

T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SPİRONOLAKTONUN (K - CANRENOAT) İNOTROPİK
ETKİSİ

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Bekir ÇOKSEVİM

KAYSERİ — 1984

İÇ İNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	I
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	27
BULGULAR	33
TARTIŞMA VE SONUÇ	53
ÖZET	61
KAYNAKLAR	62

Ö N S Ö Z

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Bilimsel olanaklarından faydalanmamı sağlayan, bilimsel düşünce ve disiplin kazanmam için her türlü gayreti sarfeden, tez yöneticim Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı kıymetli hocam Doç.Dr.Çiğdem Özesmi başta olmak üzere, bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Mustafa Özesmi'ye sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca çalışmalarımda bana yardımcı olan bütün akademik ve teknik personele teşekkür ederim.

masında spironolaktonun pozitif inotrop^{27,34,35} ve negatif inotrop^{5,37} etki gösterdiğine dair yayınlar bulduk.

Bu çalışmanın amacı; spironolaktonun kalp üzerine direkt pozitif veya negatif inotropik etkisi olup olmadığını araştırmak ve bu etkiyi pozitif ve negatif inotropik etkileri kesin olarak bilinen ilaçlarla karşılaştırarak ortaya çıkarmaktır.

GENEL BİLGİLER

Kalbin Anatomisi

Dolaşım sistemi içinde merkez organ olan kalp, duvarları kastan yapılı, içerisi boşluklu, konik biçimli ve perikard (pericardium) adı verilen fibro-seroz bir kılıf içinde bulunur. Kalbin rengi kırmızımtırak olup kendine ait besleyici damarların (aa. coronaride) geçtiği oluklar üzerindeki yağ dokusundan dolayı sarımtıraktır.

Kalbin büyüklüğü şahsa, yaşa, cinse göre değişik büyüklük ve ağırlıktadır. Kalbin dört boşluğu vardır. Bunlar, sağ ve sol kulakçık (atrium), sağ ve sol karıncık (ventrikulus) lardır.

Atriumlar ventrikuluslardan, kalbin dış yüzünde sulcus coronarius ile, ventrikuluslarda birbirinden sulci interventricularis anterior et posterior ile ayrılmışlardır. Bu

oluklar içinde vasa coronaria cordis yağ dokusu ile çevrilmiş olarak bulunur.

Sağ atrium (atrium dextrum), klâsik olarak dış yan iç yan, üst, alt, arka ve ön olmak üzere altı duvarı vardır. Sağ atrium kalbin ritmik uyarımını sağlayan sino-atrial nod'u üzerinde bulundurur. Vena cava superior ve vena cava inferior girişi sağ atriumdadır. Ön, üst ve dış kenarların birleştiği yere, sağ avrikulanın (auricula dextra) içindeki boşluk açılır ki bu boşlukta ikinci ve üçüncü tip trabeküller vardır.

Sol atrium (atrium sinistrum) da dış yan, iç yan, arka, ön, üst ve alt olmak üzere altı duvarı vardır.

Dış duvarın ön kısmına sol avrikulaya (auricula sinistra) ait boşluk açılır. Burası da sağ avrikula gibi trabeculae carnae gösterir. Arka duvarda akciğer venlerinin ikisi sağda ve birbiri üzerine olan dört deliği görülür⁴².

Histolojik olarak kalp, esas ve yardımcı elemanları olmak üzere iki kısımda incelenir. Kalbin esas kısmı kas dokudur. Kalp kası dokusu (myocardium) diğer kaslara nazaran farklı özelliklere sahiptir. Atriumları meydana getirmiş olan miyokard, ventrikulus'larinkine göre daha zayıf ve incedir. Bilhassa sol ventrikulusta azami kalınlığını bulmuştur.

Kalbin duvarı üç tabakadan yapılmıştır: Bunlar içte endocardium, ortada myocardium ve dışta pericardium'dur.

Endocardium, kalbin iç yüzünü örten düzgün bir tabaka olup, kan ile doğrudan doğruya temastadır. Kalınlığı bulunduğu yere göre değişir. Atriumlarda ventriküllerden daha kalındır. Endokardiumun bu kalın kısımları beyazımsı renktedir. Endokardium şu alt tabakalara ayrılabilir:

a. Endothelium: Poligonal yassı hücrelerden tek sıralı bir epiteldir.

b. Subendothelial Tabaka: Kollagen ve az miktarda elastik lifleri, fibrosit'leri ve özellikle atriumlar hizasında oldukça sık histiosit'leri içeren ince bir bağ dokusundan ibarettir.

c. Müskülo-Elastik Tabaka: Endokardiumun en kalın tabakasıdır. Bol miktarda elastik ağlardan ve yerine göre değişik miktarda düz kas demetlerinden yapılmıştır.

d. Subendokardial Tabaka: Gevşek bağ dokusundan yapılmıştır, endokardiumu miyokardiuma bağlar; miyokardiumun interstisiyel bağ dokusu ile devam eder.

Miyokardium, kalp duvarının en kalın tabakasıdır. Ağ şeklinde özel bir tip enine çizgili kas dokusundan yapılmıştır. Miyokardiumun kas lifleri dallanır ve bu dallar aracılığıyla komşu liflerle bağlantı yaparak üç boyutlu

bir kas ağı teşkil ederler. Bu ağın aralıkları vardır. Lifler arasında bağlantı kuran yan dallar çeşitli düzlemlerde bulunmakla beraber, yine de miyokard bölgesine göre değişen belli bir yönleri vardır. Bu yüzden lifler birbirine oldukça paralel seyrederek. Ağ biçiminde düzenlenmiş olan kalp kası dokusu sinsitium teşkil etmez. Lifleri enine kat eden özel yüzey farklılaşmaları discus intercalaris'lerde biri diğerine karşı hudutlanan ayrı hücre birimlerinden yapılmıştır.

Pericardium, miyokardiumun dış yüzünü örten çift yapraklı bir seröz membrandır. İç yaprak, lamina visceralis veya epikardium, dış yaprak lamina parietalis veya hakiki anlamıyla perikardiumdur. Bu iki yaprağın birbirine bakan yüzeyleri yassı poligonal hücrelerden tek sıralı bir epitel tabakası ile örtülüdür. Mezodermden gelişen bu epitle mezotel denir. Kalbin dış yüzünü tamamen saran perikard, boşluğuna bakan sölom (coelom) epitelleri ile kaplı dış yüzü parlaktır. Kalbe bakan fibröz katı miyokardın endomisiyum'u ile kaynaşmıştır. Obes tiplerde epikard ile miyokard arasında adipoz doku teşekkül eder^{9,10}

Sinoatrial düğüm ve atrioventriküler düğüm yapı itibariyle birbirine benzer. Düğümlerin kas lifleri, mekik şeklinde küçük liflerdir. Çapları, miyokard liflerinin yarısı kadardır (1/2). Bu kas liflerinden hemen her yönde, çok sayıda dallar çıkarak komşu liflere dik açılarla kavuşur. Bu

suretle ileri derecede dallanmış bir kas ağı teşkil ederler. Düğümlerin kas lifleri enine çizgilenme gösterir. Enine çizgili miyofibriller miyokard kas liflerine göre daha az miktarda ve lifin ancak en periferik kısmında bulunurlar. Bu lifler arasında bol kapillerli bağ dokusu, otonom sinir sistemine ait parasempatik ve sempatik sinir pleksusları yayılmıştır. Periferik ganglionlarda da bulunabilir. Düğümlerin kenarlarında, özel kas lifleri radyer olarak miyokarda doğru uzanıp bilinen miyokard lifleri arasında kaybolurlar. Bu yüzden düğümler miyokarda karşı keşin bir sınır göstermezler. Memelilerde, sinoatrial düğüm ile atrioventriküler düğüm, uyarım iletici sistemin özel kas dokusu ile birbirine bağlı değildir¹⁰.

