

DENEYSEL İNTRAPERİTONEAL KURŞUN ASETAT UYGULAMASININ KOBAYLARDA ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNE ETKİSİ

*Effect of Administration of Experimental Intraperitoneal Lead Acetate on
Electrocardiogram in Guinea Pigs*

Çiğdem ALTINSAAT*
Nesrin SULU***

Metehan UZUN**
Aysun ÖZTÜRKMEN****

Summary

This study was designed to evaluate the changes formed in ECG pattern after the administration of different doses of lead acetate in guinea pigs.

For this purpose, all the observations were made on healthy male guinea pigs of the 300-350 g and three mounts age. The guinea pigs were divided into four groups equally. One group was chosen as a control group. The animals were injected intraperitoneally with different doses of lead acetate(0.1, 0,5 and 1,0 mg/kg body weight) daily for 7 days at 9.00 and 21.00 hrs. Control animals was injected with a corresponding volume of sterile physiological saline.

On the 15th and 30th day of the study, ECG was recorded from each group, by adjusting, the speed 50 mm/sn.

ECG in lead II showed marked decreased heart rate, abnormal heart rythym, increases in P-R and S-T intervals, especially, in maximum doses of lead exposure on the 15th day.

Key word: Lead poisoning, electrocardiogram, guinea pig

Özet

Araştırmada, 3 aylık, 300-350 g. ağırlığında, sağlıklı, toplam 20 kobay kullanıldı. Uygulamalar, I. deney grubuna 0,1 mg/kg, II. deney grubuna 0,5 mg/kg ve III. deney grubuna 1,0 mg/kg kurşun olacak şekilde, kurşun asetat 1 ml serum fizyolojik içine katılarak periton içi yapıldı. Kontrol grubuna sadece 1 ml serum fizyolojik verildi. Uygulamalara sabah akşam birer kez olmak üzere 7 gün boyunca devam edildi.

Uygulamaları izleyen 15. ve 30. günlerde, EKG aygıtının hızı 50 mm/sn olacak şekilde bütün grupların EKG'leri yazdırıldı.

Elde edilen derivasyonlardan II. derivasyonun incelenmesi ile değişikliklerin genelde 15. günde ortaya çıktığı ve en yüksek dozda kurşun uygulanan grupta daha belirgin olduğu saptandı. Bu değişikliklerin, kalp atımında yavaşlama, P-R aralığında uzama, kalp ritminde düzensizlik ve S-T parçasında uzama şeklinde olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Kurşun zehirlenmesi, elektrokardiogram, kobay

* Dr. A. Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A. B. D., Ankara

** Araş. Gör. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara

*** Prof. Dr. A. Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A. B. D., Ankara

**** Şap Enstitüsü, Ankara

Giriş

Kurşun kirliliği, özellikle dünyanın gelişmiş ülkelerinde karşılaşılan önemli çevre sorunlarından biridir (18). Kurşun beyin, merkezi sinir sistemi, böbrekler, karaciğer ve hematopoetik sistem gibi hemen hemen vücudun bütün organ ve sistemleri üzerine toksik etki gösterebilmektedir.

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda akut ve kronik kurşun uygulamalarının kalp üzerinde klinik bulgularla seyreden değişiklikler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Daha çok kurşun asetat formu şeklinde yapılan deneysel uygulamalarda, hipertansiyon (23,24), anormal elektrokardiyografi (13,14), miyokarditis (1), kalp kasında dejeneratif ve biyokimyasal değişikliklerle (10,17) karşılaşmıştır.

Kurşunun kalp üzerine olan etkilerini; parasempatik refleks arkı (3), kalp üzerine etkileyen adrenerjik sinirler ya da kalpteki noradrenalin düzeyi (7,9) ve Ca üzerine etkileyerek (13,14,16) gösterdiği ileri sürülmektedir.

Anormal elektrokardiyografi (EKG) bulgularından en çok karşılaşılanlardan bazıları, kalp atım sayısında azalma, kalp bloğu, yavaşlamış sinus ritmi ve uzamış P-R aralığı ile karakterize atrioventriküler iletim yeteneğinde azalmadır (15).

