

Digoksin ile Trioid Hormonları Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Burhanettin BAYDAŞ¹ Fahri BAYIROĞLU¹ İsmail MERAL¹
Ramazan ŞEKEROĞLU² Ramazan ÜSTÜN¹

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Van

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Van

Özet: Bu çalışmada, kalp glikozidlerinden digoksinin tiroid hormonları seviyesi üzerine olan etkisinin araştırılması amacıyla yapıldı. Çalışmada canlı ağırlık ortalamaları 1400-1600 gr arasında değişen 16 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Digoksin grubuna 1 mg/kg dozunda digoksin kas içi (i.m.) enjekte edildi. Kontrol grubuna ise uygulanan digoksinin mililitresi kadar serum fizyolojik enjekte edildi. Deney süresinin bitiminde tavşanlardan kan alınarak parametrelere bakıldı. Digoksin uygulanan grupta, serum tiroksin (T4) seviyelerinde belirgin bir azalma görüldü ve bu azalmanın istatistiksel anlamda önemli olduğu saptandı (P<0.05). Tiroid hormonları arasında hücresel düzeyde asıl etkili hormon olan serum T3 seviyesinde de görülen azalmanın önemli olduğu gözlemlendi (P<0.05). Metabolizması büyük ölçüde tiroid hormonlarıyla yakından ilgili olan glikoz seviyesinde yine belirli düzeyde bir artış gözlemlendi ve bu artışın istatistik olarak anlamlı olduğu saptandı (P<0.05). Protein seviyesinde önemli bir değişim gözlenmezken (P>0.05), laktik dehidrogenaz (LDH) ve serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT) seviyelerinde önemli bir artış gözlemlendi (P<0.05).

Anahtar Kelimeler: Tiroksin (T4), triyodotironin (T3), kalp glikozitleri.

Investigation of Relationship Between Digoxin and Thyroid Hormones

Summary : This study was planned to investigate the possible effect of Digoxin, a cardiac glycoside, on the thyroid hormone levels. Sixteen rabbits (New Zealand), weighting about 1400-1600 gr, were used. Digoxin was injected to the digoxin-treated group 1 mg/kg intramuscularly (i.m.) and serum physiologic (%0.85) was injected to control group i.m. at the same dose. Blood was taken from rabbits eight hours later, and parameters were measured. Serum thyroxine (T4) and triiodothyronine levels of the digoxin-treated group were significantly lower (P<0.05) than these of control group. On the other hand, glucose level of the digoxin-treated group which is closely related to thyroid hormones increased statistically (P<0.05). Although no change was observed in the protein level, a statistically significant increase (P<0.05) was found in the lactic dehydrogenase (LDH) and serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) levels of the digoxin-treated group.

Key Words: Thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), digitalis cardiac glycosides.

Giriş

Gerek tiroid hormonları ve gerekse kalp glikozidleri kalbin kasılma gücünü artırır (Pozitif inotropik etki). Tiroid hormonlarının inotropik etkiyi, kalpteki β -adrenerjik reseptörlerin sayısını ve bunların katekolaminlere olan duyarlılığını artırarak oluşturdukları bildirilmektedir. Bu durum kalp kasının oksijen tüketimini ve kalbin debisini arttırmaktadır (13). Yine tiroid hormonlarının, aynı zamanda membran Na^+ pompası moleküllerini (5) ve membrana bağlı Na^+ - K^+ -ATPaz enzim aktivitesini (2,7) arttırdıkları ileri sürülen görüşler arasındadır.

Kardiyotonik glikozidler, Na^+ ile birlikte Ca^{2+} 'unda hücre içerisine geçmesine neden olurlar ve hücrede biriken kalsiyum iyonları kalp kasının kasılma gücünü artırır. Diğer taraftan kalp glikozidleri, membrana bağlı Na^+ - K^+ -ATPaz enzimini inhibe ederek hücre içi Na^+ yoğunluğunun artmasına ve K^+ yoğunluğunun azalmasına neden olurlar. Kalp glikozid-

lerinin inotropik etkisinin hücre içerisinde azalan K^+ a bağlı olabileceği görüşü de ileri sürülmektedir (2,13).

