

Urfa Yöresi Akrep (*Androctonus crassicauda*) Zehirinin Deneysel Hayvanlarındaki Farmakolojik Etkileri İle Bu Etkilerden Bir Çoğuna Streptomisin'in Antagonistik Cevapları*

Pharmacological Effects of the Scorpion (*Androctonus crassicauda*) Venom from Urfa Environment on Laboratory Animals and the Antagonistic Effects of Streptomycin to Most of These Effects

Orhan

ALTINKURT

**

Melih ALTAN**

GİRİŞ

Yurdumuzun hemen her yerinde özellikle güney ve doğu bölgelerimizde çok sayıda akrep bulunmaktadır. Bunun doğal sonucu olarak akrep sokması sonucu oluşan zehirlenme olaylarına da oldukça sık bir şekilde rastlanmaktadır. Genellikle akreplerin yaygın olarak bulunduğu ülkelerde zehir etkisini önleyebilmek için spesifik serumlar üretilmektedir. Yurdumuzda da Urfa ve çevresinde yaşayan *Androctonus (Prionurus) crassicauda* türünün zehiri ile bağışıklık kazandırılmış atların kan serumu ya da plazmasından akrep serumu elde edilmektedir. Ancak immünolojik çalışmalar sonucu hazırlanan serumlar, zehir etkisini nötralize etmelerine karşın klinik açıdan ortaya çıkan bazı önemli belirtilere etkisiz kalmaktadırlar. Bu nedenle zehirlenmede spesifik serum yanında birçok ilaç semptomatik tedavi aracı olarak kullanılmaktadır.

Zehirlenmenin klinik belirtileri başlıca nörotoksik etkileri içermesine karşın, yerel bir ağrıdan fatal kardiovasküler kollapşa kadar uzanabilmektedir. Belirtilerin değişmesinde rol oynayan başlıca faktörler,

Redaksiyona verildiği tarih: 29 Nisan 1980

*Ecz. Melih AL TAN tarafından Farmakoloji Kürsüsünde (Kürsü Başkanı Prof. Dr. Orhan ALTINKURT) hazırlanmış olan aynı isimli doktora tezinin bir bölümünden özetlenmiştir. Sınav tarihi: Aralık 1979

**Farmakoloji Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

zehirlenen kişinin yaşı ve duyarlılığı, vücuda giren zehir miktarı ve akrebin türüne ilişkin bir özellik olan zehirin viruslansıdır (1). Bununla birlikte genelde çeşitli türlerin oluşturduğu reaksiyonlar birbirine benzerlik göstermektedir. Zehirlenmenin klinik belirtilerini esas olarak hipertansiyon, solunum yetmezliği ve iskelet kası stimülasyonu olarak özetlemek olasıdır (2, 3, 4, 5).

Çeşitli tür akrep zehirleri ile intakt hayvanlar ve izole organlar üzerinde yapılan araştırmalar, zehirin etki mekanizmasına ilişkin oldukça ilginç bilgiler vermektedir. Birçok türün zehiri köpek, kobay, sıçan ve tavşan ileumu üzerinde kastırıcı bir etki ortaya çıkarmaktadır (2, 3, 6, 7). 1968 yılında DINIZ ve TORRES, *Tityus serrulatus* zehirinin ve zehirden elde edilen toksinin in vitro olarak kobay ileumundan asetilkolinin kimyasal ve farmakolojik özelliklerini taşıyan bir maddenin salınmasına neden olduğunu gösterdiler (8). Bu sonuçla zehirin ileum üzerindeki indirekt ve kolinerjik etkisinin mekanizması açıklığa kavuştu. Akrep zehiri nöromusküler iletimi de etkilemektedir. *Androctonus australis* zehirinden elde edilen toksinin, sıçanda atrial ve ventriküler aksiyon potansiyeli arttırdığı gösterilmiştir (9, 10). Bazı türlerin zehiri çizgili bir kas olan kurbağa rectus abdomisini de kastırmaktadır (3, 11). *Androctonus australis* zehirinin rectus abdoministeki kastırıcı etkisinde sinir uçlarından salınan asetilkolinin rolü olduğu ileri sürülmektedir (11), Yine çeşitli tür akrep zehirlerinin köpek, kedi, kobay, tavşan, sıçan gibi deney hayvanlarına i. v. enjeksiyonu sonucu çok uzun süreli bir hipertansiyon gözlenmektedir. Hipertansiyondan önce ise genellikle çok kısa süreli hafif bir hipotansiyon oluşmaktadır (3, 5, 12, 13, 14). Hipotansiyonun zehirin kolinerjik etkisine ilişkin bir özellik olduğunu belirten araştırmacılar, hipertansiyonun ise zehirin sempatik sinir uçlarından kateşolamin salgılayabilme yeteneğine bağlı olduğunu öne sürmektedirler (3, 5, 12, 13, 15). Son yıllarda yapılan bir araştırmada ise, *Cejiuroides sculpturatus* ve *Leiurus guinguestriatus* zehirlerinin sıçanlardaki hipertansiyon etkisinde, renin-angiotensin sisteminin de rolünün bulunduğu gösterilmiştir (16). Akrep zehiri ayrıca solunum sistemini de deprese etmekte ve yinelenen dozlarda Cheyne-Stokes tipi solunuma neden olmaktadır (5).