Deneysel olarak besin maddelerine veya suya kurşun ilavesi ile oluşturulan kurşun zehirlenmesinde oluşan patolojik değişiklikler birçok hayvan türünde ve insanda incelenmiştir. Ancak, deneysel parenteral uygulamalar ve EKG üzerine etkisi konusunda yeterli çalışma mevcut değildir. Bu nedenle bu araştırma ile, kobaylarda deneysel olarak oluşturulan kurşun zehirlenmelerinde elektrokardiografik değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem

Hayvan Materyali: Çalışmada 300-350 g. ağırlığında, 3 aylık, 20 erkek kobay

kullanıldı. Kobaylardan gelişigüzel seçilmiş 4 grup oluşturuldu. Bu gruplardan biri kontrol grubu olarak seçildi.

Kurşun Uygulaması: Hayvanlara 7 gün boyunca sabah ve akşam bir kez olmak üzere periton içi enjeksiyon yapıldı. Kontrol grubuna 1 ml serum fizyolojik verildi. Kurşun asetat 1 ml serum fizyolojik içerisine katılarak 1. gruba 0,1 mg/kg, 2. deney grubuna 0,5 mg/kg ve 3. deney grubuna 1,0 mg/kg olacak şekilde periton içi verildi (6).

EKG Alınması: Hayvanlardan uygulamanın bitimini izleyen 15. ve 30. günlerde EKG alındı. EKG'ler gürültüsüz ve yarı karanlık bir odada, hayvanların sakinleşmesi beklendikten sonra alındı. Bu sırada hayvanları zorlanıma sokacak ve heyecan oluşturacak bütün etkilerden kaçınıldı (26). EKG'ler Nihon Kohden Cardiofax ECG 6851-K aygıtının hızı 50 mm/sn'ye ayarlanarak yazdırıldı. Önce kobayların ön ve arka bacaklarında elektrot takılacak yerlerin kılları tıraş edildi ve elektrot jeli sürüldü. Elektrot olarak timsah ağızlı elektrotlar kullanıldı. Elektrotlar ön bacakta dirsek ekleminin, arka bacakta ise diz ekleminin biraz üstüne tutturuldu. Standart ekstremite derivasyonları olarak I, II ve III. derivasyon ve artırılmış unipolar ekstremite derivasyonları olarak aVL, aVF ve aVR yazdırıldı (26).

İstatistik: Gruplar arası farklılıklar varyans analizi yöntemi ile, grup içi farklılıklar ise 't' testi ile hesaplandı.

Bulgular

Çalışma sonucunda EKG' de elde edilen bulgular ve istatistiksel önem dereceleri Çizelge 1'de ayrıntılı olarak verildi.

Deney süresi boyunca hayvanlarda kurşun zehirlenmesine bağlı herhangi bir klinik bulgu belirlenmedi.

Çizelge 1'de görüldüğü gibi, QRS kompleksinin süresinde 15. günde 3. grup ile

kontrol ve I. grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,01$).

T dalgası yüksekliğinde ise 30. günde II. ve III. gruplarda, kontrol grubuna göre azalma istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

P-R aralığının süresinde hem II. hem de III. grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göze çarpmaktadır ($p<0,05$). Yine II. grupta 15. günde 0,070 sn olan P-R aralığı değerinin 30. günde 0,056'ya, III. grupta ise 0,075'den 0,067'ye düştüğü görüldü (Şekil 1a, Çizelge 1).

P dalgasının yüksekliğinde 30. günde II. ve III. gruplarda kontrol grubuna göre görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak III. grupta P dalgası yüksekliğinin 30. günde 15. güne göre iki katı arttığı tespit edildi ($p<0,05$).

T dalgası süresinde 15. günde kontrol grubu ile I. deney grubu arasındaki değişim anlamlı bulundu ($p<0,01$).

