

Monensin Etkisinin Hücresel Mekanizması

İsmail MERAL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji, Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Geliş tarihi: 10 Mayıs 1996

Cellular Mechanism of Monensin Action

Summary: This paper provides concise background information for the best known mechanism of action and the clinical use of monensin.

Key Words: Monensin, calcium, positive inotrope, ionophore

Özet: Bu makale monensinin en son bilinen etki mekanizması ve klinik olarak kullanımı hakkında özlü bilgiler vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Monensin, kalsiyum, pozitif inotrop, ionofor

Giriş

İyonoforlar hücrenin plazma membranındaki lipid tabakasından kolayca geçebildikleri için bazı iyonların plazma membranından taşınmasını sağlarlar. İyonoforların vücuttaki bazı biyolojik fonksiyonların araştırılması ve hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılması çok eskilere dayanmasına rağmen, bunların ekonomik önemi 1967 yılında monensinin keşfedilmesine kadar tam olarak anlaşılammıştır (7).

Başlangıçta Shumard ve Callender (10) monensinin tavuk koksidiyoz enfeksiyonunun tedavisinde etkili olduğunu ortaya koymuş ve daha sonra ise kanatlı koksidiyoz enfeksiyonunun tedavisinde geniş olarak kullanılmaya başlanmıştır. Monensin sadece kanatlı koksidiyozu değil, ayrıca kuzu ve buzağuların koksidiyoz enfeksiyonlarının tedavisinde de oldukça etkilidir (1). Besi sığırcılığında ise monensin rumen fermentasyonunu takiben propionik asit miktarında %10-15 artış sağladığından gelişmeyi artırıcı bir yem katkı maddesi olarak kullanılır (9). Şu ana kadar bilinen yüzden fazla iyonofor içerisinde en fazla, monensin, salinomisin ve lasalosid geniş bir şekilde kullanılmaktadır (7). Evcil hayvanlar içerisinde özellikle atlar monensinin toksik etkisine karşı oldukça duyarlıdır (13). Monensinin atlardaki letal dozu (LD₅₀) yaklaşık olarak 2-3 mg/kg dır (6). Hayvanlarda monensin zehirlenmesi sonucu görülen semptomlar, beden faaliyetlerinde görülen düzensizlikler, uyuşukluk hali, ishal ve felç durumudur (11). Toksik etkisi çok fazla olduğu halde bu kadar geniş bir kullanım alanı olan monensinin etki mekanizmasının bilinmesi, monensinin toksik etkisini giderecek etkin bir maddenin bulunmasına ve daha etkili bir şekilde kullanılmasına yardımcı olacaktır.

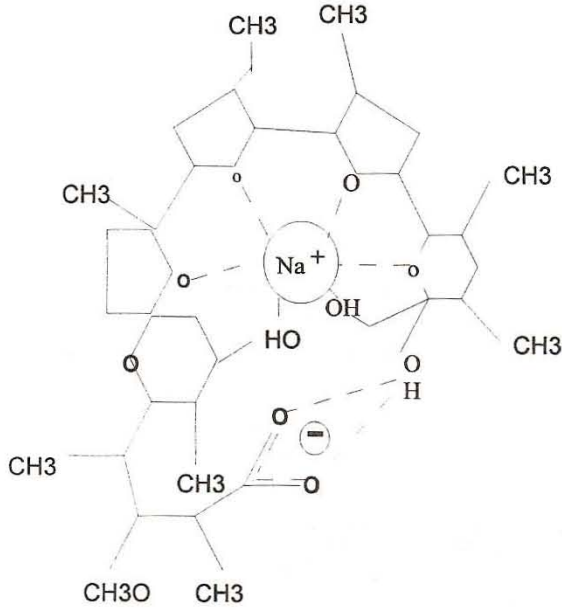
Monensinin etki mekanizması

Monensinin etki mekanizmasının anlaşılabilmesi için önce onun kimyasal formülünün iyi bilinmesi gerekmektedir. Monensinin kimyasal yapısında oksijen ve alkil grupları bulunmaktadır. Oksijen grupları yapının orta kısmında bulunurlar ve uygun bir iyonu (sodyum) bağlamakla görevlidirler (Şekil 1). Alkil grupları ise yapının dış kısmına yayılmıştır ve monensinin biyolojik membranlardan kolayca geçmesini sağlarlar (7).