KALP KASININ FİZYOLOJİSİ

Kalp, üç ana kas tipinden (atrial kas, ventriküler kas, özel uyarı ve ileti lifleri) oluşmuştur. Atrial ve ventriküler kas lifleri, iskelet kas liflerine çok benzer bir şekilde kasılırlar. Diğer taraftan, özel uyarı ve ileti lifleri ancak zayıfca kasılabilirler. Çünkü az miktarda kontraktıl lifçikler ihtiva ederler. Fakat bu yapı kalp için bir uyarı sistemi ve bütün kalpteki uyarıların iletimi için bir taşıma sistemi sağlar^{15,40}.

KALP KASININ FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

Kalp kası lifleri kafes şeklinde bir düzen gösterirler. Kalp kası bir iskelet kası gibi çizgilidir. İskelet kasında bulunan aktin ve miyozin kollagen lifcikleri içeren tipik miyofibrillere sahiptir. Bu aktin ve miyozin lifcikleri o şekilde içiçe geçmişlerdir ki,iskelet kasında olduğu gibi kasılma olayı sırasında birbirleri üzerinde kayarlar. Kalp kası liflerini bir açı yapacak şekilde enine kat eden koyu bölgelere ara diskler adı verilir.Oy-
sa bunlar gerçekte her kalp kası hücrelerini birbirinden ayıran hücre zarlarıdır. Kalp kası lifleri birbiri ile diziler şeklinde bitişmiş olan bir dizi hücrelerdir. Buna rağmen,ara diskteki elektriksel direnç, kalp kası lifinin zarı dışındaki direncin sadece 1/400'üdür. Bundan dolayı, fonksiyon bakımından iyonlar kalp kası liflerinin eksenleri boyunca nisbeten kolaylıkla akarlar, böylece aksiyon potansiyeller önemli bir engele uğramaksızın,ara diskleri geçerek bir kalp kası hücrelerinden diğerine yayılırlar. Bu nedenle kalp kası bir fonksiyonel sinsityumdur.Bu fonksiyonel sinsityumun içinde kalp kası hücreleri o kadar sıkı bağlanmışlardır ki,bu hücrelerden birisi uyarıldığı zaman aksiyon potansiyeli hücreden hücreye ve ağ şeklindeki ara bağlantılara yayılarak bütün hücrelere taşınmış olur.

Kalp,atrial sinsityum ve ventriküler sinsityum olmak üzere iki ayrı fonksiyonel sinsityumdan oluşmuştur.Bunlar

lar. Atrial kasılma böylece % 30 ek bir ventriküler doluş sağlar. Bundan dolayı,atriumlar basitçe primer pompalar olarak görev yaparlar ve pompa olarak çalışan ventriküllerin etkinliğini yaklaşık % 30 oranında arttıırırlar.Buna rağmen,kalp normal istirahat koşullarında bu ekstra % 30 etkinlik olmaksızın dahi oldukça tatminkar bir şekilde çalışmaya devam edilebilir.Normal olarak kalp vücudun ihtiyacının gerektirdiğinden % 300-400 daha fazla kanı pompalayabilme yeteneğindedir. Bundan dolayı,ekzersiz yapılmadığı taktirde herhangi bir şey farkedilmez. Fakat,atriumların pompa etkisinden yoksun olarak ekzersiz yapılırsa kalp yetersizliğinin akut belirtileri,özellikle nefes darlığı meydana gelir¹⁵.

KALP KASININ KASILMASI

Kalp kası miyofibrillerinin kasılmasına neden olan bizzat aksiyon potansiyeli değildir. Kasılmaya asıl sebep olan kalsiyum iyonlarının miyofibriller içerisine hareketidir. Bu olay muhtemelen şu şekilde meydana gelmektedir: Aksiyon potansiyeli kastan geçerken "T" tübülleri(kas lifi içinde T borucukları miyofibrillere dik konumda yerleşmiş olmalarına rağmen, sarkoplazmik retikulum borucukları miyofibrillere paralel olarak yerleşmişlerdir) ile aynı zamanda liflerin içine doğru da yeni aksiyon potansiyeli akımlarına neden olur. Bu T tübülleri aksiyon po-

tansiyellerinin aynı zamanda sarkoplazmik retikulum sarnıçlarından (cisternae) kalsiyum iyonlarının serbest hale geçmesine sebep oldukları kabul edilmektedir. Kalsiyum iyonları miyofibriller içine süratle yayılırlar, aktin ve miyozin lifciklerinin birbirleri üzerinde kaymasına yol açan kimyasal reaksiyonları katalize eder. Bu da kas kasılmasını meydana getirir. Aksiyon potansiyeli bittikten hemen sonra, kalsiyum iyonları, tekrar geriye, sarkoplazmik retikulumun longitüdinale tübüllerine taşınırlar. Böylece birkaç milisaniyelik bir zaman için miyofibrillerin çevresindeki kalsiyum iyonlarının yoğunluğu kasılmayı devam ettiren yoğunluğun altına düşer ve sonuç olarak kalp kası gevşer^{15,40}.

Aksiyon potansiyelinin voltajı ne kadar büyük ise ve süre ne kadar uzunsa, kalp kası kontraksiyonunun meydana getirdiği iş debisi de o kadar büyüktür. Büyüklüğün nedeni, artan voltajın veya aksiyon potansiyelinin uzayan süresinin, kas liflerinin miyofibrilleri içinde açığa çıkan kalsiyum iyonlarının miktarını çoğaltmasıdır. Böylece artan kalsiyum iyonlarının bizzat kasılma olayının kimyasal reaksiyonlarını arttırdığı sanılmaktadır.

Kalp kasın kontraktilesi başka bir deyimle kasılabilmesi, miyokardın herhangi bir uyarana karşısında gösterdiği kasılma yeteneğine kasılabilme özelliği denir. Bu, inotrop (inos= kuvvet, tropein= değiştirme) özellik olarak

bilinir. Aksiyon potansiyeli sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} iyonu açığa çıkarır. Serbestleşen Ca^{++} iyonu süratle miyofibrillere diffüze olur ve kimyasal reaksiyonları katalize eder. Bu kimyasal reaksiyonlar da aktin ve miyozin filamentlerini birbirini arasında kaydırır ve miyokard kasılması meydana gelir¹.

Kalp kası aksiyon potansiyelinin başlamasından birkaç milisaniye sonra kasılmaya başlar, fakat aksiyon potansiyeli bittikten birkaç milisaniye sonrasına kadar devam eder. Bundan dolayı, kalp kası kontraksiyonunun süresi aksiyon potansiyeli süresinin bir fonksiyonudur. Atrium kasında kasılma süresi yaklaşık 0.15 saniye, ventrikül kasında ise 0.30 saniye kadardır. Kalp atım sayısı arttığı zaman kasılma ve gevşeme fazlarının süreleri de belirgin şekilde azalır¹⁵.

SİNO-ATRIAL DÜĞÜM (SA)

Normal koşullarda atriumları dolayısıyla kalbi kasılmaya sevkeden uyarılar v.cava cranialis ile sağ atriumun arka duvarı tarafından oluşturulan sulcus terminalis'teki sinoatrial düğümden doğarlar. Bu düğüme ilk bulanların isimlerine izafeten **Keith-Flack** (1906) düğümü adı verilir. Sinoatrial düğüm sağ atriumun kası içinde gömülü olup iç biçimindeki lifleri miyokard liflerine oranla daha az dif-

