

Tavşanlarda Akut Flor Zehirlenmesinin Bazı Ekokardiyografik Değerler Üzerine Etkisi

Nazmi ÇETİN, Vedat SAĞMANLIGİL, Bahri EMRE

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fiziyoloji Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Ali BİLGİLİ

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

Melahat TOKER

Ankara S.S.K. Eğitim Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 22.10.1999

Özet : Bu çalışmada florun kalp üzerine akut toksik etkisini ekokardiyografik yöntemlerle tespit etmek amacıyla 20 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Başlangıçta kontrol değerleri elde etmek için flor verilmeden bu hayvanların ekokardiyografik parametreleri ölçüldü. Daha sonra tavşanlar iki eşit gruba ayrılarak I. gruba 10 mg/kg, II. gruba ise 40 mg/kg dozda flor (sodyum florür olarak) 15 gün süreyle içme suyuna katılarak verildi. Kontrol ve flor gruplarında ölçülen ekokardiyografik parametreler şunlardır: Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu iç çapları (LVIDD ve LVIDS), arka duvar diyastol ve sistol kalınlığı (LVPWD ve LVPWS), interventriküler septum diyastol ve sistol kalınlığı (IVSTD ve IVSTS), diyastol ve sistol sonu hacmi (EDV ve ESV), atım hacmi (SV), fraksiyonel kısalma (FS) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF).

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, 10 ve 40 mg/kg dozda flor verilen grupların EDV, ESV, SV, LVIDD ve LVIDS parametrelerinde ortalama kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak önemli bir artma ($p<0.01$) gözlenirken FS, IVSTD, IVSTS, LVPWD ve LVPWS parametrelerinde ise ortalama kontrol değerlerine göre önemli bir azalma gözlenmiştir ($p<0.01$). Öte yandan 10 ve 40 mg/kg flor verilen gruplar arasında doz artışına bağlı olarak sadece EF değerinde istatistiksel yönden önemli bir azalma kaydedilmiştir ($p<0.001$).

Sonuç olarak, akut zehirlenme oluşturan subletal dozlardaki florun kardiyomyopatik etkisine bağlı olarak sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olduğu tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Tavşan, akut flor zehirlenmesi, ekokardiyografik değerler

Effect of Acute Fluoride Poisoning on Some Echocardiographic Parameters in Rabbits

Abstract : In this study, 20 New Zealand rabbits were used to observe the acute toxic effect of fluoride on the heart by using echocardiographic methods. At the beginning, some echocardiographic parameters of the animals were measured without giving fluoride in order to get the control values. After this, the rabbits were equally divided into two groups as 10 and 40 mg/kg b.wt. fluoride (as sodium fluoride) were given to these groups by adding to drinking water for 15 days. The measured echocardiographic parameters from the control and experimental groups were as follows: left ventricular internal diameter in diastole and systole (LVIDD and LVIDS), left ventricular posterior wall thickness in diastole and systole (LVPWD and LVPWS), interventricular septum thickness in diastole and systole (IVSTD and IVSTS), diastolic and end systolic volume (EDV and ESV), stroke volume (SV), fractional shortening (FS) and ejection fraction (EF). Statistical comparisons among the groups were accomplished by using Anova and Duncan test.

The comparison among the groups showed that both 10 and 40 mg/kg fluoride caused increases in the parameters of EDV, ESV, SV, LVIDD and LVIDS while there were decreases in the values of IVSTD, IVSTS, LVPWD, LVPWS and FS compared to those of the control group ($p<0.01$). In addition there was not any significant difference between the experimental groups according to increase in the dose of fluoride except a decrease in the parameter of EF.

In conclusion, it was observed that fluoride in sublethal doses which cause acute poisoning had an effect on the heart like left ventricular disorders due to its cardiomyopathic effect.

Key Words: Rabbits, Acute Fluoride Poisoning, Echocardiographic Parameters

Giriş

Vücut için gerekli temel elementlerden biri olan flor toprak, su, hava ile bitkisel ve hayvansal dokularda değişik miktarlarda bulunan bir halojendir (1).

