

Niketamid ve Diprofilin Kombinasyonunun Bazı *In Vivo* Hemodinamik Değişkenler Üzerine Etkileri*

Cavit KUM

Annan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 09016 Aydın - TÜRKİYE

Yusuf ŞANLI

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 06110 Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 05.04.2002

Özet: Bu çalışmada, solunum sistemi yetmezliklerinde hayvanların yaşama şansını artıracak, farmakodinamik etkileri yönünden birbirini tamamlaması düşünülen niketamid (N) ve diprofilin'in (D) tek tek ve bir arada kullanılarak, *in vivo* bazı hemodinamik değişkenler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Bu amaçla, 2-4 yaşlı, 32 sokak köpeği her grupta 8 adet olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Ksilazin-tiopental sodyum uygulaması ve oksijen kısıtlaması ile oluşturulan solunum baskılanması sonrası, i.v. ilaç uygulaması yapılarak, ilaç uygulama öncesi, ilaç uygulama aşaması (20 mg/kg N, 20 mg/kg D, 20 mg/kg N + 10 mg/kg D ve 20 mg/kg N + 20 mg/kg D) ve ilaç uygulama sonrası 5., 15., 30., 45. ve 60. dk'larda kalp atım sayısı EKG monitörizasyonu ile, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri direkt yöntem ile, kalp debisi ise termodilüsyon ölçüm tekniği ile saptanmıştır.

Sonuç olarak, kalp atım sayısı yönünden 20 mg/kg N uygulamasının daha etkili olduğu; ancak, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncını artırıcı etkinliğinin ise yetersiz kaldığı, 20 mg/kg D ile yapılan kombinasyonda bu etkinin desteklendiği gözlenmiştir. Kalp debisi yönünden ise, N ve D'in birlikte kullanılmaları durumunda etkilerini düşük de olsa artırdıkları tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Niketamid, diprofilin, hemodinamik değişkenler, *in vivo*, köpek

The Effects of Nikethamide and Dyprophylline Combination on Some *In Vivo* Haemodynamic Parameters

Abstract: In this study, nikethamide (N) and dyprophylline (D), which are thought to improve the possibility of survival and enhance the pharmacodynamic effects on several haemodynamic parameters, were evaluated in respiratory deficient animals.

For this purpose, 32 mongrel dogs aged 2-4 years were randomly divided into four equal groups. The drugs were administered intravenously to the dogs, following respiratory suppression, which was formed by the administration of xylazine-thiopental sodium and restriction of oxygen. Haemodynamic measurements were conducted before, at the time of application (20 mg/kg N, 20 mg/kg D, 20 mg/kg N + 10 mg/kg D and 20 mg/kg N + 20 mg/kg D) and at 5, 15, 30, 45 and 60 min after drug administration. Haemodynamic parameters such as heart rate were monitored by ECG; systolic, diastolic and mean arterial blood pressure were determined by a direct method and cardiac output was determined by the thermodilution technique.

Consequently, it was shown that the 20 mg/kg N application was more effective in increasing the heart rate, but its effect on systolic, diastolic and mean arterial blood pressure was found to be insufficient. The combination using 20 mg/kg D supported these effects. Cardiac output was also increased slightly by the combination of N and D.

Key Words: Nikethamide, dyprophylline, haemodynamic parameters, *in vivo*, dog

Giriş

Kullanılabilir oksijen alımının azalmasına bağlı solunum ve dolaşım sistemindeki bozukluklardan beyin ve kalp gibi hayati öneme sahip organların etkilenmesi oldukça kolay ve hızlıdır (1,2). Özellikle solunum ve

dolaşım sisteminin yeniden düzenlenmesine yönelik hızlı ve bilinçli yaklaşımın, hastanın yaşama şansını artırabileceği önemle vurgulanmaktadır (1).

Saha koşullarında büyük baş hayvanlar ile sınırlı ve huysuz küçük hayvanlar için yapay solunumun çoğu kez

* Bu çalışma doktora tezinden özetlenmiştir.

pratik olmaması, uzun süreli maskeli oksijen uygulamasının zor ve trakeal kateter uygulamalarının komplikasyona neden olması (3) MSS ve solunum sistemi uyarıcılarının kullanılma eğilimini artırmakta ve güncelliğini korumasına olanak sağlamaktadır.

Solunum sistemi hastalıklarının ortaya çıkma oranı yüksek (4-6); ancak, sağaltım başarısı düşüktür (5). Büyük baş hayvanlarda bu oranın % 72 düzeyinde (6), hatta % 73 - 75'e varan (4) oranda ölümlere neden olabileceği vurgulanmaktadır. Akut kalp ve solunum sistemi bozukluklarına hayvan türlerinin farklı düzeylerde duyarlılık gösterdikleri, özellikle Belçika sığır ırklarında bu duyarlılığın fazla olduğu bildirilmektedir (7). Rush ve Wingfield (8), kedi, köpek ve tavşandan oluşan 231 klinik olgunun % 18,2'sinde solunum, % 81,8'inde kalp-solunum durması; Wingfield ve Van-Pelt (9) ise kliniğe getirilen 265 hayvanda % 13,9'unda solunum, % 83,3'ünde kalp-solunum durması, % 2,6'sında ikinci kez bu tür bir tanının yapıldığını belirtmişlerdir. Bunlardan % 3'ünde solunum, % 72'sinde kalp-solunum durmasına bağlı ölümlerin gözlemlendiğini, solunum durmasında % 48,2, kalp-solunum durmasında ise % 40 başarı sağladıklarını kaydetmişlerdir. Genel vaka sayısında başarının % 5,4-37,4 arasında olması, sağaltım başarı oranının düşük düzeylerde kaldığını göstermektedir.