Monensin bir sodyum iyonoforudur. Monensinin sodyuma karşı olan eğilimi diğer iyonlara göre oldukça fazladır. Monensin hücre dışarısında sodyumu bağlar ve hücre membranından kolayca geçerek hücre içerisinde sodyumu bırakır. Böylece hücre içerisindeki sodyum konsantrasyonunda bir artış oluşturur (7). Hücre içerisinde ise monensin hidrojen iyonunu bağlayarak onu hücre dışarısına taşır ve hücre içindeki pH' nın artmasına neden olur (Şekil 2). Böylece monensin tarafından oluşturulan net etki sodyum iyonunun hidrojen iyonu ile değiştirilmesinden ibarettir.

Monensinin membranlardan geçmesi o membranın fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır (7). Membranın kalınlığı, protein ve kolesterol miktarı gibi faktörler monensinin membranlardan geçişini etkiler. Bu nedenle monensinin farmakolojik etkisi membran kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olarak farklılık gösterir (7).

Kalp dokusunda monensinin pozitif inotropik etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu etki sodyumun hücre içerisine taşınmasından dolayı oluşmaktadır. Bilindiği gibi kalp kasında kontraksiyon oluşumu hücre içerisindeki kalsiyum konsantrasyonunda meydana gelen artışa bağlıdır.



Şekil 1. Monensinin kimyasal formülü (7).

Monensin ise direkt olarak hücre içerisindeki kalsiyum konsantrasyonunda bir artış meydana getirmez (7). Ancak hücre içerisindeki sodyum konsantrasyonunda bir artış oluşturduğundan, hücre içerisindeki kalsiyum konsantrasyonu da Na^+-Ca^{2+} pompasına bağlı olarak artar (2). Bu pompa sodyumu hücre dışına ve kalsiyumu hücre içine pompalar (Şekil 2). Hücre içerisindeki kalsiyum konsantrasyonunda meydana gelen bu artış sadece pozitif inotropik etki oluşturmakla kalmaz, ayrıca potasyum iyonunun hücre içine girişinde de bir artış sağlayarak aksiyon potansiyelinin süresinde kısalma oluşturur (4). Potasyum iyonunun geçirgenliğinde meydana gelen bu artışın kalsiyum tarafından aktive olan potasyum kanallarının açılması ve potasyumun bu kanallardan hücre içine girmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır (5).

Monensinin etki mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için birçok çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birisi 1989 yılında Hugtenburg et al, (3) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada rat ve kobaydan elde edilen papillar kaslar kullanılarak değişik kalsiyum antagonistlerinin, monensinin oluşturduğu pozitif inotropik etki üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma sonucu monensinin rat papillar kaslarında pozitif inotropik etki oluşturmamasına rağmen kobay kaslarında bu etkiyi oluşturduğu bulunmuştur. Bu sonuç, monensinin etki mekanizmasının türler arasında farklılık gösterebileceğini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada bir L-tipi kalsiyum kanal antagonisti olan nifedipin ve bir sarkoplazmik retikulum kalsiyum salıcı kanal

antagonisti olan ryanodin kullanılarak monensin tarafından hücre içerisinde artırılan kalsiyumun kaynağı araştırılmıştır. Bunun sonucunda monensinin pozitif inotropik etkisinin nifedipin tarafından azaltılmadığı ancak ryanodin tarafından azatıldığı bulunmuştur. Böylece kalsiyum artışının yine kalsiyum tarafından uyarılan sarkoplazmik retikulum kalsiyum salıcı kanallardan salınan kalsiyuma bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.

1984 yılında Ozaki et al. (8) monensinin etki mekanizmasını kobay aortasından elde ettiği düz kasları kullanarak araştırmıştır. Bu çalışma sonucunda monensinin bu tür düz kaslarda kontraksiyon oluşturduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda ayrıca monensin tarafından oluşturulan kontraksiyonların α -adrenoreseptör antagonistleri olan phentolamine (10^{-5} M) veya prazosin (10^{-6} M) tarafından önemli ölçüde azatıldığı ortaya konmuştur. Bu sonuçlar ışığı altında monensinin oluşturduğu kontraksiyonların sinir uçlarından salınan norepinefrine bağlı olabileceği neticesine varılmıştır.