Son yıllarda flor bileşiklerinin çeşitli endüstri kollarında kullanımının yaygınlaşması ile birlikte insanlarda diş çürüklerinin önlenmesi, osteoporoz ve multiple myoloma sağaltımında, hayvanlarda yem katkı maddesi ve antelmentik olarak, zirai mücadelede ise rodentisit ve insektisit olarak kullanımının artması bu bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı açısından toksikolojik önemini artırmıştır (2, 3). Kolay çözünebilir flor tuzlarını içeren insektisit, rodentisit ve antelmentik ilaçların ağızdan, solunumla akciğerlerden ya da temas yoluyla deriden bir defada yüksek dozda veya tekrarlayan subletal dozlarda alınmasıyla akut flor zehirlenmesi oluşabilmektedir (4, 5).

Akut flor zehirlenmesinde başlıca mide, bağırsak, akciğer, kalp, beyin, böbrek, sinir ve kaslarda florun dağılayıcı, kalsiyumu bağlayıcı ve çeşitli enzim sistemlerini inhibe edici etkisine bağlı olarak oluşan hipokalsemi, hiperkalemi ve hücrel hipoksi sonucu çeşitli bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (5, 6). Bunların en önemlileri kalpte hipokalsemiye bağlı olarak kalp kasının kasılma yeteneğinde azalma, aritmi, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları şeklinde ortaya çıkmaktadır (7, 8).

Bu çalışmada deneysel akut flor zehirlenmesi oluşturulan tavşanlarda florun kalp üzerine toksik etkisinin ekokardiyografik yöntemlerle incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Deney hayvanı olarak 10-11 aylık, 2-2.5 kilogram ağırlığında, sağlıklı 20 adet erkek Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Hayvanlar, kontrol değerlerini elde etmek için kullanıldıktan sonra iki eşit gruba ayrılarak I. gruba 10 mg/kg, II. gruba ise 40 mg/kg dozda flor (sodyum florür olarak) 15 gün süreyle içme suyuna katılarak verildi. M-mod ve 2 boyutlu ekokardiyografik incelemeler AV 5 Harmonic Advanced Ultrasonography cihazı ile 7.5 MHz'lik transdüser kullanılarak yapıldı. Tüyü sık olan tavşanların transdüserin yerleştirileceği göğüs bölgesi tıraş edildi ve bu bölgeye jel (Medical Mitsubishi Gel) sürüldü. Hayvanların sol 2 ile 4. interkostal aralığının sternum ile birleştiği yerden transdüser aracılığı ile elde edilen sol parasternal uzun aks görüntüsünden Amerikan

Ekokardiyografi Cemiyetinin belirlediği kriterlere (9) göre ölçümler yapıldı.

Kontrol grubu için flor verilmeden önce ve florun etkisini incelemek üzere flor verildikten 15 gün sonra sol, parasternal uzun aks bakış açısından ve yüksek kalitede yapılmış M-mod kayıtlardan sol ventrikül diyastol ve sistol sonu iç çapları (LVIDD ve LVIDS), arka duvar diyastol ve sistol kalınlığı (LVPWD ve LVPWS), interventriküler septum diyastol ve sistol kalınlığı (IVSTD ve IVSTS) ölçüldü. Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacmi (EDV ve ESV), atım hacmi (SV), fraksiyonel kısalma (FS) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise AV 5 Harmonic Advanced Ultrasonografi cihazı ile otomatik olarak elde edildi.

İstatistiksel yönden gruplar arasındaki farklılık, SPSS paket programında Anova ve Duncan testi kullanılarak değerlendirildi.