feransiye olmuşlardır. Ağ biçiminde düzenlenmiş bu kas liflerinin aralarında az miktarda ganglion hücreleri (vagusun periferik ganglionları), sinir lifleri (sempatik parasempatik) ve kılcal damarlar bulunur. Bol sarkoplazma, fazla sayıda oval büyük çekirdek ve az miktarda miyofibril içerirler. Glukojen içerikleri düşüktür. Uzunluğu 20-25 mm genişliği 2-5 mm kadar olan düğüm, bir bağ dokusu ile çevrilmiştir. Sinoatrial düğümünden ritmik olarak doğan uyarılar atrium kası yolu ile sol atriumu ve ventriküler düğümüne iletilirler. Sinoatrial düğüm ile atrioventriküler düğüm arasında uyarıyı iletecek anatomik özel bir yol yoktur. Onun için uyarı bu mesafeyi 0.08 saniyede alır. Atrioventriküler düğümünden His Huzmesine, His Huzmesikollarına ve oradan da Purkinje sistemi vasıtasıyla sağ ve sol ventrikül kasına ulaşan uyarı kalbi kasılmaya sevketmiş olur. Sinoatrial düğümünden çıkan uyarı miyokardın dış yüzüne 0.23 saniyede ulaşır. Sinoatrial düğümün nomotop eksitasyon merkezi (pace-maker) olduğunu kanıtlayan bir çok deney mevcuttur (nomotop merkez veya yakınına elektriksel, kimyasal, ısı uyarılarının tatbiki ile). Kalbe normal olarak hakim olan uyarı doğuran özel bölge sinus venosus orijinli sinoatrial düğümdür. Kalpte mevcut, uyarı doğuran özel bölgeler içinde en frekanslısı sinoatrial düğüm olduğundan (dakikada 75-80) hakimiyet de bu düğümdedir. Sinus düğümü diğer bölgelerden daha süratli bir ritme sahip olduğundan, her deşarjında kalbin diğer taraflarını depolarize eder

ve repolarize olur. Diğer merkezler kendilerine ait deşarjı yapmadan sinus düğümü ikinci deşarjını göndererek tekrar her tarafı depolarize eder. Böylece atrioventriküler düğümü, Purkinje sistemi sinus düğümünden sık sık gelen depolarize edici uyarılar altında göz açıp bir türlü kendi ritmleriyle çalışamazlar, bizzat uyarıyı doğuramazlar. Sinus düğümüne istikrarı anormal bir membrana sahip hücre gözüyle bakılabilir.

Sinoatrial düğümün spontan aktivitesi, ortamın Ca^{++} , K^+ ve pH gibi kimyasal faktörlerin etkisi altındadır^{1,15,40}.

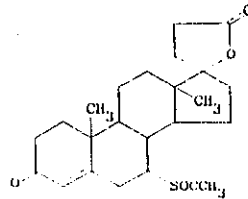
KULLANILAN DROGLARIN KİMYASAL VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

SPİRONOLAKTON (Aldakton A):

3-(3-oxo-7 α -acetylthio-17 β -hydroxy-4-androsten, (17 β -yl) propionic acid γ -lactone. Aldakton A, Verospiron.

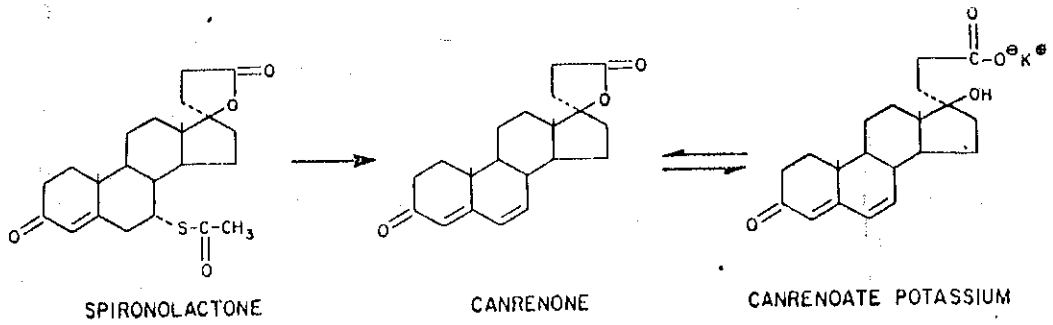
Kapalı formülü $C_{24}H_{32}O_4S$ olup molekül ağırlığı ise 416.59 dir. Yüzde dağılımı C= % 69.20, H= % 7.74, O=% 15.36, ve S= % 70.7 dir.

Konfigürasyonu:



Metanoldeki kristal formlarının erime noktası 134-135° (ayırışma ve ergime 201-202°) dir. Pratik olarak suda erimez, en çok organik solventlerde erir²³.

Spirolakton, Kawaga, C.M., ve arkadaşları (1957) tarafından izole edilmiştir²⁷. Klinikte tedavi amacıyla K tutucu diüretik olarak, hipertansiyon, primer hiperaldosteronizm, hepatik ascites ve akut ve kronik kalp yetmezliğinde kullanılmaktadır²⁷. Hatta spironolakton yüksek dozlarda posttravmatik beyin ödemlerinin tedavisinde kullanılmıştır²⁷. Gastrointestinal, nörolojik, dermatolojik ve endokrin rahatsızlıklarda kullanıldığı bildirilmektedir³⁶. Spirolakton 17.karbona bağlı bir lakton halkası ile diğer steroidlerle benzer yapı gösterir. Spirolakton, aktif aldaktonun esasıdır. Bundan dolayı da canrenoat, aşağıda görüldüğü gibi soluble potasyum tuzlarıyla suda çözüldüğünden K-canrenoat oluşarak intravenöz enjeksiyonda kullanılabilir²⁷.

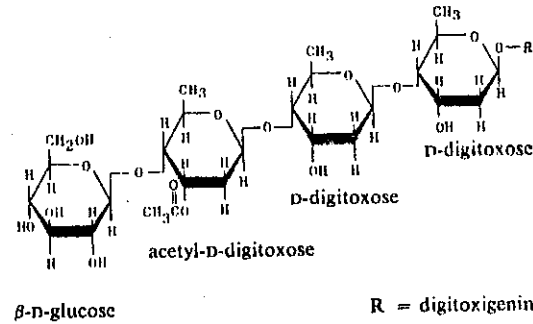


Yeni bir spironolakton preparatı olan prorenoat saf suda erir^{27,33}. Prorenoat'ın 40 mg'lık dozları ile spironolaktonun 100 mg'lık dozlarına alınan cevap farklı bulunmamıştır³⁴.

Lanatocid C (Cedilanid)

Digitalis Lanata'dan elde edilen glikozid prekürsürüdür. Suda az çözündüğünden tablet halinde kullanılır. Asetik asitsiz şekli olan deslanosid C (Cedilanid D) suda daha fazla çözündüğünden, enjeksiyonluk müstahzarları hazırlamak için kullanılır²¹. Kapalı formülü $C_{49}H_{76}O_{20}$ olup molekül ağırlığı 985.10 dur. Yüzde oranları ise C=% 59.74, H= % 7.78, O= % 32.48 dir. Digitalis lanata srrophulariaceae familyasındandır. Lanatosid A'nın yapısındaki R= digoxigenin olduğunda Lanatocid C'nin yapısını verir²³.

Konfigürasyonu:



Alkolde uzun düz prizmalar yapar.Yüksek vakumda 150° de kuruduktan sonra 248-250° de ergime noktasına ulaşır.

1 gr cedilanid 20 000 ml metanolde veya 2 000 ml kloroformda eriyebilir. Pyridin ve dioxanda kolaylıkla sol hale gelir. Pratikte petrol eteri ve eterde erimez²³.

Kalp glikozidlerinin terapötik yönden en önemli özellikleri miyokard kontraktilitesini arttırmalarıdır.Bu etkinin mekanizması kesinlikle bilinmemektedir. İleri sürülen hipotezler:

- a. Hücre kalsiyumu üzerine etki,
- b. Na⁺ ve K⁺ değişimi üzerine etki,
- c. Aktomiyozin üzerine etkidir.

Kalp glikozidleri eksitabl hücre membranındaki sodyum ve potasyuma bağımlı ATPaz'ı ufak konsantrasyonları ile inhibe ederler. Diğer ATPaz'lar üzerine etkisizdirler. Membran ATPaz'ı depolarizasyon sırasında içeri giren Na⁺u dışarı ve o sırada dışarı çıkan K⁺ u içeri taşıyan ve sodyum pompası diye bilinen aktif transport olayının temelini teşkil eder. Bu enzimin inhibisyonu miyokard ve diğer eksitabl hücreler içinde Na⁺ konsantrasyonunun artmasına ve K⁺ konsantrasyonunun ise azalmasına neden olur.