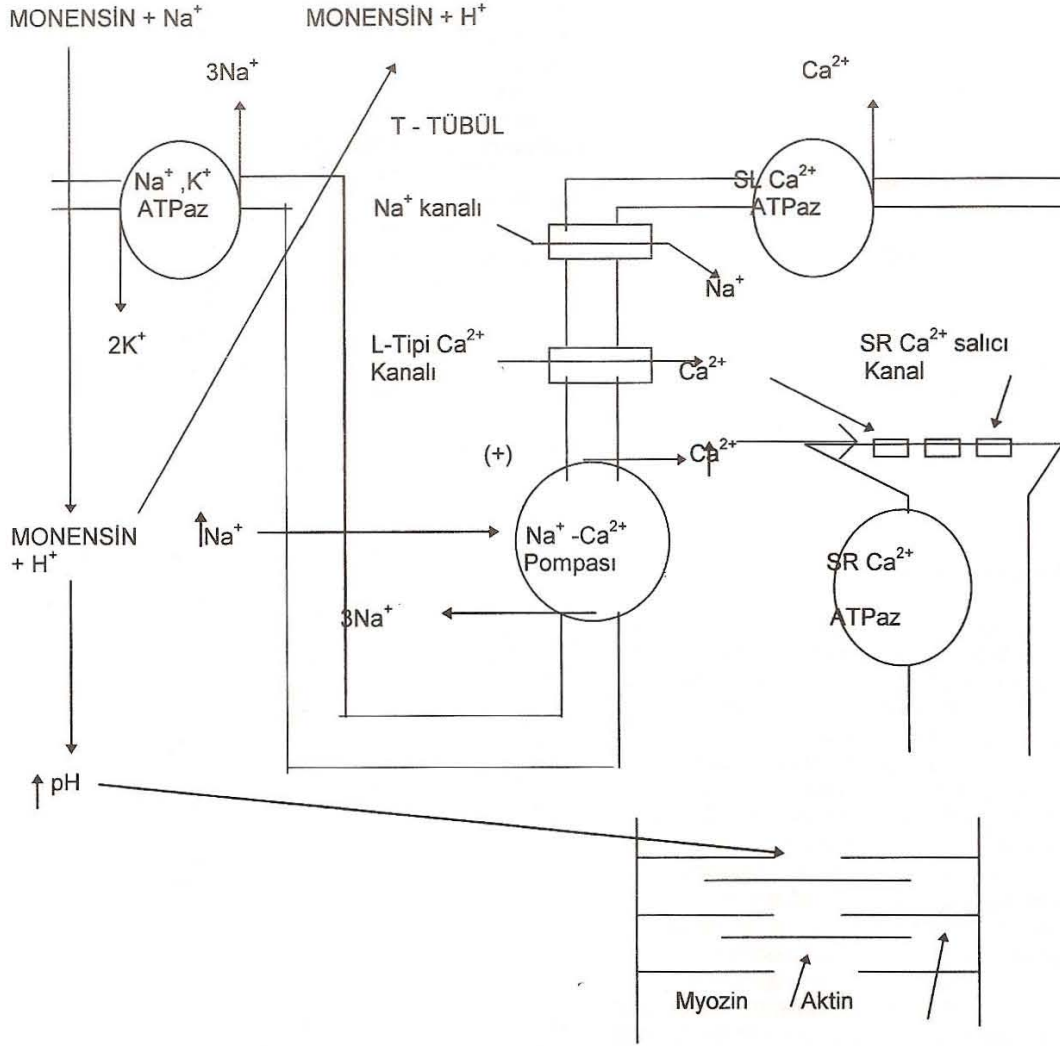
Monensinin toksik etkisi ile ilgili araştırmalar

Monensin bilinen dozlarda kullanıldığında nadiren zehirlenmeye sebep olur. Ancak yemlere düzensiz bir şekilde karıştırıldığında toksik etki veya ölüm oluşturur. Atlar, taylar ve diğer equideler monensin zehirlenmesine karşı oldukça duyarlıdır. İshal, iştahsızlık, depresyon, terleme, ataksi, kalp çarpıntıları ve egzersizleri takiben görülen ani ölümler monensin zehirlenmesinin fiziksel bulgularıdır (7). Arka bacaklarda görülen sertleşme, kalp sayısındaki artış ve elektrokardiografik bozukluklar da monensin zehirlenmesindeki önemli bulgulardır (7). En önemli mikroskobik bulgular ise kardiak myosit dejenerasyonu ve vakuolizasyondur (7).