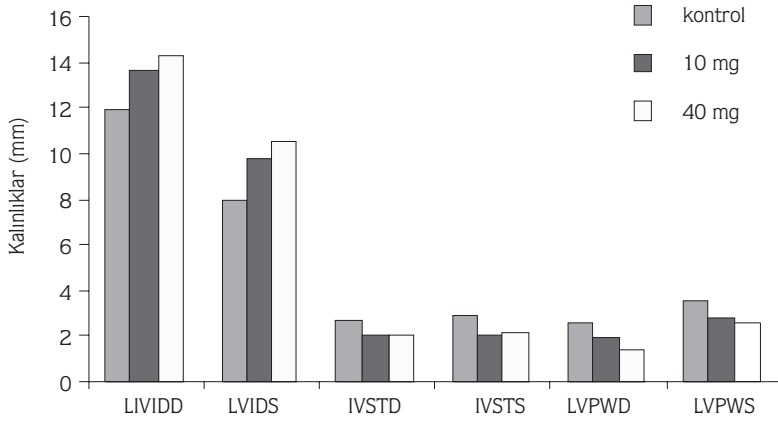
Bulgular

Kontrol ve deney gruplarından elde edilen ekokardiyografik değerler incelendiğinde (Tablo 1) EDV, ESV, SV, LVIDD ve LVIDS parametrelerinde kontrol değerlerine göre istatistiksel anlamda bir artma ($p<0.01$) gözlenirken, FS, IVSTD, IVSTS, LVPWD, LVPWS parametrelerinde ise önemli bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.01$). Öte yandan 10 ve 40 mg/kg flor verilen gruplar arasında doz artışına bağlı olarak sadece EF değerinde istatistiksel düzeyde bir azalma kaydedilmiştir ($p<0.01$). Kontrol ve deney gruplarından elde edilen bu değerlerin karşılaştırılması Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3' te verilmiştir.

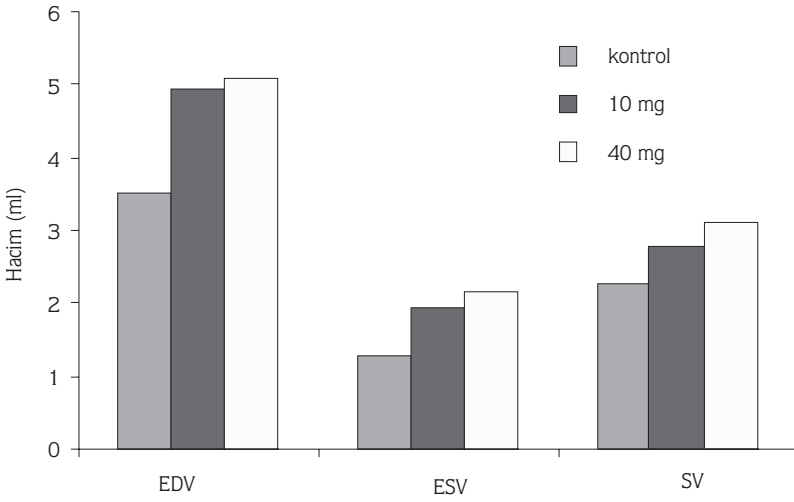
Tartışma ve Sonuç

Miyokardiyal kasılmayı başlatan iyon, membran depolarizasyonu sonucunda sarkolemma yoluyla hücre içine giren kalsiyumdur. Miyokardiyal hücrelerdeki uyarı-kasılma-gevşeme zincirinin mekanizması sitozole kalsiyum girişi ve çıkışı esasına dayanmaktadır (7). Flor ise düşük molekül ağırlığına sahip bir anyondur ve bir katyon olan kalsiyuma kuvvetli bir ilgi göstermekte, flor zehirlenmesi sonucu oluşan hipokalseminin mekanizması da bu ilgi ile açıklanmaktadır (4, 6).

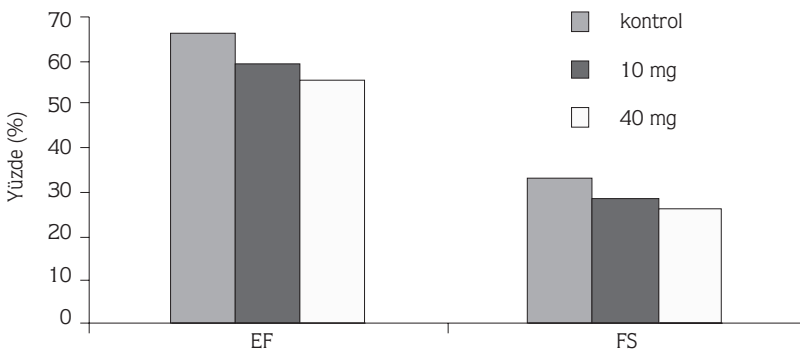
Bu çalışmada, dilate (konjestif) kardiomyopatide görülen tipik bozukluklardan sol ventrikül dilatasyonu, interventriküler septum ve arka duvar kalınlığında inceleme, fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonunda



Şekil 1. Kontrol ve deney gruplarında sol ventrikül, interventriküler septum ve arka duvar diyastol ve sistol boyutlarının karşılaştırılması.