Kalp glikozidlerinin kalp üzerindeki pozitif inotrop etkisi ve toksisitesi fazla olanları,membran ATPaz' ını

kuvvetli inhibe ederler. Ortamda K^+ konsantrasyonunun artması bu ilaçların kardiyak ve enzimatik etki kuvvetinin azalmasına neden olur. Membran ATPaz'ını inhibe eden Ca^{++} kalp glikozidlerinin kardiyak etkisini arttırır. Bu enzimin etkinliğini azaltan Mg^{++} ise kalp glikozidlerinin kardiyak etkilerini azaltır. Bir yandan kalp glikozidlerinin kardiyak ve enzimatik etki kuvveti arasındaki korrelasyon, diğer yandan çeşitli etkenlerin enzim üzerindeki etkileriyle glikozidlerin kardiyak tesirlerini değiştirme biçimleri arasındaki ilişki, glikozidlerin kalp üzerindeki etkilerinin adı geçen enzimin inhibisyonuna bağlı olabileceğini telkin eder.

İzah edilen bu mekanizma ve diğer etki mekanizmaları sağlam deneysel kanıtlara dayanmakta ise de kalp glikozidlerinin kardiyak etkilerinin temel nedenini kesinlikle ortaya koymaktan uzaktır^{6,17,21,39}.

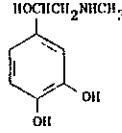
EPİNEPHRİN (adrenalin)

1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)-ethanol, Methylaminoethanolcathechol, Adrenalin.

Kapalı formülü $C_9H_{13}NO_3$ olup molekül ağırlığı 183.20 dir. Yüzde dağılımları C= % 59.0, H= % 7.15, N= % 7.65 ve O= % 26.20 dir.

Sempatomimetik özellikteki hormonlar en çok adrenal medullasından salınır. İnsan ve hayvanlarda L formu oluşur. Hayvanların adrenal glandlarından elde edilmiştir.

Konfigürasyonu:



Hidrokloridli dl formu mevcut olup kapalı formülü $C_9H_{14}ClNO_3$ tür. Suda kolayca sol haline geldiği halde absolut alkolde güçlkle erir. Ufak kristaller, hava veya ışığa maruz kalırsa yavaş yavaş kahverengi hal alır²³.

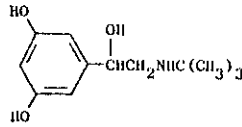
Alfa ve beta adrenerjik reseptörleri uyaran direkt sempatomimetik bir ilaç olan adrenalın kalpte beta etkisi uyarıcı rol oynar. Geçici aritmilere de sebep olduğundan fazla kullanılmaz. Adrenalin tuzları suda eriyen beyaz renkli tuzlardır. Fakat dayanıksızdırlar. Solusyonları pembeleşir ve demir perklorürle yeşil bir renk oluşturur (vulpian reaksiyonu). Vücutta normal olarak bulunur. Güçlü bir kardiyak stimülandır. Direkt olarak miyokard beta reseptörlerine ve iletici dokularına etki eder.

Küçük dozlarda kalp kontraksiyon gücünde artma (pozitif inotrop etki) ve kalp frekansında hızlanma (pozitif kronotrop etki) görülür. Adenil siklaz bir çok madde ile özellikle adrenalin tarafından aktive edilir ve sıklık 3,5 AMP çok sayıda farmakolojik etkide ikinci mediyatör gibi rol oynar^{6,17,21,39}.

TERBUTALİN (Bricanyl)

1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-(tert-butylamino) ethanol, kapalı formülü $C_{12}H_{19}NO_3$ olup molekül ağırlığı 225.29 dur. Atomların yüzde dağılımları ise C= % 63.97, H= % 8.50, N= % 6.22 ve O= % 21.30 dur.

Konfigürasyonu:



Sülfatlarla bileşik yapar ve kapalı formülü $C_{24}H_{40}N_2O_{10}S$ şeklini alır. Ergime noktası 246-248° dir²³.

Etilendiamin ile teofilinin sulu preparatları mevcut olup kapalı formülleri $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_4(NH_2)_2 \cdot 2H_2O$ dur²³.

Teofilinin suda eriyen türevleri parenteral yolla kullanılır. Amifilin, teofilin etilendiamin'dir. Suda erir. Yeşilimsi beyaz renkte olup toz yada granül şeklindedir. Tadı acıdır. Açıkta kaldığında etilendiamin uçar, teofilin açığa çıkar. Kısa fakat güçlü idrar artırıcı etkiye sahiptir.

Koroner kan damarlarını genişletici etkisi çok belirgindir. Bu etki sonucu artan kan akımıyla miyokard daha iyi beslenir ve kalbin mekaniksel iş verimi artar.

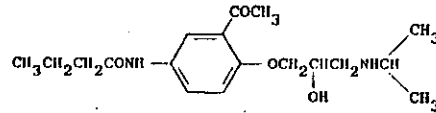
Teofilin siklik AMP'yi inaktive eden fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek bronkodilatatör etki yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca teofilinin beyine giden damarları daraltıp beynin kan ile sulanmasını azaltarak beyin kanında CO_2 düzeyini artırdığı böylece solunumu uyardığı ileri sürülmektedir. Teofilin kalp atışlarını hızlandırır (pozitif kronotrop etki) ve kalp kontraktilesini güçlendirir (pozitif inotrop etki). Sonuçta kardiyak debide artış görülür. Ancak miyokard oksijen konsomasyonunda artış yapar ve sekonder bir etki olarak koroner debiyi yükseltir. Teofilin hafif arterioler vazodilatasyon yapar. Diüretik etki teofilinde ksantin cisimlerine göre kuvvetlidir. Bronşiyal astma tedavisinde aminofilinin önemli yeri vardır. Amino-

filinin parenteral kullanma endikasyonlarından biri de, spesifik etkisinin görüldüğü Cheyne-Stokes solunumudur. Aminofilin düz kas rölaksantı olarak kullanılır^{6,17,21,39}.

ACEBUTOLOL (Prent)

3'-acethyl-4'- [2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy] butirilanide, 1-(2-acetyl-4-n-butyramidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropane. Kapalı formülü $C_{18}H_{28}N_2O_4$ olup molekül ağırlığı 336.43 dür. Yüzde dağılımları ise C= % 64.26, H= % 8.39, N= % 8.33 ve O= % 19.02 dir.

Konfigürasyonu:



Hidrokloridli formları (acebutolol-hydroclorid) nın kapalı formülleri $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$ şeklindedir. Tedavide beta adrenerjik bloker olarak kullanılır²³.

Kalpdeki beta adrenerjik reseptörleri bloke ederek sempatik tonusu kaldırırılar. Sonuçta kalbin atış hızını,

kontraktilitesini ve metabolizmasını deprese ederler. En önemli sakıncaları, negatif inotrop etkileri nedeniyle kalp yetmezliğine eğilim yaratmalarıdır²³.

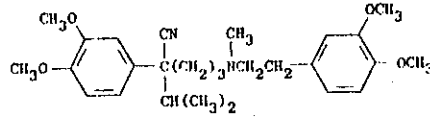
VERAPAMİL (İsoptin)

α -isopropyl- α (N-methyl-N-homoveratryl)- γ - amino-propyl-3,4-dimethoxyphenylacetonehidroklorid.

5-(3,4-dimethoxyphenyl) metilamino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitrile. D 365 İsoptin.

Kapalı formülü $C_{27}H_{38}N_2O_2$ olup molekül ağırlığı 454.59 dur. Atomların yüzde dağılımları, C= % 71.33, H= % 8.43, N= % 6.16 ve O= % 14.08 dir.

Konfigürasyonu:



Yapışkan, yağlı sarımtırak (solgun sarı) görünümündedir. Pratik olarak suda erimez. Hekzanda tedbirli olarak sol hale gelir. Kloroform, etilasetat, aseton ve düşük alkol-lerde kolaylıkla sol hale gelir. Hidrokloridle yaptığı bi-

leşiklerin kapalı formülü $C_{27}H_{39}ClN_2O_4$ dür. Kloroformda güçlükle sol hale gelir. Etil asetat, aseton, isopropanol ve etanolde sol hale gelir. Metanolde kolayca erir²³.