Monensinin değişik bir etkisi 1983 yılında Van Vleet and Ferrans (12) tarafından ortaya konmuştur. Bu araştırmacılara göre diafram, vastus lateralis, semitendinosus, triseps and interkostal kaslardaki şiddetli, longissimus lomburum kasındaki orta derecedeki ve dilde az derecedeki nekrozlar monensin zehirlenmesinin histolojik bulgularıdır. Tip-1 fibriller içeren kaslarda nekrozun daha şiddetli olduğu görülmüştür. Monensin tarafından oluşturulan miyotoksisitenin biyokimyasal patogenezinin kalsiyumun aşırı bir şekilde hücre içerisinde artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Büyümüş mitokondria (monensinin oluşturduğu karakteristik bir bulgu) karaciğer, adrenal veya böbrek hücrelerinde görülmez (7). Bu nedenle monensinin ancak spesifik organ veya fibrillerde mitokondrial değişiklik oluşturduğu söylenebilir.

4. Isenberg, G. (1975), Is potassium conductance of cardiac purkinje fibers controlled by intracellular calcium concentration? *Nature*. 253, 273-284.
5. Kass, RS., and Tsien, RW. (1976) Control of action potential duration by calcium ion in cardiac purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.* 67, 599-609.
6. Mitema, ES., Sangiah, S., Martin, T. (1988) Effects of some calcium modulators on monensin toxicity. *Vet. Hum. Toxicol.* 30, 5, 409-420.
7. Mollenhauer, HH., More, JD., Rowe, DL. (1990) Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. *Brachium. Trophy. Acta.* 1031, 225-238.
8. Ozaki, H., Kismhimato, T., Chihara, S., Umeno, U., and Urakawa, N. (1984) Action of the sodium ionophore monensin on vascular smooth muscle of guinea-pig aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 100, 299-310.
9. Richardson, LF., Raun, AP., Potter, EL., Cooley, CO., Rathmatihier, RP. (1974) Effects of monensin on ruminal fermentation in vitro and in vivo. *J. An. Sci.* 39, 250-261.
10. Shumard, RF., and Callender, ME. (1969) Effectiveness of monensin against experimental injections of coccidia in chickens. *Proc. 18 th Western Poultry Disease Conference, Davis, CA:* 20.
11. Van Vleet, JF., Amstutz, NE., Weirich, WE., Rebar, AH., and Ferrans, UJ. (1983) Clinical, clinicopathologic and pathologic alterations in acute monensin toxicosis in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 44, 2133-2140.
12. Van Vleet, JF., and Ferrans, VJ. (1983) Ultrastructural alterations in skeletal muscle of pigs with acute monensin myotoxicosis. *Am. J. Pharmacol.* 114, 3, 461-475.
13. Whitlock, RH., White, NA., Rowland, GN., and Plue, R. (1978) Monensin toxicosis in horses: Clinical, manifestations. *Proc. 24 th Ann. Conv. Am. Assoc. Equine Pract, St Louis. MO:* 473-486.



Şekil 2. Monensinin hücresel mekanizmasının şematik olarak ifadesi. Monensin sodyumu hücre dışında bağlayarak hücre içerisine taşır. Hücre içerisinde sodyumu bırakır ve bir proton bağlayarak hücre dışına taşır. Böylece monensin hücre içerisinde hem sodyum konsantrasyonunda ve hem de pH da bir artış oluşturur. Hücre içerisindeki kalsiyum konsantrasyonu da $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ pompasına bağlı olarak artar.

Kaynaklar

1. Bergstrom, RC., and Maki, LR. (1978) Effect of monensin in young crossbred lambs with naturally occurring coccidiosis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 165, 288-295.
2. Gaide, MS., Lehr, JJ., Wong, SS., Lattanzio, FA., and Basset, AL. (1984) Comparative study of the effects of salinomycin and monensin on electrophysiologic and

contractile properties of canine myocardium. Eur. J. Pharmacol. 100, 321-333.

3. Hugtenburg, JG., Mathy, MJ., Beckeringh, JJ., and van Zwieten, PA. (1989) The differential effect of calcium antagonists on the positive inotropic effects induced by calcium and monensin in cardiac preparations of rats and guinea-pigs. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 340, 558-571.