Yukardaki bilgiler kriter alındığında, Na^+ - K^+ -ATPaz enzim aktivitesi üzerinde tiroid hormonları ile kalp glikozidleri arasında antagonistik bir etkileşimin olduğu, ancak buna rağmen ikisinin de farklı yollardan kalpte pozitif inotropik etkiyi oluşturdukları görülmektedir. Bu çalışmada belirtilen bilgiler ışığında, digoksinin tiroid hormonları üzerinde nasıl bir değişikliğe yol açabileceği irdelendi.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, canlı ağırlık ortalamaları 1400-1600 gr. arasında değişen onaltı adet, 6 aylık Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Tavşanlar, kontrol ve digoksin grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba da kuzu besi yemi ve içebilecekleri kadar su

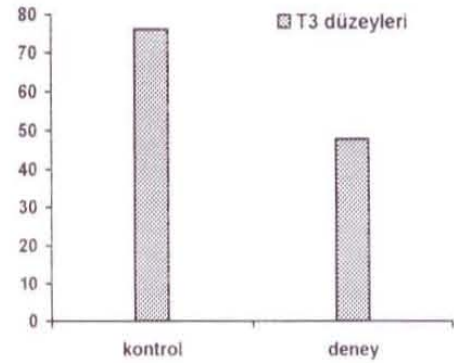
verildi. Bir haftalık adaptasyon süresinin sonunda, kontrol grubu tavşanlara Steril Fizyolojik Tuzlu Su, deney grubuna da 1mg/kg dozda Digoksin'in (Sandoz Ürünleri A.Ş.) kas içi uygulaması yapıldı. Sekiz saat sonra her iki gruptan da kan alındı. Alınan kanlardan soğutmalı santrifüj (3500 devirde 15 dk) kullanılarak serumları çıkarıldı. Çıkarılan serumların, protein, glikoz ve enzim tayinleri için zaman kaybetmeden Tecmicon RA-XT otoanalizör kullanılarak ölçümleri yapıldı. Yaklaşık 1 ml kadar serum daha sonra tiroid hormonlarının tayininde kullanılmak üzere dipfirizde -20°C'de muhafaza edildi. Serum triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) miktarları DPC-IMMULITE kitleri kullanılarak, DPC-IMMULITE System (Solid- Phase, Chemilum-inescent Enzyme Immunoassay) ile hormon oto-analizörü (DPC-IMMULITE Automated Analyzer) kullanılarak non-radyoaktif olarak ölçüldü (1). İstatistiki değerler, bilgisayarda Minitab paket programı kullanılarak "t" testi ile yapıldı.

Bulgular

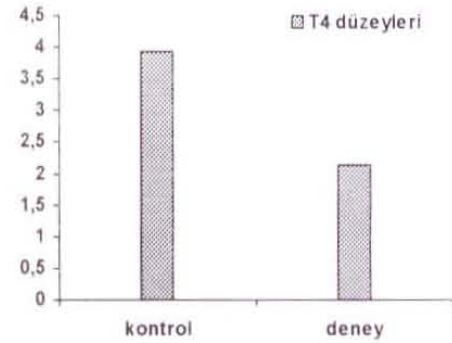
Bu çalışmada, kontrol ve deney grubu tavşanlara ait bulgular tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 : Kontrol ve Deney Grubu Tavşanlara ait değerler (X ± Sx)

Parametreler	N	Kontrol grubu	Digoksin grubu
T3 (ng/dl)	8	76,1±9,4	47,86±3 P<0,05
T4 (µg/dl)	8	3,94±0,52	2,12±0,32 P<0,05
Glukoz (mg/dl)	8	88,8±7,8	117,8±4,7 P<0,05
Protein (g/dl)	8	4,960±0,20	5,480±0,39 P>0,05
LDH (U/L)	8	595±98	981±65 P<0,05
SGPT (U/L)	8	86,2±7	123±12 P<0,05



Şekil 1. Kontrol ve deney grubuna ait T3 düzeyleri (ng/dl)



Şekil 2. Kontrol ve deney grubuna ait T4 düzeyleri (µg/dl)

Digoksin uygulanan tavşanlarda serum T3 miktarı, kontrol grubu tavşanlardan elde edilen serum T3 miktarı ile karşılaştırıldığında azalmanın olduğu ve değerler arasındaki farkın önemli olduğu gözlemlendi (P<0,05). T3, tiroid hormonları arasında gerek hücresel düzeyde en etkin hormon olması ve gerekse yarılanma ömrünün kısa olması bakımından oldukça önemlidir. Serum T4 miktarında, kontrol grubu ile kıyaslandığında, digoksin grubunda azalmanın olduğu ve bu azalmanın önemli olduğu görüldü (P<0,05).

