerin kardiyotoksik etkilerini üç aşamaya ayırarak; birinci aşamada kısa süreli bir sempatik tonus artışı, ikinci aşamada uzun süreli parasempatik aktivite artışı, üçüncü aşamada ise QT aralığının uzamasını takip eden polimorfik ventriküler aritmi ve en son olarak da ventriküler fibrilasyon oluştuğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda kalp atım sayısında azalma tespit edilirken polimorfik ventriküler aritmi gözlenmemesi, karbamat ve OF

bileşiklerle zehirlenen bazı insanlardan kaydedilen sinus bradikardi bulgusuyla (12) paralellik gösterirken aynı çalışmada bazı insanlarda gözlenen sinus taşikardi bulgusuyla benzerlik göstermemektedir. Öte yandan, şiddetli zehirlenme durumlarında OF bileşiklerin sinus bradikardi yerine sinus taşikardi oluşturdukları vurgulanmıştır (12). Çalışmamızda belirlenen kalp atım sayısındaki azalma ilacın oluşturduğu kolinerjik bozukluklara bağlanabilir. İnsan ve hayvanlarda OF bileşiklerin kalpte oluşturduğu bradikardi veya taşikardi gibi farklı etkiler; ilacın dozu ve tipi, yaş, kullanılan anestezi ve çevresel koşullar gibi çeşitli faktörlerin kolinerjik stimülasyona bağlı kardiyovasküler cevabı değiştirmesinden kaynaklanabilir. Başka bir çalışmada (15) QT aralığındaki uzamanın OF ilaçların direkt miyokart üzerine etkisinden kaynaklandığı ve gözlenen elektrokardiyografik değişikliklerin kolinesteraz enzim aktivitesi ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir. Benzer bir şekilde deney hayvanlarında yapılan diğer çalışmalarda da (16) kolinesteraz enzim aktivitesi ile OF bileşiklerin neden olduğu uyarılma potansiyelleri ve elektroensefalografik değişiklikler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir. Ayrıca, güneş ışığı, su, alkali ortam, mikroorganizmalar, ortam ısısı, demir ve bakır gibi bazı metal iyonlar, hayvanın ırkı, cinsiyeti, yaşı, ortamda OF bileşiklerin varlığı gibi bazı faktörler OF bileşiklerin zehirliliğini etkilediği göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Oral LD₅₀ dozda diklorvos'un uygulandığı albino ratlarda da gözlenen PR aralığında uzama, R dalgası potansiyelinde artış, ST parçasında

yükselme, 1., 2. ve 3. derece A-V bloklar (8) çalışmamızda kaydedilmemiştir. Ratlarda kaydedilen bu elektrokardiyografik bozuklukların ilacın asetil kolinesteraz aktivitesini azaltmasına bağlı olabileceği vurgulanmış, beyinde ve kalpte kolinesteraz aktivitesinin düştüğü tespit edilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen sinus aritmisi ilacın yol açtığı solunum bozukluğuna bağlı olabilir (13). Nitekim çalışmada hayvanlarda solunum bozukluğu belirtileri gözlemlendi. Organik fosforlu bileşiklerin solunum bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (1). Organik fosforlu bileşiklerle zehirlenmelerde görülen kardiyak bozukluklar, genellikle zehirlenmeyi takip eden ilk saatlerde hipoksemi, asidoz ve elektrolit bozukluklar ile sempatik ve parasempatik aktivitenin aşırı artması sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (7). Parveen ve Kumar (17) subletal dozda uygulanan diklorvos'un kalbin iletim sisteminde görevli sino-atrial ve atrio-ventriküler düğüm ile his demetinde histopatolojik olarak nekrozlar oluşturduğunu gözlemlenmişlerdir. Silveira ve ark (18) OF bileşiklerin kalpte yoğun olarak bulunan M2 tip muskarinik reseptörlerini inhibe etmek suretiyle kalpte bozukluklar oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda oral LD₅₀ dozunun yarısı dozda uygulanan uçucu özelliğe sahip diklorvos'un elektrokardiyografik değişikliklerden kalp atım sayısında azalma, sinus aritmisi oluşturduğu ve bu değişikliklerin diğer düşük dozda alınan diğer OF bileşikler ile zehirlenmelerde kaydedilen elektrokardiyografik bozukluklara benzer olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Organophosphorus insecticides. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc63.htm/> 05.05.2005.
2. Kaya S. Pestisitler. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. (Editors). Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. 1.Baskı. Ankara: Medisan yayın evi, 1998: 221-339.
3. Lucic A, Bradamante V, Radic B. The effect of dichlorvos treatment on butyrylcholinesterase activity and lipid metabolism in rats. *Inhal Toxicol* 2002; 14: 199- 215.
4. Atis S, Comelekoğlu U, Coşkun B. Electrophysiological and histopathological evaluation of respiratory tract, diaphragm and phrenic nerve after dichlorvos inhalation in rats. *Mol Cell Biochem* 2002; 232: 13- 18.
5. Raheja G, Gill KD. Calcium homeostasis and dichlorvos induced neurotoxicity in rat brain. *Vet Hum Toxicol* 1999; 41: 290-292.
6. Desi I, Nagymajtenyi L. Neurotoxicologic investigations of the pesticide dichlorvos (DDVP). Effects on the central and peripheral nervous system. *Toxicology* 1998; 49: 141-148.
7. Karki P, Ansari A, Bhandary S. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* 2004; 45: 385-389.
8. Naidu KA, Visvanatha S, Krishnakumari MK. Cardiotoksic effects of dichlorvos in albino rats. *Ind J Physiol Pharmac* 1986; 31: 19-24.
9. Desi I, Varga L, Farkas I. The effect of DDVP, an organophosphorus pesticide on the humoral and

- cell-mediated immunity of rabbits. Arch Toxicol Suppl 1980; 4: 171-174.
10. Çetin N, Emre B. Anestezi edilmemiş tavşanlarda levamisol hidroklorit'in elektrokardiyogram üzerine etkileri. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2003;12: 39-45.
 11. Rezekhani A, Rezaian G. Clinical electrocardiogram of laboratory White New Zealand Rabbits. J Appl Anim Res 1995; 7: 63-68.
 12. Saadeh Am, Farsakh Na, Al-Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. Heart 1997; 77: 461-464.
 13. Hodgson E, Levi P. Text Book of Modern Toxicology, 2 nd Edition, Connecticut: Appleton & Lange, 1997.
 14. Ludomirsky A, Klein H, Sarelli P. Q-T prolongation and polymorphous (torsade de pointes) ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. Am J Cardiol 1982; 49: 1654-1658.
 15. Marosi G, Ivan J, Vass K. ECG repolarization disorder (QT lengthening) in organophosphate poisoning. Orv Hetil 1989; 130: 111-115.
 16. Goldman MJ. Principles of clinical electrocardiography, 20 nd Edition, California: Lange medical, 1982.
 17. Parveen M, Kumar S. Effect of DDVP on the histology and AChE kinetics of heart muscles of Rattus norvegicus. Environ Biol 2001; 22: 257-261.
 18. Silveira CI, Eldefrawi AT, Eldefrai ME. Putative M2 muscarinic receptors of heart have high affinity for organophosphorus anticholinesterase. Toxicol Appl Pharmacol 1990; 103: 474-481.

Yazışma Adresi: Nazmi ÇETİN, Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 38090, Kayseri-TÜRKİYE
Tel: 0 352-338 00 05 e-posta: cetin@erciyes.edu.tr