S-T parçası süresinin 15. günde özellikle III. grupta uzadığı gözlemlendi. Bu uzama hem kontrol hem de I. gruba göre anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Özellikle II. ve III. gruplarda R-R aralıklarının oldukça düzensiz olduğu anlaşıldı. Bu hayvanlarda kalp atım sayısı hesaplanırken birçok R-R aralığı ölçülüp ortalamaları alındı (Şekil 1b).

Kontrol grubunda 2 hayvanda gözlenen aritmi, I. grupta 3, II. ve III. grupta ise 4 hayvanda ortaya çıktı.

Tartışma ve Sonuç

Çeşitli araştırmalarda elde edilen sonuçlar klinik olarak kurşunun kalbin elektriksel uyarılma yeteneğini etkileyebildiğini destekler niteliktedir (20,21). Kurşunun bu etkisini kalbi innerve eden sempatik ve parasempatik sinirler üzerinden gösterdiği ileri sürülmektedir. EKG değerlerinin de elde edildiği bu çalışmalarda araştırmacıların dikkatlerini bu konu üzerine yoğunlaştırdıkları görülmektedir. Ratlarda 15

aylıkken başlanıp 20 aylık olana kadar sürdürülen bir çalışmada, kurşunun içme suyuna katılarak verilmesi ile atrioventriküler iletim zamanında, EKG'de P-R aralığının uzaması ile karakterize, anlamlı bir azalış gözlenmiştir (13). His demetlerinin elektrokardiografik incelenmesi ile bu etkinin His-Purkinje iletim sisteminde kendini gösterdiği anlaşılmıştır. Ancak, atrioventriküler düğüm uyarılabilirliği, Q-S aralığı ve kalp atım oranı anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Kopp ve Barany'nin (13) elde ettiği bu bulguların benzeri sonuçlar, izole edilmiş rat kalbine kurşun uygulaması ile de elde edilmiştir (12,19).

Bu araştırmada da, yukarıda elde edilen sonuçlara benzer bulgular gözlenmiştir. Nitekim, kontrol grubunda 0,060 sn olan P-R aralığı 15. günde II. grupta 0,070'e, III. grupta 0,075'e yükselmiştir ($p<0,05$). Aynı şekilde bu iki deney grubunda P-R aralığı en düşük dozda kurşun verilen gruba göre de anlamlı şekilde uzamıştır ($P<0,05$). P-R aralığının uzadığı bu iki grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalp atım sayısında doza bağımlı bir azalma olduğu göze çarpmaktadır. Nitekim, kontrol grubunda kalp atım sayısı dakikada 268 iken, II. grupta 253, III. grupta ise 197 bulunmuştur. Benzer şekilde S-T parçası süresindeki uzamanın da kalp atımlarındaki yavaşlamadan kaynaklandığı sanılmaktadır (Çizelge 1, Şekil 1a ve 1b).

Dey ve arkadaşları (2) buzağılarda yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde etmiştir. İki-üç aylık buzağılara ağızdan kurşun asetat vererek oluşturulan zehirlenmede 30. günde P-R aralığında, P dalgasının süresi ve yüksekliğinde artış gözlemlenmiştir. Dinius ve arkadaşları (4) ise subklinik kurşun zehirlenmesi oluşan ineklerde EKG'de herhangi bir bulguya rastlanmadığını bildirmektedir. Teruya ve arkadaşları (22) en az bir yıl kurşuna maruz kalmış insanlarda yaptığı araştırmada, derin solunum halinde EKG almış ve P-R aralığında tespit ettiği kısalmanın nedenini kurşunun pa-

rasempatik sistemin etkinliğini azaltmasına bağlamıştır.