Bilincin kaybolmasına neden olan klinik vakalar da dahil (yüksek dozda anestezi uygulamaları, doğum sonrası akut solunum yetmezliği, doğum zamanının uzamasına bağlı solunum bozuklukları gibi) çeşitli nedenlerle bozulmuş olan solunum ve kalp-damar sisteminin normale dönüştürülmesi büyük önem taşımaktadır (2,5).

Çalışmada, solunum ve kalp-damar sistemi yetmezliklerinde hayvanların yaşama şansını artıracak, birbirine paralel ve birbirini tamamlaması düşünülen iki ilaçtan, solunum ve dolaşım analeptiği olarak kullanılan niketamid'in (N) solunum ve kalp-damar merkezine olan uyarıcı etkinliğinden, solunum analeptiği olarak kullanılan diprofilin'in (D) ise bronşlar, bronş ve kalp damarları üzerindeki etkisinden yararlanılmaya çalışılmıştır. Bunu ortaya koyabilmek için de N ile D'in, klinik sağaltımda önemi olan kalp atım hızı, arteriyel kan basıncı (sistolik, diyastolik ve ortalama) ve kalp debisi gibi bazı hemodinamik değişkenler üzerindeki etkilerinin *in vivo* olarak belirlenmesi hedeflenmiş ve değerlendirme yoluna gidilmiştir.

Materyal ve Metot

Materyal

Deneme hayvanı: Canlı ağırlıkları 10-25 kg arasında değişen, 2-4 yaşlı, karışık cins toplam 32 sağlıklı sokak köpeği kullanıldı. Çalışma öncesi köpeklerin genel klinik muayeneleri yapıldı ve mikrofilerler (*Dirofilaria immitis*) yönünden kontrol edildi.

İlaç standartları: Kullanılan ilaçlar, yoğunlukları aynı olacak biçimde günlük ve taze olarak hazırlandı. pH'ları 7,4'e ayarlandı. Uygulamadan 30 dk öncesine kadar buzdolabında +4 °C'de saklandı. Bu amaçla, Niketamid çözeltisi (% 25'lik); % 99'luk N,N-diethylnicotinamide'n (Fluka Chemica, 72370), Diprofilin çözeltisi (% 5'lik) ise % 97'lik 7-(2,3-dihydroxypropyl)-theophylline (Fluka Chemica, 37910) tozdan steril enjeksiyonluk su ile hazırlandı.

Metot

Deneyel uygulamalar için köpekler 12 saat önceden aç bırakıldı ve operasyondan 15 dk önce 2 mg/kg dozda kas içi ksilazin hidroklorür, genel anestezinin başlangıcı ve devamlılığı için 10 mg/kg dozda % 2,5'lik tiyopental sodyum kullanıldı. Köpeklerde kalp atım hızı; Bolton (10) tarafından belirtilen, Başoğlu (11) ve Yelbuz ve Akkın (12)'in modifiye ettiği şekilde "EKG monitörizasyonu" ile gerçekleştirildi. Sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri Van-Sluijs ve ark. (13), Cissik ve ark. (14), Hall ve Clarke (15) ve Sawyer ve ark. (16)'nın belirttiği "direkt yöntem" ile, kalp debisi değerleri ise Pace (17) tarafından geliştirilen Van-Sluijs ve ark. (13), Cissik ve ark. (14), Headley (18), Hall ve Clarke (15), Edwards (19) tarafından iyileştirilen "termodilüsyon ölçüm tekniği" ile belirlendi.

Gruplar ve doz uygulaması: Köpeklerin karışık cinsiyette ve farklı yaşta olmaları nedeniyle ayrı bir kontrol grubunun oluşturabileceği bireysel farklılıkları ortadan kaldırmak için her bir hayvanın kendi kontrol grubunu oluşturması sağlandı. Bu amaçla, köpeklerde uygulama öncesi belirlenen ölçümler gerçekleştirilerek ilaç uygulama öncesi (kontrol) bulgular olarak kaydedildi. Köpeklerin solunum cihazına (dk'da 10 kez % 80 hava + % 20 oksijen) bağlanması ve genel anestezinin yerleşmesini takiben ölçümler tekrar gerçekleştirildi ve ilaç uygulama aşaması bulguları olarak kaydedildi. Ölçümlerin hemen ardından, aynı dk içinde Grup 1'e 20 mg/kg N; Grup 2'ye 20 mg/kg D; Grup 3'e 20 mg/kg N + 10 mg/kg D; Grup 4'e 20 mg/kg N + 20 mg/kg D i.v.

olarak uygulandı. İlaç uygulama sonrası ölçümler 5, 15, 30, 45 ve 60. dk'larda tekrarlandı; elde edilen bulgular kaydedildi.

İstatistik analizler: Elde edilen veriler SPSS-7.5 (20) varyans analiz programına göre (tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ve t testi) değerlendirildi.