Plazma glikoz seviyesinde, tiroid hormonlarının aksine önemli derecede bir artış gözlemlendi. Gruplar arasında görülen bu artışın önemli olduğu istatistiki verilerle tespit edildi (P<0,05). Protein değerlerine bakıldığında gruplar arasında farkın önemli olmadığı gözlemlenirken (P>0,05), genellikle canlıda hücre harabiyetinin göstergeleri olarak kabul edilen SGPT ve LDH'nin serum düzeylerinde görülen artışlar anlamlı bulundu (P<0,05).

Tartışma ve Sonuç

Tiroid hormonları ve kalp glikozidleri, kalpte pozitif inotropik etkiye yol açarlar. Ancak, tiroid hormonları β -adrenerjik reseptörlerin sayısını ve duyarlılığını artırarak bu etkiyi oluştururken (13), kalp glikozidleri ise bu etkilerini Na^+ ile birlikte Ca^{2+} 'un da hücre içerisine geçişine ve kalp hücrelerinde Ca^{2+} miktarında artışa neden olarak gösterirler (2). Ancak, tiroid hormonları ve kalp glikozidleri, Na^+ - K^+ -ATPaz enzim aktivitesi üzerindeki etkileri bakımından birbirlerine antagonistler. Zira, tiroid hormonları bu enzimin aktivitesini artırırken (7), kalp glikozidleri bu enzimin aktivitesini azaltırlar ve dolayısıyla Na^+ - K^+ pompası yeteri derecede sodyumu dışarı ve potasyumu içeri pompalayamaz. Bunun sonucu olarak hücre içerisinde Na^+ ve hücre dışında K^+ seviyesi artar (2).

Tiroid hormonları açısından sağlıklı olgularda, tiroid hormonları ile kalp glikozitleri arasında nasıl bir etkileşimin olabileceğine rastlanmazken, hipotiroidi ve hipertiroidi olgularında kalp glikozidleri ve tiroid hormonları arasındaki etkileşimler araştırılmıştır (4, 6). Hipotiroidili bireylerde (4,6) ve bazı hayvan deneylerindeki hipotiroidi olgularında (10), kalp glikozitlerine aşırı duyarlılığın görüldüğü ve digoksinin yarılanma zamanının uzadığı bildirilmiştir. Plazma digoksin seviyesi ve yarılanma zamanının artmış olması, yine bir kalp glikozidi olan ve organizma tarafında da sentezlendiği tespit edilen endojen kaynaklı oubain glikozidinin plazmada artmış olmasına bağlanmaktadır (2). Ancak, hipertiroidi olgularında ise kalp glikozidlerine duyarlılığın azalmış olduğu ve digoksinin yarılanma zamanının ve buna bağlı olarak, kontrollere kıyasla, plazma digoksin seviyesinde azalmanın olduğu tespit edilmiştir (3,4, 12).

Hipertiroidi vakalarında ise endojen kaynaklı oubainin baskılandığı bildirilmektedir. Bu durum, kan damarlarındaki aktivite ve total periferik direncin azalmasıyla açıklanabilir. Vasküler aktivite ve total periferik direncin azalması, kan basıncının aşırı derecede yükselmesinin önleyici bir mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır. Negatif-geribildirim baskılanması olarak kabul edilen bu duruma yüksek kalp debisini dengelemek için gerek duyulduğu kanısına varılmıştır (2). Tiroid hormonları, metabolizmayı arttırdıklarından periferde vazodilatasyona ve total periferik direncin azalmasına sebep olarak, kalbin atım hacmini ve atım sayısını artırırlar (11). Kalp glikozidleri ise bunun aksine olarak arteriyollerde ve venüllerde belirgin bir daralmaya

neden olurlar (8). Bu açıdan bakıldığında, tiroid hormonları ile kalp glikozidleri periferik dolaşımında birbirlerine göre ters etki içerisinde oldukları görülmektedir. Ancak tiroid hormonları çevresel dolaşımında direkt olarak vazodilatasyona neden olmazlar. Oluşan metabolik son ürünlerin (CO_2 , H^+ vs.) bu etkiyi oluşturdukları bilinmektedir.