Kliniğe koroner vasodilatör olarak girmiştir. Fakat bilahare Ca^{++} antagonisti olarak antiaritmik ve hipertansiyon tedavisi alanında daha fazla kullanım sahası bulunmuştur. Verapamil koroner dilatatör ve ayrıca zayıf kinidin benzeri olan bir ilaçtır. Kalpteki adrenerjik nöronları bloke ettiği de ileri sürülmüşse de bu doğru çıkmamıştır. Supra ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde Verapamil etkili bulunmuştur.

Verapamil kinidin gibi (etkisi az da olsa) sinoatriyal düğüm hücreleri dahil bütün otomatik hücrelerde spontan depolarizasyon hızını yavaşlatır. Bunun sonucu spontan atış hızını azaltır. Depolarizasyon hızını yavaşlatır ve repolarizasyon süresi uzar.

MATERYAL VE METOD

Deney hayvanı olarak 2-3 kg ağırlığında 16 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır.

Parsiyel izole kalp preparatı elde etmek için önce kansız dekapitasyon işlemi yapıldı²⁸. Dekapite edilen hayvan ameliyat masasına bağlandı ve hemen toraks açıldı. Kalp apeksinden (apex cordis) dişli bir pensetle tutularak, arterlerden tamamen izole edildi. Bu işlemlere başlamadan önce, oda ısısında saf oksijenle perfüze edilmeye başlanmış olan fizyolojik sıvı içerisine alınan kalbe şu işlemler yapıldı:

- a. Perikard açıldı,
- b. Sağ ve sol avrikulalar terminallerinden makara ipliği ile bağlandı.
- c. Atriumlarla ventrikülleri birbirinden ayıran sulcus

coronarius'tan makasla bir kesi yaparak atriumlar izole edildi³⁰. Elde edilen izole atrium preparatı, izole organ banyosundaki üniteye suspande edildi. Avrikula'lara bağlanmış olan ipliklerin birisi, izole organ ünitesine monte edilen çengelli cam boruya diğeri de yazıcı uca bağlı manevelaye bağlandı. Yazıcı uç ve yazdırıcı manevelaya bağlı kontrol ağırlık, spontan kayıta en büyük amplitüdü eğri elde edilebilecek şekilde equilibre edildi. Spontan aktivitenin devamı süresince preparat ortamı saf oksijenle perfüze edildi. Bu arada stok perfüzyon sıvısı da bir kompresör vasıtasıyla atmosfer havası ile doyuruldu^{25,26,30}.

İyi bir spontan kayıt için şu noktalara dikkat edildi:

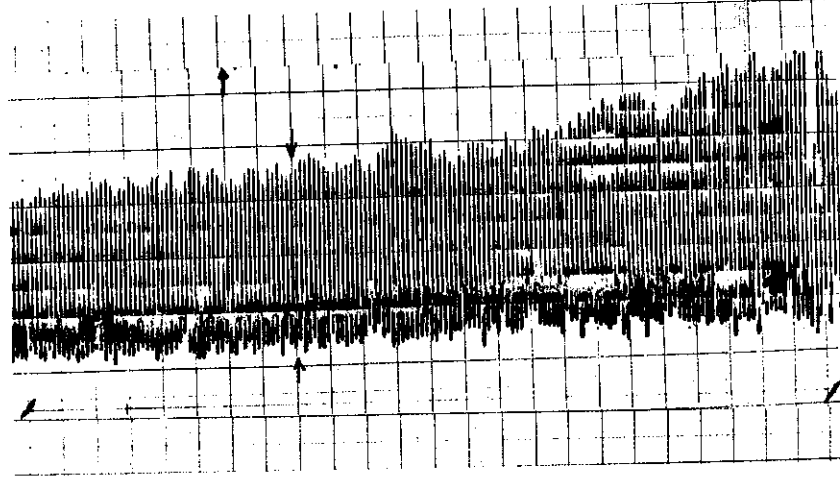
a. İzole atriumlar çok çabuk, dikkat ve titizlikle prepare edildi.

b. Fizyolojik sıvı (ringer-locke) saf oksijenle yeteri kadar perfüze edildi.

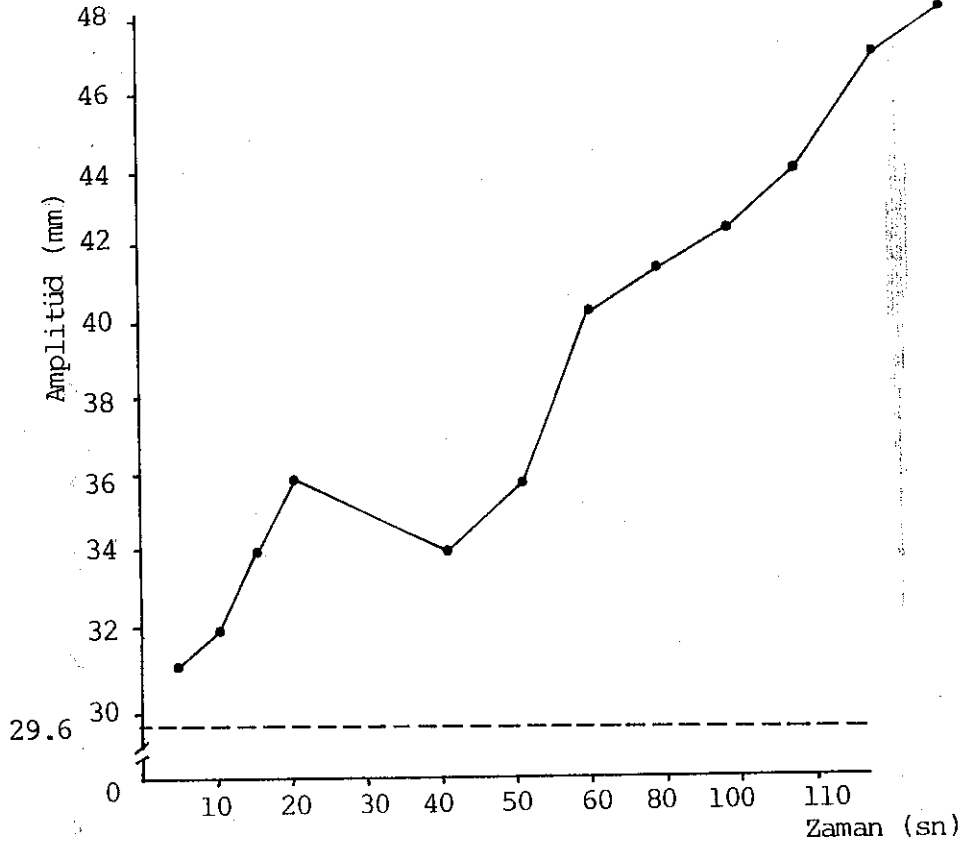
c. S-A düğümü (Keith-Flack nodu)'un tahrip edilmemesi için gerekli özen gösterildi.

d. Hazırlanan preparat mümkün olduğu kadar ventrikül miyokardından temizlendi.

e. İzole organ banyosunun ısısı 30⁰ C'de sabit tutuldu.



Resim 9: Spirolaktomun 2×10^{-3} Dilusyonunun 9 dzm Dozda Uygulanmasıyla Elde Edilen Pozitif İnotropi.

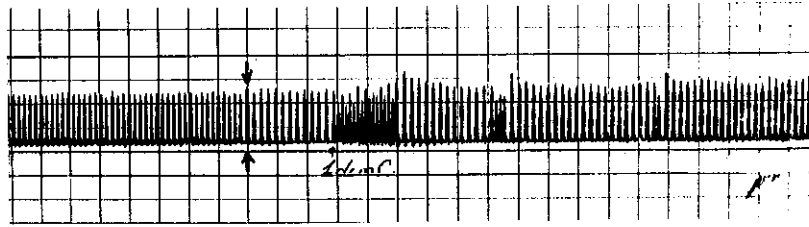


Şekil 9: Resim 9'da Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.