Bulgular

Dört ayrı deneme grubunda bulunan köpeklerin ilaç uygulama öncesi, ilaç uygulama aşaması ile ilaç uygulama sonrası 5, 15, 30, 45 ve 60. dk'lara ait kalp atım sayısı, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı ile kalp debisi bulgularının aritmetik ortalama (\bar{X}) ve standart hata ($S\bar{x}$) değerleri Tablo 1, 2, 3, 4 ve 5'de, bu gruplara ait grafikler ise Şekil 1, 2, 3, 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Kalp atım sayısı yönünden, birinci grubun 15 ve 30'uncu dk'larda 2'nci ve 4'üncü, 45 ve 60'uncu dk'larda 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü grup ile arasındaki farkın önemli ($p<0,001$) olduğu belirlendi. Onbeş ve 30'uncu dk'larda 3'üncü grubun diğer gruplar ile arasında fark olmadığı ($p>0,05$) anlaşıldı (Tablo 1). Sistolik arteriyel kan basıncı değerleri bakımından ilaç uygulama aşamasında 1'inci grubun 2'nci ve 3'üncü gruplar ile arasında fark olmadığı ($p>0,05$), 4'üncü grup ile önemli fark olduğu ($p<0,001$) saptandı. Beşinci dk'da 1'inci ve 2'nci grup arasında fark olmadığı ($p>0,05$), ancak bunların 3'üncü ve 4'üncü gruplarla önemli fark gösterdiği ($p<0,001$) belirlendi. Onbeşinci dk'da sadece 1'inci ile 4'üncü, 45 ve 60'uncu dk'larda ise 3'üncü grubun 2'nci ve 4'üncü gruplarla arasında önemli fark olduğu ($p<0,001$) tespit edildi (Tablo 2). Diyastolik arteriyel kan basıncınının 30'uncu

Tablo 1. Deneme gruplarının ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası kalp atım sayısı ortalama değerleri (kalp atım sayısı/dk).

Grup Zaman	Grup 1 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 2 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 3 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 4 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	
İlaç uyg. öncesi	108,625 ± 6,663 ^{BC}	107,500 ± 6,080	111,000 ± 3,257 ^E	102,625 ± 3,698 ^{DE}	
İlaç uyg. aşaması	67,000 ± 2,940 ^A	79,250 ± 16,602	63,250 ± 3,337 ^A	53,000 ± 3,433 ^A	
İlaç uyg. sonrası	5. dk	115,750 ± 4,221 ^{BC}	101,625 ± 15,050	106,375 ± 6,319 ^{DE}	107,125 ± 2,806 ^E
	15. dk	120,875 ± 6,715 ^{bC}	92,000 ± 8,164 ^a	106,750 ± 4,999 ^{abDE}	96,750 ± 2,711 ^{ad}
	30. dk	112,000 ± 6,832 ^{bBC}	87,125 ± 5,671 ^a	97,625 ± 3,836 ^{abCD}	88,375 ± 3,017 ^{ac}
	45. dk	103,750 ± 4,230 ^{bBC}	80,125 ± 2,838 ^a	90,250 ± 3,081 ^{aC}	81,000 ± 1,282 ^{abc}
	60. dk	100,625 ± 6,764 ^{bb}	78,875 ± 3,725 ^a	78,000 ± 1,376 ^{ab}	79,375 ± 1,546 ^{ab}

a,b : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,001$).

A,B,C,D,E : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,001$).

Tablo 2. Deneme gruplarının ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası sistolik arteriyel kan basıncı ortalama değerleri (mmHg).

Grup Zaman	Grup 1 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 2 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 3 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 4 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	
İlaç uyg. öncesi	124,500 ± 3,224 ^C	129,500 ± 5,647 ^B	134,625 ± 1,413 ^C	135,125 ± 3,232 ^{BC}	
İlaç uyg. aşaması	86,750 ± 5,918 ^{abA}	77,875 ± 4,147 ^{aA}	102,875 ± 7,269 ^{bcAB}	112,875 ± 10,035 ^{cA}	
İlaç uyg. sonrası	5. dk	106,500 ± 6,882 ^{abC}	112,125 ± 10,831 ^{ab}	139,375 ± 11,209 ^{bc}	150,625 ± 4,811 ^{bc}
	15. dk	110,875 ± 4,738 ^{abC}	129,000 ± 8,644 ^{abB}	134,000 ± 10,889 ^{abC}	139,275 ± 4,698 ^{bBC}
	30. dk	112,375 ± 6,208 ^{BC}	124,750 ± 8,562 ^B	114,625 ± 11,913 ^{BC}	128,500 ± 5,632 ^{AB}
	45. dk	107,500 ± 4,380 ^{abBC}	126,125 ± 7,979 ^{bb}	92,875 ± 10,545 ^{aAB}	127,125 ± 7,202 ^{bAB}
	60. dk	104,250 ± 4,461 ^{abB}	122,375 ± 7,604 ^{bb}	82,000 ± 9,099 ^{aA}	125,000 ± 6,475 ^{bAB}

a,b,c : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,001$).

A,B,C : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0,001$).

Tablo 3. Deneme gruplarının ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası diyastolik arteriyel kan basıncı ortalama değerleri (mmHg).

Grup Zaman	Grup 1 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 2 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 3 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 4 $\bar{X} \pm S\bar{x}$
İlaç uyg. öncesi	89,375 ± 3,338 ^B	91,500 ± 6,525 ^B	98,750 ± 1,411 ^C	93,625 ± 3,919 ^{BC}
İlaç uyg. aşaması	56,625 ± 2,195 ^A	54,750 ± 4,092 ^A	67,375 ± 8,341 ^{AB}	66,750 ± 6,017 ^A
İlaç uyg. sonrası	5. dk	76,750 ± 7,372 ^B	80,250 ± 6,694 ^B	89,125 ± 9,393 ^C
	15. dk	79,375 ± 3,605 ^B	94,625 ± 7,344 ^B	83,625 ± 7,356 ^{BC}
	30. dk	79,000 ± 4,000 ^{abB}	90,500 ± 5,398 ^{bB}	65,625 ± 6,083 ^{aAB}
	45. dk	77,875 ± 5,585 ^{bB}	88,750 ± 6,649 ^{bB}	55,000 ± 4,683 ^{aA}
	60. dk	76,750 ± 4,674 ^{bB}	84,000 ± 4,877 ^{bB}	48,375 ± 3,817 ^{aA}

a,b : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,001).