Çalışmada EKG'de göze çarpan bulgulardan birisi de düzensiz kalp ritmidir. Kontrol grubunda da bir hayvanda gözlemlenen aritminin özellikle II. ve III. grupta dört hayvanda ortaya çıkması, kurşunun düzensiz kalp ritmine neden olabileceği kanısını destekler niteliktedir. Düzensiz kalp ritmi R-R aralıklarının sürekli birbirinden farklı oluşu ile ayırt edilebilir. Bu tip hayvanlarda kalp atım sayısı hesaplanırken çok sayıda R-R aralığı ölçülüp ortalaması alınmıştır (25). Zeman ve Wilber (27), 34 normal kobaydan aldığı EKG' de düzensiz ritim tespit ettiğini ve bunun kobaylar için normal olabileceğini söylemektedir. Ancak, bu bulgunun sadece bir hayvanda gözlemlendiği anlaşılmaktadır. Yılmaz (26) ise 50 normal kobay üzerinde yaptığı çalışmada aritmiden söz etmektedir. Uzun süre kurşun uygulanmış ratlarda, noradrenalinin aritmi yapıcı etkisine karşı bir duyarlılık şekillendiği belirtilmektedir (5,8,24). Bunun yanında kurşun zehirlenmesinde kalpte aritmi oluşmasına neden olabilecek histolojik değişikliklerin olduğu söylenmektedir. Kline (11) bu değişikliklerin, interstisyel kalp kası yangısı, kas demetleri arasında bağdoku üremesi ve damarların çevresinde ödem ve bağdoku üremesi olduğunu belirtmektedir. Kurşunun aynı zamanda kalbin uyarılma ve uyarımları iletme yeteneğini azalttığı ve kalpte negatif inotropik etki oluşturduğu bilinmektedir (12,14). Bu bulgular, II. ve III. gruplarda yaygın olarak görülen aritminin kurşun zehirlenmesinden kaynaklandığı kanısını destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, kobaylarda, intraperitoneal kurşun asetat uygulamasının, EKG bulgularına dayanarak kalpte bazı değişiklikler oluşturduğu anlaşılmıştır. Bu sonuçlar hayvanlara ağızdan su ya da besin maddeleri ile ya da izole edilmiş kalbe doğrudan kurşun uygulanması ile kalp-damar sistemi üzerinde elde edilen bulgulara benzerlik göstermektedir.

Çalışmanın kurşun zehirlenmesinin kalp üzerine olan etkileri konusunda gelecekte yapılacak araştırmalara katkıda bulunacağı inancındayız.

Kaynaklar

1. **Asokan, S. K.** (1974) Experimental lead cardiomyopathy. Myocardial structural changes in rats given small amounts of lead. *J. Lab. Clin. Med.* 84: 20-25
2. **Dey, S., Swarup, D. and Singh, G. R.** (1993) Effect of experimental lead toxicity on cardiovascular function in calves. *Vet. Human. Toxicol.* 35:6, 501-503
3. **Dimicco, J. A., Hamilton, B. L. and Gillis, R. A.** (1977) Central nervous system in the cardiovascular effects of picrotoxin. *J. Pharm. Exp. Ther.* 203: 64-71
4. **Dinius, D. A., Brinsfield, T. H. and Williams, E. E.** (1973) Effect of subclinical lead intake on calves. *J. of Anim. Sci.* 37:1, 169-173
5. **Evis, M.J., Dhaliva, K., Kane, K. A., et al.** (1987) The effects of lead treatment and hypertension on the severity of cardiac arrhythmias induced by coronary artery occlusion or by noradrenaline in anaesthetised rats. *Arch. Toxicol.* 59: 336-340
6. **Giridhar, J. and Isom, G. E.** (1990) Interaction of lead acetate with atrial natriuretic factor in rats. *Life Sci.* 46: 569-576
7. **Goldman, D., Hejtmancik, M.R., Williams, B.J. and Ziegler, M. C.** (1980) Altered noradrenergic system in the lead-exposed neonatal rat. *Neurobehav. Toxicol.* 2: 337-343.
8. **Hejtmancik, M. R. and Williams, B. J.** (1979) Effect of Chronic lead Exposure on the direct and indirect components of the cardiac response to norepinephrine. *Toxicol. and App. Pharm.* 51: 239-245
9. **Iverson, L. L., deChamplain, J., Glowinski, J. and Axelrod, J.** (1967) Uptake storage and metabolism of norepinephrine in tissues of the developing rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 157: 509-516