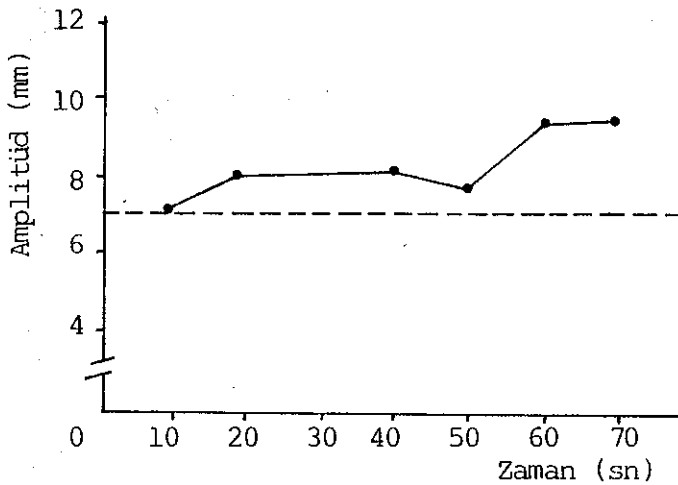
Cedilanid:

Cedilanid (lanatocid C) 2×10^{-5} dilusyonunun değişik dozları kullanılmıştır. Bütün denemelerde pozitif inotropi görülmüştür (Resim 10,11). Cevap eğrisi amplitüdüleri kontrol eğrisi amplitüdülerine göre 3 mm ile 8 mm arasında artmıştır. Bu artışlar cedilanid'in farklı dozlarda % 40 ile % 116'lık bir pozitif inotrop etkiye neden olduğu saptanmıştır.

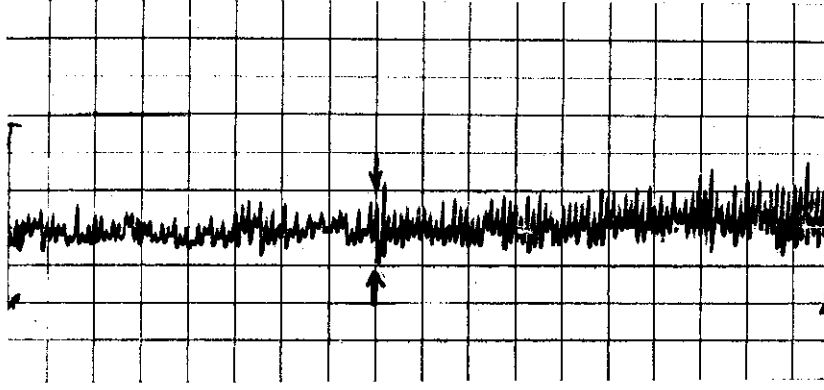
Aynı dilusyonda cedilanid 10 dzm dozda preparat yıkanmadan ardarda üç defa denenmiş, ilk 10 saniyede cevap amplitüdü artmasına rağmen daha sonra azalmıştır (Resim 12).



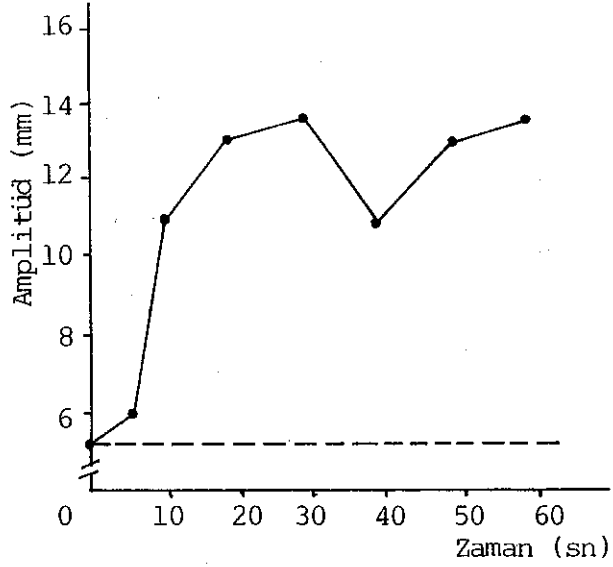
Resim 10: Cedilanid'in 2×10^{-5} Dilusyonunun 1 dzm Dozda Uygulanmasıyla Elde Edilen Pozitif İnotrop Etki. Cevap eğrisinde negatif kronotropi de görülmektedir.



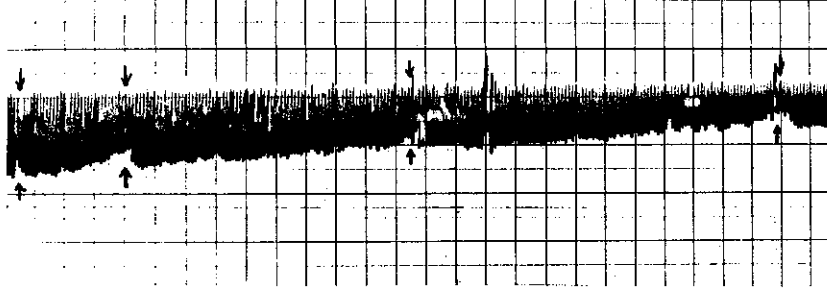
Şekil 10: Resim 10'da Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.



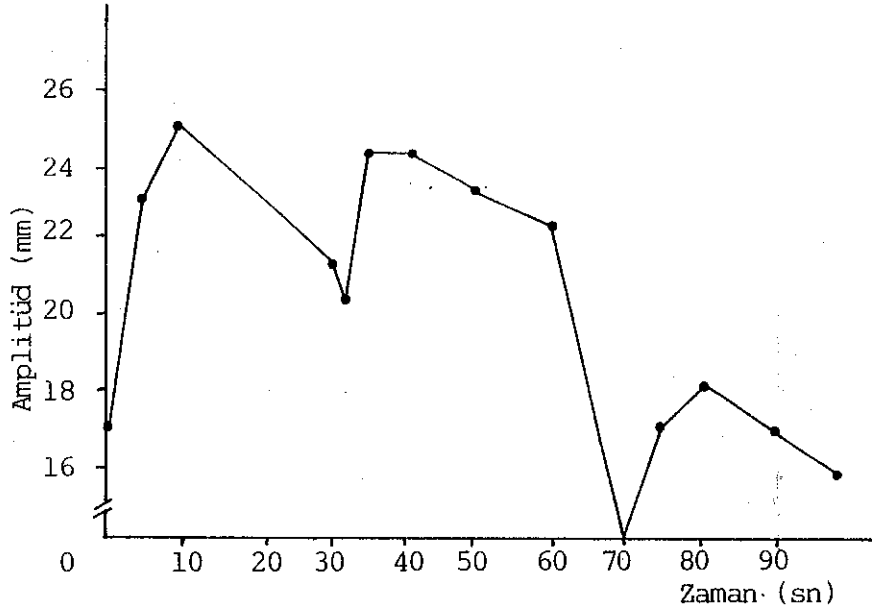
Resim 11: Cedilanid'in 2×10^{-5} Dilusyonunun 5 dzm Dozdaki Pozitif İnotropik Etkisi.



Şekil 11: Resim 11'de Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.



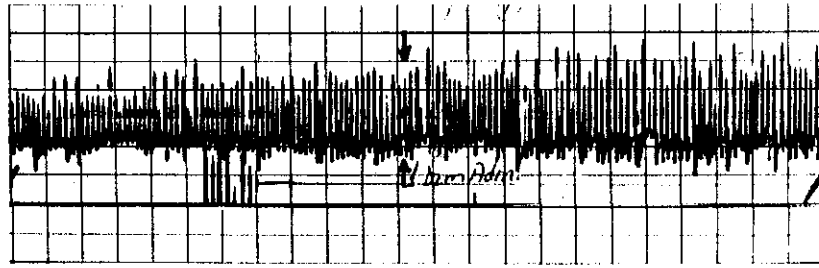
Resim 12: Cedilanid'in 2×10^{-5} Dilusyonunun 10 dzm Dozda Birbiri Ardısıra Üç Defa Verilmesiyle Toksikiteye Bağlı Amplitüd Azalması.