A,B,C : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,001).

Tablo 4. Deneme gruplarının ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası ortalama arteriyel kan basıncı ortalama değerleri (mmHg).

Grup Zaman	Grup 1 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 2 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 3 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 4 $\bar{X} \pm S\bar{x}$
İlaç uyg. öncesi	99,875 ± 2,474 ^{aB}	105,500 ± 5,782 ^{abB}	114,875 ± 2,004 ^{bE}	108,375 ± 3,955 ^{abBC}
İlaç uyg. aşaması	65,375 ± 1,936 ^{aA}	64,875 ± 3,237 ^{aA}	77,875 ± 7,016 ^{abBC}	82,125 ± 6,712 ^{bA}
İlaç uyg. sonrası	5. dk	87,125 ± 7,187 ^{aB}	94,125 ± 4,539 ^{aB}	99,875 ± 9,330 ^{abDE}
	15. dk	90,250 ± 3,663 ^{aB}	108,500 ± 7,663 ^{bB}	95,750 ± 7,043 ^{abCD}
	30. dk	90,750 ± 4,271 ^{abB}	103,625 ± 6,299 ^{bB}	78,625 ± 6,882 ^{aBC}
	45. dk	88,000 ± 6,150 ^{bB}	102,000 ± 6,478 ^{bB}	64,750 ± 4,996 ^{aAB}
	60. dk	86,250 ± 5,070 ^{bB}	98,750 ± 5,650 ^{bB}	57,375 ± 4,383 ^{aA}

a,b : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,001).

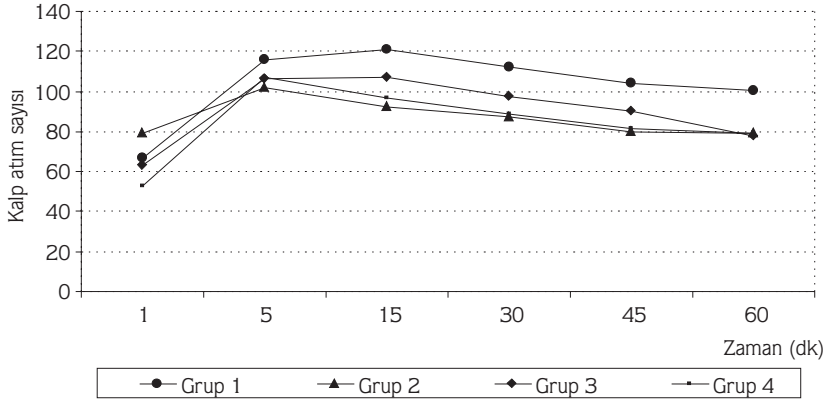
A,B,C,D,E : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,001).

Tablo 5. Deneme gruplarının ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası kalp debisi ortalama değerleri (L).

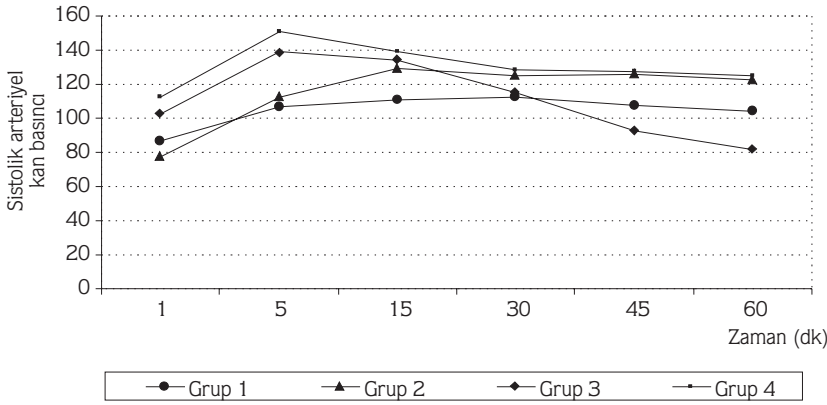
Grup Zaman	Grup 1 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 2 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 3 $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Grup 4 $\bar{X} \pm S\bar{x}$
İlaç uyg. öncesi	1,638 ± 0,124 ^{aB}	1,588 ± 0,072 ^{aD}	1,900 ± 0,063 ^{bD}	1,950 ± 0,042 ^{bC}
İlaç uyg. aşaması	0,750 ± 0,038 ^{bA}	0,581 ± 0,078 ^{aA}	0,600 ± 0,033 ^{aA}	0,613 ± 0,030 ^{abA}
İlaç uyg. sonrası	5. dk	0,900 ± 0,042 ^{aA}	0,988 ± 0,058 ^{aB}	1,188 ± 0,067 ^{bBC}
	15. dk	0,900 ± 0,071 ^{aA}	1,213 ± 0,044 ^{bC}	1,250 ± 0,054 ^{bCC}
	30. dk	0,863 ± 0,073 ^{aA}	1,250 ± 0,046 ^{bCC}	1,163 ± 0,053 ^{bBC}
	45. dk	0,813 ± 0,083 ^{aA}	1,163 ± 0,032 ^{bC}	1,100 ± 0,076 ^{bBC}
	60. dk	0,775 ± 0,084 ^{aA}	1,150 ± 0,033 ^{bC}	1,050 ± 0,050 ^{bB}

a,b,c : Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,001).