Şekil 2. Kontrol ve deney gruplarında sol ventrikül, diyastol ve sistol sonu hacmi ile atım hacminin karşılaştırılması.



Şekil 3. Kontrol ve deney gruplarında ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 1. Kontrol grubu ve 10 mg/Kg ile 40 mg/kg, Sodyum florür (NaF) verilen deney grubu hayvanlardan elde edilen ekokardiyografik değerler

Parametreler	Gruplar	N	X ± SH	Değişim sınırı	p < 0,01
EDV (ml)	Kontrol (a)	20	3,51± 0,23	2,00- 5,20	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	4,93± 0,30	3,40- 6,30	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	5,11± 0,33	3,10- 6,30	
EF (%)	Kontrol (a)	20	66,50±1,11	60,00- 80,00	a-b, a-c, b-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	59,20± 1,20	53,00- 64,00	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	55,60± 1,09	50,00- 60,00	
ESV (ml)	Kontrol (a)	20	1,25± 0,10	0,50- 2,10	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	1,96± 0,17	1,30- 3,00	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	2,16± 0,18	1,30- 3,00	
FS (%)	Kontrol (a)	20	33,35± 0,85	28,00- 43,00	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	28,30± 0,67	25,00- 31,00	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	26,30± 0,58	23,00- 29,00	
IVSTD (mm)	Kontrol (a)	20	2,67± 0,09	2,00- 3,20	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	2,05± 0,10	1,60- 2,60	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	1,97± 0,05	1,80- 2,20	
IVSTS (mm)	Kontrol (a)	20	2,95± 0,12	2,20- 4,00	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	2,07± 0,13	1,60- 2,70	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	2,25± 0,13	1,80- 3,00	
LVIDD (mm)	Kontrol (a)	20	11,94± 0,32	9,90- 14,20	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	13,60± 1,38	11,90- 15,40	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	14,26± 0,41	11,70- 16,80	
LVIDS (mm)	Kontrol (a)	20	8,04± 0,27	5,80- 10,10	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	9,76± 0,32	8,50- 11,50	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	10,47± 1,34	8,50- 12,70	
LVPWD (mm)	Kontrol (a)	20	2,63± 0,13	1,60- 3,90	a- b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	1,90± 0,09	1,30- 2,20	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	1,40± 0,12	2,00- 3,00	
LVPWS (mm)	Kontrol (a)	20	3,52± 0,17	2,10- 4,80	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	2,82± 0,20	2,00- 4,00	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	2,56± 0,16	2,00- 3,30	
SV (ml)	Kontrol (a)	20	2,27± 0,16	1,30- 3,40	a-b, a-c
	10 mg/Kg NaF (b)	10	2,79± 0,19	1,90- 3,50	
	40 mg/Kg NaF (c)	10	3,12± 0,12	2,50- 3,50	

X ± SH : Aritmetik ortalama ± Standart hata

azalma gözlenmiştir. Bu bulgular Gooding ve ark. (10) ile Calvert ve ark. (11) nin dilate kardiyomyopati köpeklerde yaptıkları çalışmalar sonucunda kaydettikleri ekokardiyografik bulgular ile paralellik göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada bu tipik bulgulara ek olarak sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacmi ile atım hacminde artma tespit edilmiştir. Akut flor zehirlenmesi sonucu oluşan dilate kardiyomyopatinin sebebi olarak hipokalsemi gösterilebilir (12).