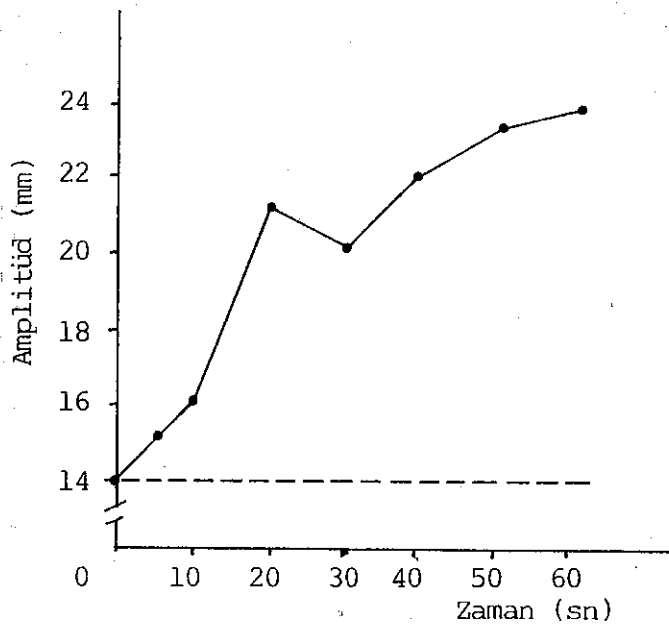
Şekil 12: Resim 12'de Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.

ADRENALİN

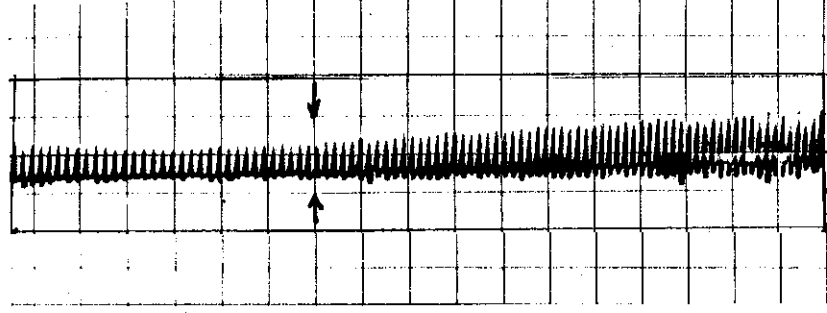
Adrenalin (epinefrin) 5×10^{-5} dilusyonunun farklı dozları kullanılmıştır. Bütün denemelerimizde pozitif inotrop etki görülmüştür (Resim 13,14, Şekil 13,14). Cevap eğrisi amplitüdüleri 3 mm ile 5 mm arasında artmıştır. Bu artış adrenalin'in değişik dozlarda % 22 ile % 100'lük bir pozitif inotrop etkiye neden olduğu bulunmuştur.



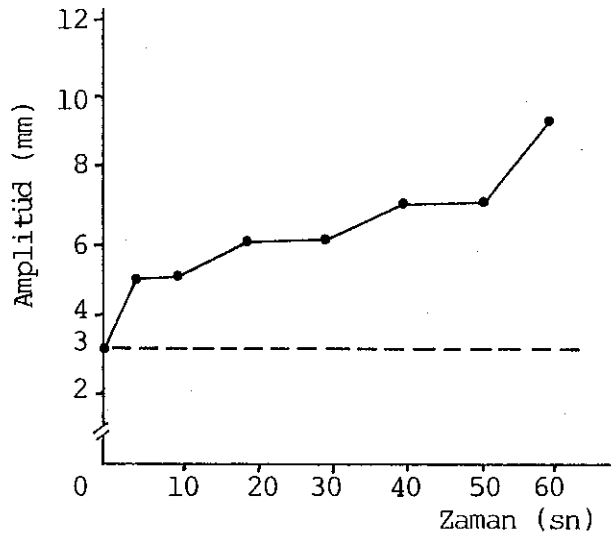
Resim 13: Adrenalin'in 5×10^{-5} Dilusyonunun 1 dzm Uygulanmasıyla Oluşan Pozitif İnotropik Etkiyi Gösteren Trase.



Şekil 13: Resim 13'de Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.



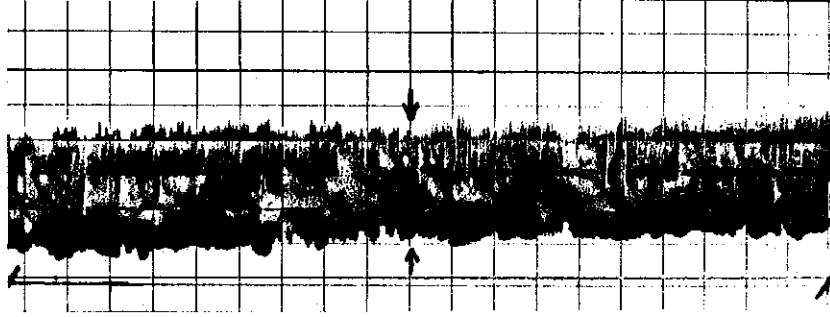
Resim 14: Adrenalin'in 5×10^{-5} Dilusyonunun 4 dzm Dozda Uygulanmasıyla Oluşan Pozitif İnotropik Trase.



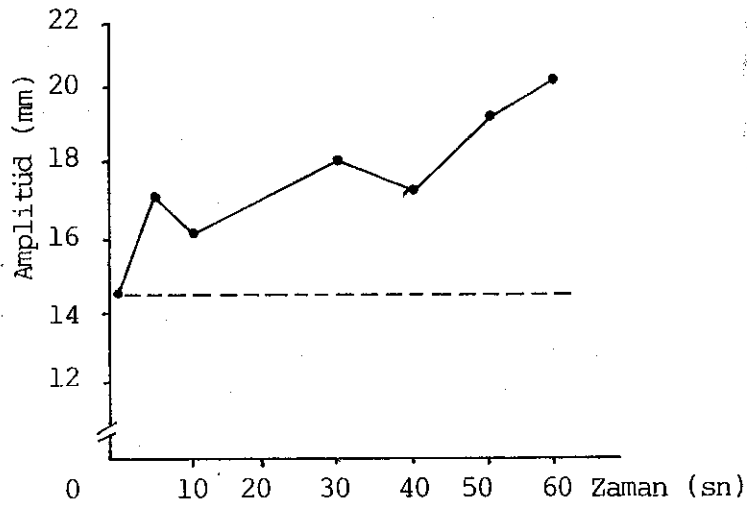
Şekil 14: Resim 14'de Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Cevabı.

BRİKANYL

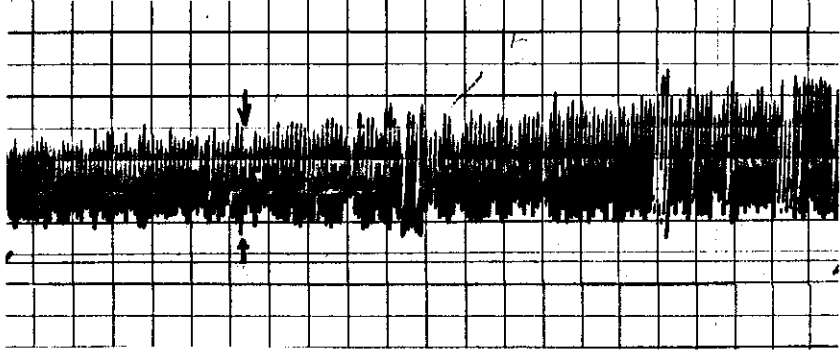
Brikanyl (terbutalin) 5×10^{-5} dilusyonunun değişik dozlarında kullanılmıştır. Bütün denemelerde pozitif inotropi görülmüştür (Resim 15,16, Şekil 15,16). Bulgularımızda cevap eğrisi amplitüdleri kontrol eğrisi amplitüdüne göre 3 mm ile 6 mm arasında artmıştır. Bu artış brikanyl-in farklı dozlarda % 10 ile % 45 oranında pozitif inotrop etkiye neden olduğunu göstermektedir.