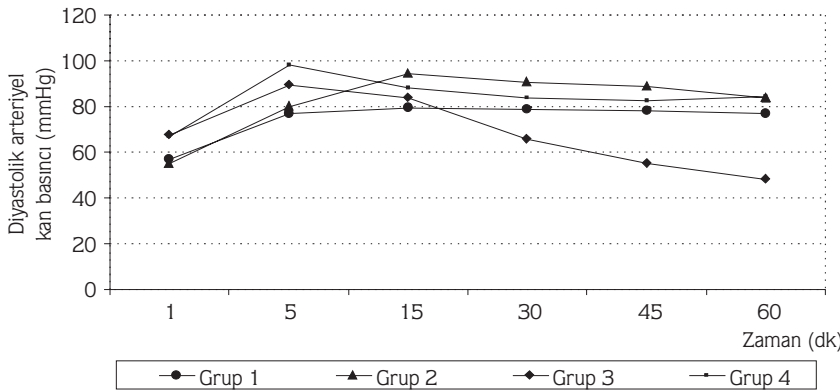
A,B,C,D : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,001).



Şekil 1. Deneme gruplarına ait ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası kalp atım sayılarının zamana bağlı değişim grafiği (kalp atım sayısı/dk).



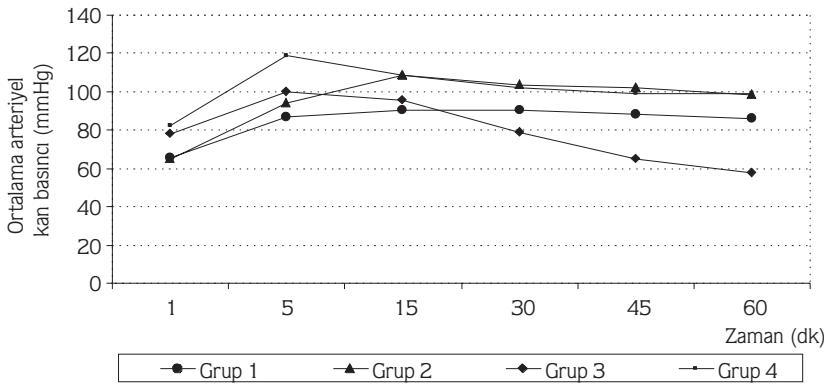
Şekil 2. Deneme gruplarına ait ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası sistolik arteriyel kan basıncının zamana bağlı değişim grafiği (mmHg/dk).



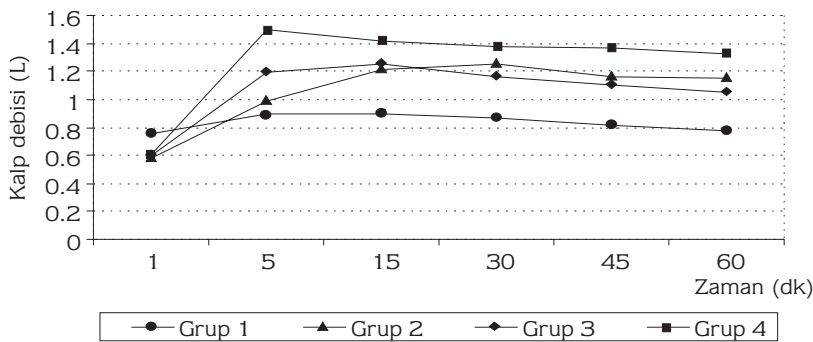
Şekil 3. Deneme gruplarına ait ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası diyastolik arteriyel kan basıncının zamana bağlı değişim grafiği (mmHg/dk).

dk'da 3'üncü grup ile 2'nci ve 4'üncü gruplar arasında, 45'inci ve 60'uncu dk'larda yine 3'üncü grup ile 1'inci, 2'nci ve 4'üncü gruplar arasında önemli bir fark ($p < 0,001$) gösterdiği belirlendi. Diğer zamanlarda ise gruplar arasında önemli bir farklılık ($p > 0,05$) görülmedi (Tablo 3). İlaç uygulama öncesi'nde tüm gruplarda ortalama arteriyel kan basıncı bulgularının 1'inci ve 3'üncü gruplar arasında önemli fark olduğu ($p < 0,001$), diğerlerinde ise anlamlı bir farklılığın olmadığı ($p > 0,05$) saptandı. İlaç

uygulama aşaması ile 5'inci dk'da 4'üncü grubun 1'inci ve 2'nci grup ile arasında önemli fark olduğu ($p < 0,001$) görüldü. Onbeşinci dk'da 1'inci grup ve 30'uncu dk'da ise 3'üncü grup ile 2'nci ve 4'üncü gruplar arasında, 45 ve 60'uncu dk'larda 3'üncü grubun 1, 2 ve 4'üncü gruplar ile arasındaki farkın önemli olduğu ($p < 0,001$) anlaşıldı (Tablo 4). Kalp debisi değerlerinin ise ilaç uygulama öncesi'nde, 1'inci ve 2'nci grubun bireysel farklılığından dolayı 3'üncü ve 4'üncü gruplar ile, yine ilaç uygulama



Şekil 4. Deneme gruplarına ait ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası ortalama arteriyel kan basıncının zamana bağlı değişim grafiği (mmHg/dk).



Şekil 5. Deneme gruplarına ait ilaç uygulama öncesi ve ilaç uygulama sonrası kalp debisi değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği (L/dk).

aşamasında 1'inci grubun 2'nci ve 3'üncü gruplar ile önemli bir fark gösterdiği ($p < 0,001$) saptandı. Sadece, 5'inci dk'da 1'inci ve 2'nci, 15, 30, 45 ve 60'ıncı dk'larda 2'nci ve 3'üncü gruplar arasındaki farkın önemsiz ($p > 0,05$) olduğu belirlendi (Tablo 5).