10. **Jonek, J., Kosmider, S. and Grzybek, H.** (1963) Histochemical studies on alkaline phosphatase, acid phosphatase, adenosinetriphosphatase and diaphorase in striated muscles and heart muscle in experimental acute lead poisoning. Arch. Immunol. Ther. Exp. 11: 630-641
11. **Kline, T. S.** (1960) Myocardial changes in lead poisoning. A. M. A. J. of Diseases of Child. 99: 64-70
12. **Kopp, S. J., Baker, J. C., D'Agrosa, L. S. and Hawley, P. L.** (1978) Simultaneous recording of His bundle electrogram, electrocardiogram and systolic tension from intact modified Langedorff rat heart preparations. Toxicol. Appl. Pharmacol. 46: 475-487
13. **Kopp, S. J. and Barany, M.** (1980) Influence of isoproterenol and calcium on cadmium or lead induced negative inotropy related to cardiac myofibrillar protein phosphorylation in perfused rat heart. Toxicol. Appl. Pharmacol. 55: 8-17
14. **Kopp, S. J., Perry, H. M., Glonek, T., et. all.** (1980) Cardiac physiologic-metabolic changes after chronic low-level heavy metal feeding. Am. J. Physiol. 239: H22-H30
15. **Kopp, S. J., Barron, J. T. and Tow, J. P.** (1988) Cardiovascular actions of lead and relationship to hypertension. Environ. Health Perspect. 78: 91-99
16. **Kosmider, S. Grabski, J. and Stradowski, J.** (1963) Plasma sodium, calcium and potassium levels in rabbits during acute lead poisoning. Arch. Immunol. Ther. Exp. 11: 303-306
17. **Moore, M. R., Meredith, P. A., Goldberg, A., et all.** (1975) Cardiac effect of lead in drinking water of rats. Clin. Sci. Mol. Med. 49: 337-341
18. **Ostrowski, S. R., Schilling, R. and Farrar, J. A.** (1990) Blood lead values in dogs from a rural area (Champaign, IL in 1987). Vet. Hum. Toxicol. 32:1, 40-42
19. **Prentice, R. C. and Kopp, S. J.** (1985) Cardiotoxicity of lead at various perfusate calcium concentrations: Functional and metabolic responses of the perfused rat heart. Toxicol. Appl. Pharmacol. 81: 491-501
20. **Silver, W. and Rodriguez-Torres, R.** (1968) Electrocardiographic studies in children with lead poisoning. Pediatrics. 41:1124-1127
21. **Stöfen, D.** (1974) Environmental lead and the heart. J. Moll. Cell. Cardiol. 6:285-290
22. **Teruya, K., Sakurai, H., Omae, K., et al.** (1991) Effect of lead on cardiac parasympathetic function. Occup. Environ. Health. 12:549-553
23. **Webb, R. C., Winguist, R. J., Victery, W. and Vander, A. J.** (1981) In vivo and in vitro effects of lead on vascular reactivity in rats. Am. J. Physiol. 241: H211-H216
24. **Williams, B. J., Griffith, W. H., Albrecht, C. M., et al.** (1977) Effects of chronic lead treatment on some cardiovascular responses to norepinephrine in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 40: 407-413
25. **Yılmaz, B.** (1984) Fizyoloji, Hacetepe Taş Kikapçılık, Ankara
26. **Yılmaz, B.** (1988) Kobaylarda elektrokardiyogram. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 35:2-3, 309-316
27. **Zeman, F.J. and Wilber, C.G.** (1965) Some characteristic of guinea pig electrocardiogram. Life Scien. 4: 2269-2274.

Çizelge 1. Kontrol ve deney gruplarında ölçülen EKG değerleri ve oluşan değişiklikler

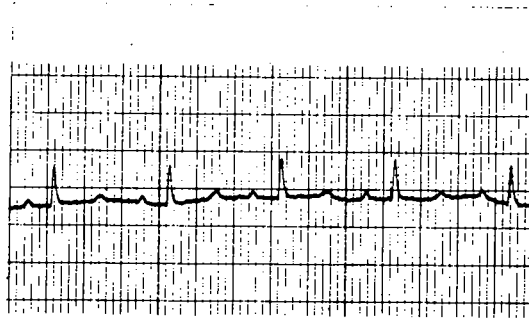
Table 1. ECG patterns and disturbances in control and experimental group.