Kalsiyumun flor tarafından tutulmasına bağlı olarak gelişen hipokalsemi sonucunda kalp kasının kasılma yeteneği azalmaktadır (13). Miyokard kasılımının azalması ile atım volümü düşünce kalp debisini normal hale getirmek ve hayati organlara kan akışını sağlamak için çeşitli telafi edici mekanizmalar aktive olmakta ve bunun sonucunda Frank-Starling yasasına göre sol ventrikül diyastol sonu hacmi ile atım hacminde artma meydana gelmektedir (7, 14).

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, dolaşan katekolaminlerin seviyesini yükselterek kalp hızı ve kasılmasında artışa neden olurken, anjiyotensin salınımı ise sistemik damar direncini artırmakta ve hayati organlara kan akımını sağlamaktadır. Aynı zamanda aldosteron seviyesindeki artış da su ve tuz tutulumunu sağlayarak kan hacminin artışına ve dolayısıyla ve Frank-Starling mekanizmasının işlevinin artmasına neden olmaktadır(10). Ancak bu telafi edici mekanizmalar genellikle aşırı çalışarak ventrikül kasılımında ve kalp performansında daha da azalmaya neden olmakta ve buna bağlı olarak fraksiyonel kısalma değerini düşürmektedirler(7). Arteriyel tonus artışı ise ejeksiyon fraksiyonunu düşürmektedir (8).

Sonuç olarak, akut zehirlenme oluşturan subletal dozlardaki florun kardiyomyopatik etkisine bağlı olarak sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna neden olduğu tespit edildi.

Kaynaklar

- Underwood, E. J., Fluorine. In: Trace elements in human and animal nutrition, 2 nd Ed., New York, Academic Press, 1962.
- Gosselin, R. E., Smith, R. P. and Hodge, H. C., Fluoride. In: Clinical toxicology of commercial products, London, Ed. T. M. Tracy., P. III: 185-193. 1984.
- Hathavey, G. J., Proctor, N. H. and Hughes, J. P., Fluorides. In: Proctor and Hughes' Chemical Hazards of the Workplace. 4 th , New York, Ed: Gloria J. Hathavey, Van Nostrand Reinhold, 1996.
- Abukurah, A.R., Moser, A. M., Baird, C. L., Randall, R. E., Setter, J. G. and Blanke, R. V., Acute sodium fluoride poisoning , J. A. M. A., 1972; 222 (7): 816-817
- Hall, L.L., Smith, F. A. and Hodge, H. C., Plasma fluoride levels in rabbits acutely poisoned with sodium fluoride. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1972; 139: 1007-1009.
- Yolken, R., Konecny, P. and McCarty, P., Acute fluoride poisoning. Pediatrics, 1976; 58 (1): 90-93.
- Morgan, J. P., Emy, R. E., Allen, P. D., Grosman, W. and Ghathmey, J. K. Abnormal intracellüler calcium handling. A major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium. Circulation, 1980; 81 (supl. III): 21-23.
- Strubelt, O., The pathophysiological profile of the acute cardiovascular toxicity of sodium fluoride. Toxicology, 1982; 2483-49: 313-323.
- Sahn, D. J., Maria, J., Kisslo and Weyman., Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: result of a survey echocardiographic measurements. Circulation, 1978; 58: 1072-1083.
- Gooding, J. P., Robinson, W. F. and Mews, G. C., Echocardiographic characterization of dilated cardiomyopathy in English Cocker Spaniel. Am. J. Vet. Res., 1986; 47 (9): 1978-1983.
- Calvert, C. A. and Brown, J., Use of M- mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman Pinschers. J. A. V. M. A., 1986, 189 (3): 293-297.
- Gök, H., Klinik Kardiyoloji, 1. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul, 1996,
- Briggs, G.M. and Philips, P. H., Development of fluorine toxicosis in the rabbits. S. E. B. M., 1952, 80: 30-33
- Dodge, H. T. ve Kennedy, J. W. : Kalp debisi, kalp performansı, hipertrofi, dilatasyon, kapak hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve perikart hastalığı. In: Fiziopatoloji, eds. Sodeman, W. A. ve Sodeman T. M., Ankara. 1. Cilt. 1. baskı Türkiye Klinikleri Yayınevi, pp: 326-346, 1991