Tartışma

Çalışmada, tek başına N uygulamasını takiben kalp atım sayısında meydana gelen artış, N'in normal dozlarda seçkin MSS uyarıcısı (21,22) ve kalp analeptiği (23) olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, N'in etkisinin D'e göre daha güçlü ve daha kısa sürede ortaya çıkması (24,25), ilk 5 dk'da kalp atım sayısındaki artışın diğer gruplara göre neden daha fazla olduğunu destekler niteliktedir. Benzer şekilde Youssef ve ark. (25) sığır ve mandalar üzerinde N'in kalp atım sayısı üzerindeki artırıcı etkisini, düzenli bir azalmanın izlediğini belirtmişlerdir. Köpeklerde tek başına D kullanımının kalp atım sayısı üzerine olan etkisini belirten çalışmalara rastlanamamakla birlikte, Ayres ve ark. (26), sağlıklı atlar üzerinde D'in kalp atım sayısında artışa neden olduğu; ancak, bu artışın % 7'den düşük ve önemsiz bulunduğunu, aynı hayvan gruplarında D'in farklı

etkilere de neden olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada da D uygulamasını takiben kalp atım sayısındaki artış deneme süresi sonunda ortadan kalkmıştır (Tablo 1). Bunun yanında El-Sokkary (27), D'in izole kurbağa kalbi üzerinde kasılmalara, ritminde ise uyarıcı etkilere neden olduğunu, Watson ve Church (28), teofilin grubu ilaçların solunum yetmezliğine bağlı kalp hastalıklarında kalp kasının kasılmasını artırıcı olarak kullanılabileceğini, Munsiff ve ark. (29), anestezi altında köpeklerde teofilin benzeri metilksantinlerin kalp atım sayısını artırdığını, Rall (30) ise düşük dozlarda bir miktar azalttığını belirtmesi, çalışmadaki D'in kalp atım sayısında belirlenen kısa süreli artırıcı etkisiyle benzerlik göstermektedir. Tek başına D uygulaması ile ilk 5 dk'da, kalp atım sayısındaki artışın devam eden sürelerde korunamaması, D'in kalp atım sayısı üzerindeki etkisinin kısa süreli olmasıyla açıklanabilir. Bu yönde Ng ve Locock (31), ratlar üzerinde D'in i.v. uygulamalarda atılma yarı ömrünü oldukça düşük ($0,74 \pm 0,10$ saat) olarak belirtmeleri, yine Lawyer ve ark. (32), insanlar üzerinde D'in i.v. uygulamada atılma yarı ömrünü 0,42 saat olarak açıklamaları, D'in kalp atım sayısı üzerindeki etkinliğinin neden kısa süreli olduğunu destekler niteliktedir. D'in kalp atım sayısında meydana

getirdiği artma ve azalmaların, teofilin ve benzerleri gibi bunların da katekolamin salınımı ve sAMP birikimiyle ilişkili olabileceği de ayrıca ifade edilmektedir (28,29,30).

Çalışmada, N ve D kombinasyonlarının kalp atım sayısı yönünden beklenenin aksine, tam bir sinerjistik etki göstermediği saptanmıştır. Bunda, kan basıncı ve kalp debisindeki değişimlerin yanında, özellikle D'ne bağlı arteriyel kan basıncındaki artışın refleksiyle vagal etkinliği artırması sonucu kalp atım hızında önemli ölçüde azalmaya neden olabileceği sanılmaktadır. Bu tür bir etki teofilin ve benzerlerinin plazmadaki katekolaminlerin miktarını artırıcı etkisine de bağlanmaktadır (33,34). N'in arteriyel kan basıncı yönünden yetersiz etkisi, öncelikle düşük dozlarda kan basıncında azalmaya, kan basıncı üzerindeki etkisinin belirsizliğine (22,24) ve etkisinin kısa süreli olmasına (22,25) bağlanmıştır. D'in (20 mg/kg) ise arteriyel kan basıncında meydana getirdiği artışın kontrol değerlerine göre yetersiz (ilk 15 ve 30'uncu dk'lar hariç) kaldığı ve bunun diğer uygulama gruplarına göre daha az oranlarda gerçekleştiği saptanmıştır. Ayres ve ark. (26), D'in atlarda kan basıncında azalmaya yol açtığını belirtirken, yaptığımız çalışmada D'in köpeklerde benzer etkiyi şekillendirmemiş, aksine artışa neden olmuştur. D'in oluşturduğu bu farklı etkinin teofilin ve benzerlerinin çevresel damar direncini ve plazma katekolamin miktarını artırmalarına bağlı olarak (33,35) kan basıncında önemli düzeyde azalmaya yol açmadığı, i.v. uygulamalarının da hızlı gerçekleştirilmesinin bir sonucu olabileceği kanısına varılmıştır. Bu yönde, katekolaminler'in veya bunların etkinliğini artıran ilaçların doğrudan i.v. olarak hızlı enjeksiyonlarında kan basıncını artırdıkları ifade edilmektedir (34). Bunun yanında D'in bronş ve bronş damarlarında oluşturduğu genişletici etkinin bölgedeki kan akımını artırarak, akciğerlerde arteriyel kan basıncını artırabileceği de vurgulanmaktadır (27,36).