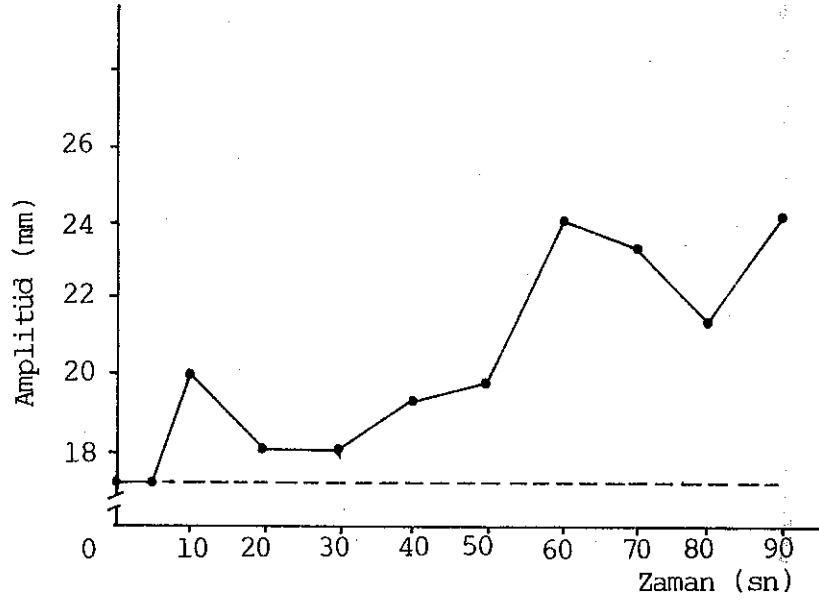
Resim 15: Brikanyl'in 5×10^{-5} Dilusyonunun 5 dzm Dozda Uygulanmasıyla Oluşan Trase.



Şekil 15: Resim 15'de Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.



Resim 16: Bricanyl'in 5×10^{-5} Dilusyonunun 8 dzm Dozda Uygulanmasıyla Oluşan Pozitif İnotropi.

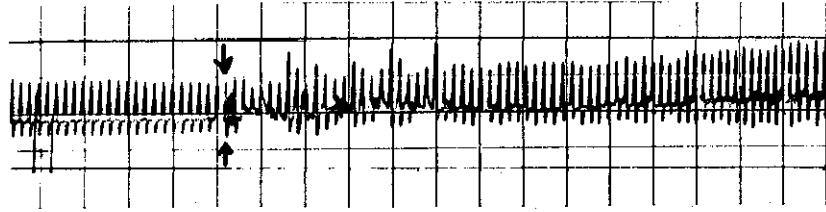


Şekil 16: Resim 16'da Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.

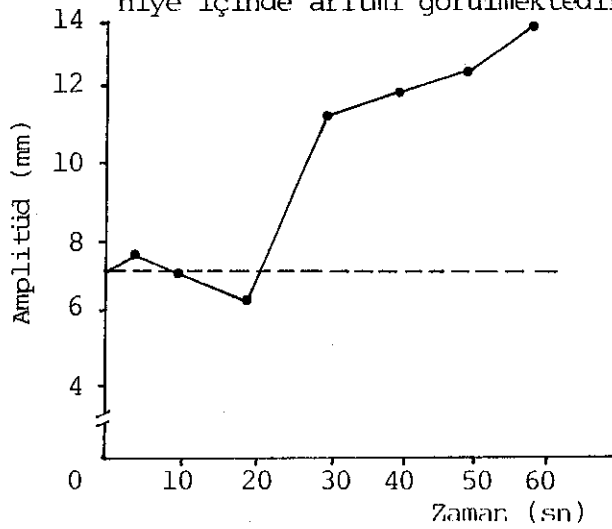
AMİNOFİLİN

Aminofilin (aminocardol) 2.4×10^{-3} dilasyonun değişik dozlarında denenmiştir. Kullanılan bütün dozlarda pozitif inotrop etki kaydedilmiştir (Resim 17,18, Şekil 17,18). Kontrol eğrisine göre cevap amplitüdlerindeki artışlar doza bağlı olarak değişmektedir. Amplitüdeki bu artışlar 1 mm ile 7 mm arasındadır. Bu değerler aminofilinin % 13 ile % 70 arasında pozitif inotrop etkiye neden olduğunu göstermektedir.

Aminofilinin bazı dozlarında ise cevap amplitüdü artmasına rağmen aritmi gözlenmiştir (Resim 19).



Resim 17: Aminofilin'in 2.4×10^{-3} Dilusyonunun 10 dzm Dozda Kullanılmasıyla Oluşan Pozitif İnotropik Cevap (İlk 25 saniye içinde aritmi görülmektedir).



Şekil 17: Resim 17'de Verilen Trasenin Pozitif İnotropik Artış Grafiği.

Ö Z E T

Spironolaktonun tavşan izole atrium preparatlarında pozitif inotrop etkisi, bu etkisi bilinen diğer ilaçlarla karşılaştırılarak incelendi. Kullanılan ilaçlar değişik dilusyon ve dozlarda denendiğinde doza bağlı reversibl miyokard kontraktilesinde artışlar görüldü. Bu etki diğer pozitif ve negatif inotrop etkili ilaçlarla karşılaştırıldı. K-canrenoat (Aldacton^RBoehringer Mannheim GmbH 200 mg,10 ml amp) ile izole atrium preparatlarında yapılan çalışmamızda 0.2-2 mg arasında dozlar kullanılmış % 17 ile % 54 oranında pozitif inotrop etki artışı elde edilmiştir.

Bulgularımız ve literatürdeki bilgiler spironolaktonun diüretik etkisi yanında ihmal edilemeyecek bir pozitif inotrop etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Akgün, N.: Dolaşım fizyolojisi, Ege Üniv. Tıp Fak. Yayınları, No: 92, s. 103-107, İzmir (1981).
2. Başar, E.: Biophysical and Physiological systems analysis. Addison-Wesley Publishing Company, Inc. Ankara (1976).
3. Basinger, G.J., and Gittes, R.F.: Antiandrogenic effects of spironolactone in rats. J.Urol. 111:77 (1974).
4. Chien, Y.W., Hofmann, L.M., Lambert, H.J., and Tao, L.C.: Binding of spiro lactones to human plasma proteins. J.Pharm.Sci. 65:1337 (1976).
5. Coraboeuf, E., Deroubaix, E.: Effect of a spironolactone derivative, sodium canrenoate, on mechanical and electrical activities of isolated rat myocardium. J.Pharm.Exp.Therap. 191:128 (1974).
6. Dökmeci, İ.: Farmakoloji. Diyarbakır Üniv. Tıp Fak. Yayınları, Diyarbakır Üniv. Basımevi (1979).

27. Ochs, R.H., Greenblatt, B.G., Bodem, G., Smith, W.T.: Spi-
ronolactone. Am.Heart J. 96:389 (1978).
28. Özesmi, Ç., Özesmi, M., Demir, N.: ACTH'nin Trakeal Düz
Adeleye İn Vitro Etkisi. Solunum: 39 (1981).
29. Özesmi, M.: Özel görüşme, Kayseri (1983).
30. Perry, W.L.M.: Pharmacological Experiment on isolated
preparations. Churchill Livingstone, Edinburg, London
and New York, Second Edition (1970).
31. Ramsay, L., Harrison, I., Shelton, J., and Tidd, M.:
Relative potency of prorenoate and sipronolactone
in normal man. Clin.Pharmacol.Ther. 18:391 (1975).
32. Ramsay, L., Shelton, J., and Tidd, M.: The pharmacodyna-
mics of single doses of prorenoate potassium and
spironolactone in fludrocortisones treated normal
subjects. Br.J.Clin.Pharmacol.3:475 (1976).
33. Roos, J.C., Boer, P., Peuker, K.H., Dorhout Mees, E.J.:
Changes in intrarenal uric acid handling during
chronic spironolactone treatment in patients with
essential hypertension. Nephron, 32:209 (1982).
34. Schröder, R., Schüren, P.K., Biamino, G., Meyer, V., und
Sadec, W.: Positiv-inotrope herzwirkung von aldadien-
kalium (aldacton proinjectione). Klin.Wschr.49:1093
(1971).
35. Schröder, R., Ramdohr, B., Hütteman, U., und Schüren, P.:
Direkte positiv-inotrope herzwirkung von aldactone
(spironolacton, canrenoat-kalium) Dtsch.Med.Wsch.97:
1535 (1972).