		P (amp)	P (süre)	R (amp)	QRS (süre)	P-R (süre)	Q-T (süre)	S-T (R-T) (süre)	T (amp)	T (süre)	K.A.S.
Kontrol Grubu	15. gün	0,110 ± 0,010	0,022 ± 0,002	0,490 ± 0,092	0,032 ± 0,002	0,060 ± 0,003	0,124 ± 0,006	0,092 ± 0,007	0,120 ± 0,012	0,040±0,001	268 ± 23
	30. gün	0,107 ± 0,008	0,020 ± 0,003	0,481 ± 0,085	0,032 ± 0,002	0,058 ± 0,005	0,130 ± 0,008	0,098 ± 0,007	0,120 ± 0,010	0,035 ± 0,001	285 ± 28
I. grup	15.gün	0,112 ± 0,012	0,020 ± 0,000	0,460 ± 0,051	0,032 ± 0,002	0,054 ± 0,002	0,112 ± 0,014	0,080 ± 0,012	0,137 ± 0,037	0,027 ± 0,004**	260 ± 24
	30.gün	0,105 ± 0,016	0,027 ± 0,004	0,375 ± 0,052	0,032 ± 0,009	0,052 ± 0,006	0,107 ± 0,014	0,070 ± 0,007*	0,125 ± 0,059	0,037± 0,007	323 ± 6 ¹
II. grup	15.gün	0,100 ± 0,015	0,020 ± 0,00	0,420 ± 0,051	0,026 ± 0,002	0,070 ± 0,003	0,127 ± 0,011	0,102 ± 0,013	0,150 ± 0,028	0,030 ± 0,005	253 ± 26
	30.gün	0,125 ± 0,025	0,025 ± 0,002	0,310 ± 0,029	0,028 ± 0,002	0,056 ± 0,005 ¹	0,143 ± 0,014	0,113 ± 0,014	0,112 ± 0,037	0,004** ± 0,005	265 ± 21
III. grup	15.gün	0,075 ± 0,014 ¹	0,020 ± 0,000 ¹	0,425 ± 0,087	0,022 ± 0,002**	0,075 ± 0,002	0,122 ± 0,021	0,125± 0,006*	0,112 ± 0,012	0,035 ± 0,002	197 ± 5 ¹
	30.gün	0,150 ± 0,005 ¹	0,027 ± 0,002 ¹	0,400 ± 0,040	0,022 ± 0,004	0,067 ± 0,004	0,115 ± 0,012	0,095 ± 0,008	0,087 ± 0,012	0,027 ± 0,002	283 ± 21 ¹

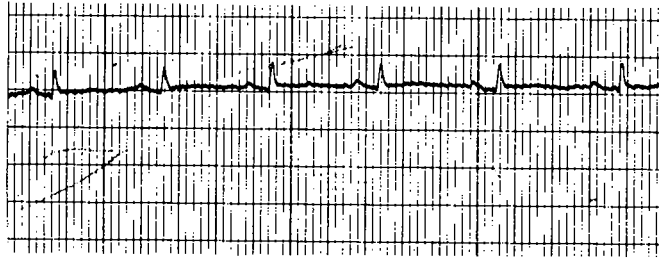
Grup ortalaması ± standart hata, varyans analizi metoduna göre kontrol grubu ve deney grupları karşılaştırıldığında *p<0,05, **p<0,01.

t testine göre grup içi 15. ve 30. gün karşılaştırıldığında, ¹ p<0,05

(Bütün gruplar için n=5, K.A.S.= Kalp atım sayısı)



a



b

Şekil 1(a ve b). EKG'de kalp atım sayısındaki azalma ve kalp ritmindeki düzensizlik.
Picture 1 (a and b). Bradycardia and anormal heart rhytym in ECG patterns.