Arteriyel kan basıncının, iki ilacın etkili dozlarının alt sınırda olması (33,37-39), anestezi maddelerin arteriyel kan basıncı üzerinde baskılayıcı etkilerinin bulunması (40,41) N (20 mg/kg) + D (10 mg/kg) kombinasyonunda, N ve D'in etkilerinin ortaya çıkmasını sınırlı da olsa engelleyebileceği düşünülmektedir. Çünkü, çalışmada anestezi altındaki solunum kısıtlamalarında D'in ancak etkili dozda (20 mg/kg) kullanılması halinde etkili olabileceği anlaşılmıştır. Her iki ilacın düşük dozda

kullanıldığı durumlarda, ilk 30 dk'dan sonra arteriyel kan basıncındaki azalmanın düzeyine göre ikinci bir uygulamaya ihtiyaç duyulabileceği gözlenmiştir. Benzer şekilde, küçük hayvanlarda yüksek ve tek doz uygulamalarının yeterli olduğu, büyük hayvanlarda ise birden fazla uygulamalara ihtiyaç duyulduğu (27), hatta düşük dozda kullanılan N'in her 2 saatte bir 7 kez kullanılabileceği belirtilmiştir (42).

Tek başına D uygulamasının N'e göre düşük dozlarda da olsa kalp debisini artırdığı, N (20 mg/kg) + D (20 mg/kg) uygulama grubunda ise bu etkinin daha belirgin olduğu, tek başına N uygulamasında ise yetersiz kaldığı da tespit edilmiştir (Tablo 5). Bunda, kalp debisinin venöz dönüşle kontrol edilmesi yanında çevre damarlardaki yerel kan akımını düzenleyici mekanizmaların oldukça etkili olduğu vurgulanmıştır (43). Wang ve Ward (23), düşük dozlarda N'in kan basıncı, kalp atım sayısı ve kalp debisi üzerindeki etkilerinin değişken olduğunu, venöz dönüşün yetersizliğine bağlı olarak kalp debisinde azalmanın görülebileceğini vurgulamışlardır. Kombinasyonda bu tür bir etkileşimin mekanizmasını açıklayan çalışmalara rastlanmamakla birlikte, D'in uygulamayı takiben bronş ve bronş damarlarını genişleterek arterlerdeki kan miktarını artırdığı, dolaylı olarak kalp debisinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (27,36). Çalışmadaki anestezi uygulaması ve oksijen kısıtlamasının bu yöndeki bir etkinin ortaya çıkmasını belli oranda engellediği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, kalp atım sayısı yönünden 20 mg/kg N uygulamasının daha etkili olduğu; sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncını artırıcı etkinliğinin ise yetersiz kaldığı, 20 mg/kg D ile yapılan kombinasyonda bu etkinin desteklediği gözlenmiştir. Kalp debisi yönünden ise, N ve D'in birlikte kullanılmaları durumunda etkilerini düşük de olsa artırdıkları tespit edilirken; bu tür bir kombinasyonun güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için değişik kombinasyon dozlarında, diğer hemodinamik değişkenleri de içeren daha kapsamlı klinik çalışmalara gereksinim olduğu anlaşılmıştır.