Bu çalışmada, elde ettiğimiz bulgular, tiroid hormonları ile kalp glikozitleri arasında bir ilişkinin olabileceğini göstermektedir. Ancak, normal sağlıklı bireylerde ve hayvanlarda böyle bir araştırmaya rastlanmadığından, hipertiroidi ve hipotiroidi vakaları tartışma için baz alınmıştır. Gerek bizim elde ettiğimiz ve gerekse yukarıda anılan olgulardan elde edilen bulgular incelendiğinde, kalp glikozidleri ve tiroid hormonlarının kalp damar sistemi üzerine olan etkileri bakımından birbirlerini doğrudan veya dolaylı olarak etkiledikleri görülmektedir. Zira tiroid hormon seviyesinin yüksek olduğu hipertiroidi olgularında hem digoksinin yarılanma ömrü ve hem de digoksin olan duyarlılığın azaldığı, aksine tiroid hormonlarının dolaşım seviyelerinin azaldığı hipotiroidi olgularında digoksinin yarılanma ömrünün ve digoksin olan duyarlılığın arttığı gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bulgular, digoksin uygulanan grupta tiroid hormonları seviyesinde belirgin bir azalmanın olduğunu göstermektedir ($P<0.05$). Gerek hipertiroidi ve gerekse hipotiroidizm olgularında tiroid hormonları ile kalp glikozitleri arasında görülen etkileşim ve gerekse bizim elde ettiğimiz bulgulara göre digoksin ile serum tiroid hormonları seviyelerinde görülen ilişki, organizmada kalp-damar sistemi çalışma mekanizmasını ayarlamak için bir uyum mekanizması olarak kabul edilebilir.

Kan glikoz seviyesinde görülen artış glikozidlerin sempatik sistemi aktive etmelerine bağlı olarak şekillenmiş olabilir. Çünkü, kalp glikozidleri sempatik sistemi aktive eder ve sempatik sistemin aktivasyonu kan glikoz seviyesinin artışına yol açar (8). Ayrıca, tiroid hormonlarının da glikoz metabolizması ile yakından ilişkili oldukları bilinmektedir (9). SGPT ve LDH seviyelerindeki artışlar ise, muhtemelen digoksinle bağlı olarak kalpte oluşmuş nekrozdan ileri gelmektedir (13).

Sonuç olarak, tiroid hormonları ile kardiyak glikozidler arasında, özellikle kalp-damar sistemi üzerindeki etkilerine bağlı olarak birbirleri ile etkileşim içerisinde olabilecekleri ve endojen kaynaklı oubain ile tiroid hormonları arasındaki ilişkinin daha net bir şekilde ortaya konması için bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

- 1-Babson A.L. (1991): The IMMULITE Automated Immunoassay System. J. Clin. Immunoassay. 14, 83-88.
- 2-Blausten, M.P. (1993): Physiological effects of endogenous ouabain: Control of intracellular Ca^{2+} stores and cell responsiveness. Am. J. Physiol. 264, C1367-C1387.
- 3-Croxon, M.S., Ibbertson, H.K. (1975): Serum digoxin in patients with thyroid disease. Br. Med. J. 3, 566-568.
- 4-Doherty, J.E., Perkins, W.H. (1966): Digoxin metabolism in hypo-and hyperthyroidism. studies with tritiated digoxin in thyroid disease. Ann. Intern. Med. 64, 489-507.
- 5-Everets, M.E., and Clausen, T. (1988): Effect of thyroid hormone on Na^+ - K^+ transport in resting and stimulated rat skeletal muscle. Am. J. Physiol. 225, E604-E612.
- 6-Frye, R.L., Braunwald, E. (1961): Studies on digitalis III. The influence triiodothyronine on digitalis requirement. Circulation 23, 376-382.
- 7-Ganong, W.F. (1993): Review of Medical Physiology 16 th edition, Lange Medical Publication, U.S.A.
- 8-Kayaalp, S.O. (1992): Rasyonel Tedavi Yöntemden Tıbbi Farmakoloji. Altıncı Baskı. Cilt 2
- 9-Laurence, A., Moeller, M. (1983): The mechanism of recovery of hepatic T4-5'-deiodinase during glucose-refeeding. Role of glucagon and insulin. Metabolism. 32(6), 543-551.
- 10- Morrow, D.H., Gaffney, T.E., Braunwald, E. (1963): Studies on digitalis. VII. Influence of hyper-and hypothyroidism on the myocardial response to ouabain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 140, 324-328.
- 11-Noyan, A. (1993): Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Sekizinci Baskı. Meteksan A.Ş. Ankara
- 12- Shenfield, G.M. (1981): Influence of thyroid dysfunction on drug pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet. 6, 275-297.
- 13- Şanlı, Y., Kaya, S. (1994): Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık seçenekleri. 2. Baskı. Medisan Yayınevi, Ankara.