Not: Çalışma, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul'unun 13.11.1998 tarih ve 9 karar sayılı izni ile "Etik Kurul Yönergesinin İlkeleri" doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Berkow, R.: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Volume 1, 14th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Merck & Co., Rahway, New Jersey, 1982.
2. Murtaugh, R.J.: Acute Respiratory Distress. Seminars Vet. Med. Surg., 1995; 10: 115-124.
3. Fitzpatrick, R.K., Crowe, D.T.: Nasal Oxygen Administration in Dogs and Cats; Experimental and Clinical Investigation. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1986; 22: 293-300.
4. Roy, J.H.B.: The Calf: Volume 1, Management of Health. 5th Ed., Butterworths, London, 1990.
5. Parent, C., King, L.G., Walker, L.M., Van-Winkle, T.J.: Clinical and Clinicopathologic Findings in Dogs with Acute Respiratory Distress Syndrome: 19 Cases (1985-1993). J. Am. Vet. Med. Assoc., 1996; 208: 1419-1426.
6. Roberson, J.R., Warnick, L., Swecker, W.S., Whittier, W.D., Blodgett, D.J., Robertson, J.L.: Acute Respiratory Distress Syndrome in Adult Beef Cattle Fed Peanut-Vine Hay. Vet. Med., 1997; 92: 644-650.
7. Lekeux, P., Amory, H., Desmecht, D., Gustin, P., Linden, A., Rollin, F.: Oxygen Transport Chain in Double-Muscled Blue Belgian Cattle. Br. Vet. J., 1994; 150: 463-471.
8. Rush, J.E., Wingfield, W.E.: Recognition and Frequency of Dysrhythmias During Cardiopulmonary Arrest. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1992; 200: 1932-1937.
9. Wingfield, W.E., Van-Pelt, D.R.: Respiratory and Cardiopulmonary Arrest in Dogs and Cats: 265 Cases (1986-1991). J. Am. Vet. Med. Assoc., 1992; 200: 1993-1996.
10. Bolton, G.R.: Handbook of Canine Electrocardiography. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1975.
11. Baçoğlu, A.: Veteriner Kardiyoloji. Çağrı-Basın Organizasyon, Ankara, 1992.
12. Yelbuz, T.M., Akkın, S.M.: Anestiyoloji Klinik Klavuzu: Uygulama Teknikleri, Anestezi Yöntemleri, Acil Tedavi. 1. Baskı, Yüce Yayınları A.Ş., İstanbul, 1995.
13. Van-Sluijs, F.J., De-Vries, H.W., De-Brujine, J.J., Van-Den-Brom, W.E.: Capillary and Venous Blood Compared with Arterial Blood in the Measurement of Acid-Base and Blood Gas Status of Dogs. Am. J. Vet. Res., 1983; 44: 459-462.
14. Cissik, J.H., Ehler, W.J., Hankins, G.D., Hauth, J.C., Pierson, W.A.: Determination of Cardiac Output and Other Reference Physiology Parameters in Lightly Anesthetized Dogs. Comp. Biochem. Physiol., 1987; 88A: 89-93.
15. Hall, L.W., Clarke, K.W.: Veterinary Anaesthesia. 9th Ed., Bailliere Tindal, London, 1991.
16. Sawyer, D.C., Brown, M., Striler, E.L., Durham, R.A., Langham, M.A., Roch, R.H.: Comparison of Direct and Indirect Blood Pressure Measurement in Anaesthetized Dogs. Lab. Anim. Sci., 1991; 41: 134-138.
17. Pace, N.L.: A Critique of Flow-Direct Pulmonary Arterial Catheterisation. Anesthesiology, 1977; 47: 455.
18. Headley, J.M.: Invasive Hemodynamic Monitoring: Physiological Principles and Clinical Applications. Baxter Health Care Corporation, USA, 1989.
19. Edwards, J.D.: Continuous Thermodilution Cardiac Output: a Significant Step Forward in Hemodynamic Monitoring. Crit. Care Med., 1997; 25: 381-382.
20. SPSS-7.5: SPSS Advanced Statistics 7.5. Michigan Avenue, Chicago, Illinois, 1997.
21. Hahn, F.: Analeptics. Pharmacol. Rev., 1960; 12: 447-530.
22. Dulfano, M.J., Segal, M.S.: Nikethamide as a Respiratory Analeptic. J. Am. Med. Assoc., 1963; 185: 105-110.
23. Wang, S.C., Ward, J.W.: Analeptics. Pharmac. Ther. B, 1977; 3: 123-165.
24. Bader, M.E., Bader, R.A.: Respiratory Stimulants in Obstructive Lung Disease. Am. J. Med., 1965; 38: 165-171.
25. Youssef, H.A., Seliem, S.M., Makady, F.M.: Effect of Dopram-V and Coracid after Rompun Treatment in Cattle and Buffalo. Assuit Vet. Med. J., 1990; 23: 197-202.
26. Ayres, J.W., Pearson, E.G., Riebold, T.W., Chang, S.F.: Theophylline and Dyphylline Pharmacokinetics in the Horse. Am. J. Vet. Res., 1985; 46: 2500-2506.
27. El-Sokkary, M.B.: The Effects of Dyphylline [7-(2,3-Dihydroxypropyl) Theophylline] on the Toxicity of Hycanthone on the Frog's Heart. Egypt J. Bilharz, 1976; 3: 89-99.
28. Watson, A.D.J., Church, D.B.: Preferences of Veterinarians for Drugs to Treat Heart Disease in Dogs and Cats. Aust. Vet. J., 1995; 72: 401-403.
29. Munsiff, I.J., Koritz, G.D., McKierman, B.C., Neff-Davis, C.A.: Plasma Protein Binding of Theophylline in Dogs. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1988; 11: 112-114.
30. Rall, T.W.: Central Nervous System Stimulant: The Xanthines, Chapter 25. In: Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Ed., Ed.: A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman, Macmillan Publishing Co., New York, 1980; 592-607.
31. Ng, P.K., Locock, R.A.: Comparative Pharmacokinetics of Theophylline and Dyphylline following Intravenous Injection in Rabbits. Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol., 1979; 26: 509-524.
32. Lawyer, C.H., Badara, E.J., Rodgers, R., Gerber, N.: Utilization of Intravenous Dihydroxypropyltheophylline (Dyphylline) in an Aminophylline-Sensitive Patient, and Its Pharmacokinetic Comparison with Theophylline. J. Allergy Clin. Immunol., 1980; 65: 353-357.
33. Kearney, T.E., Manoguerra, A.S., Curtis, G.P., Ziegler, M.G.: Theophylline Toxicity and the Beta-Adrenergic System. Ann. Inter. Med., 1985; 102: 766-769.

34. Kaya, S.: Sempatomimetik İlaçlar, Bölüm 3, Alınmıştır: Veteriner Uygulamalı Farmakoloji, Cilt 1. 2. Baskı, Ed.: S. Kaya, İ. Pirinççi, A. Bilgili, Medisan Yayın Serisi No: 41, Medisan Yayınevi, Ankara, 1999; 423-438.
35. Stavric, B.: Methylxanthines; Toxicity to Humans: 1. Theophylline. Food Chem. Toxic., 1988; 26: 541-565.
36. Cushley, M., Holgate, S.T.: Bronchodilator Actions of Xanthine Derivatives Administered by Inhalation in Asthma. Thorax, 1985; 40: 176-179.
37. Bussey, H.J.: Theophylline Toxicity after Dyphylline Therapy. Am. Rev. Respir. Dis., 1981; 124: 504.
38. Furukawa, C.T., Shapiro, G.G., Pierson, W.E., Bierman, W.: Dyphylline Versus Theophylline: a Double-Blind Comparative Evaluation. J. Clin. Pharmacol., 1983; 23: 414-418.
39. Şanlı, Y.: Veteriner İlaçları Rehberi ve Bilinçli İlaç Kullanımı El Kitabı. ICC İletişim Tanıtım ve Org. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 1998.
40. Sharma, A.K., Kumar, A.: Xylazine as a Premedicant in Thiopentone Sodium Anaesthesia in Dogs. Indian Vet. J., 1986; 63: 298-304.
41. Greene, S.A., Thurmon, J.C.: Xylazine: a Review of Its Pharmacology and Use in Veterinary Medicine. J. Vet. Pharmacol. Therap., 1988; 11: 295-313.
42. Woolf, C.R.: The Use of Respiratory Stimulant Drug. Chest, 1970; 58: 49-53.
43. Guyton, A.: Textbook of Medical Physiology. 8th Ed., W.B. Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich, Inc., Philadelphia, 1991.