Literatürde yurdumuz akrep zehirlerinin farmakolojik etkilerine ilişkin bir araştırma olmadığından, Türk polivalan akrep serumunun hazırlandığı tür olan *Androctonus crassicauda* zehirinin farmakolojik

etkileri, etki mekanizması ve bu etkilere antagonist etkiyebilecek kimyasal maddelerin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYEL VE YÖNTEM

Urfa'dan sağlanan *Androctonus (Prionurus) crassicauda* türüne ait akrep kuyrukları (telson) iyice ezildikten sonra, kuyruk başına 1 ml. olmak üzere serum fizyolojik ile 24 saat ekstre edildi. Bu süre sonunda elde edilen zehir ekstresi liyofilize edilerek desikatörde saklandı. Deneylelerden hemen önce distile su ile çözülerek kullanıldı.

İzole Kobay İleumunun Hazırlanması

En az 20 saat aç bırakılan her iki cinsten kobaylar, başlarına sert bir cisim ile vurularak öldürüldü. Karın bölgesi açılarak ileo-çekal sfinktere en yakın kısımdan alman 2-3 cm. uzunluğundaki parçalar mezenterden arındırıldı. Temizlenen parçalar, 10 ml. lik banyoda 37°C de, % 95 O₂ ve % 5 CO₂ karışımı ile doyurulmuş tyrode solüsyonunda 1 saat kadar ortama uyması için bekletildi. Sonra bir transducer'a (Ugo Basile, No: 7006) bağlanarak cevaplar bir kaydedici (Ugo Basile, No: 7050) üzerinde yazdırıldı.

Kurbağa Rectos Âdominisinin Hazırlanması

Kurbağalar dekapite edildikten sonra omurilikleri ince bir tel aracılığıyla tahrib edildi, iki rectus kası birlikte çıkarılarak oda sıcaklığında ringer solüsyonu içeren bir petri kutusuna kondu. Daha sonra ortadan ikiye bölünerek % 95 O₂ ve % 5 CO₂ karışımı ile doyurulan ringer solüsyonu bulunan ortamda 30 dakika bekletildi. Cevaplar transducer aracılığıyla kaydedici üzerinde yazdırıldı.

Kan Basıncının Ölçülmesi

Her iki cinsten kobaylar i.p. olarak üretan (1.5 g/kg) ile anesteziye edilip, trakea ve vena jugularis externa kanüle edildi. Arteria carotis externa da izole edilerek kanüle edildi. Kanül polietilen bir boru ile transducer'a (Statham PT 23) bağlandı. Sistemik kan basıncındaki değişimler kaydedicide (Schwarzer Poligraph) yazdırıldı. İlaçlar vena jugularis externaban verildi. Agonistlerin sistemik arter basıncı üzerindeki etkileri, agonisten önce gözlenen cevaplar % 100 varsayılarak değerlendirildi.

Kobay Akciğerlerinin Hava Akımına Direncinin Ölçülmesi

Kobay akciğerlerinin in vivo olarak hava akımına direnci Collier tarafından açıklanan yöntemle göre ölçüldü (17). Her iki cinsten kobaylar üretan (1.5 g/kg) ile anesteziye edilip gerektiğinde spontan solunum hareketlerini önlemek için üretanın ufak dozları yineleni. Kobayların trekeaları kanüle edildi. Sonra vena junularis externa da izole edilerek kanüle edildi. Trekea kanülü yapay solunum pompasına (C.F.Palmer, No: E 118) bağlanarak akciğerler havalandırıldı. Pompa dakikada 72 vuruş yapabilecek ve vuruş hacmi 5-10 ml. olacak şekilde ayarlandı. Kanülün yan kolu ise bir plastik boru ile 10 cm su'luk direnç gösteren bir su haznesine bağlandı. Önce, agonistlerle oluşan bronko-konstriksiyon sonucu hava akımındaki artışın boyutları yazdırıldı. Aynı doz agonistin etkisi, antagonistten sonra da yazdırılarak hava akımının boyutları karşılaştırıldı. Antagonist verilmeden önceki cevaplar % 100 varsayıldı. 10 kısım asetil sahsilik asit, 3 kısım kalsiyum karbonat ve 1 kısım sitrik asit bir kapsül içinde hızla karıştırılarak, aspirinin intravenöz verilme olanağı sağlandı. Akrep zehirinin sık yinelenen dozları ile oluşabilecek taşifilaksinin yanılıcı etkisinden sakınmak için, antagonistten önce ve sonra olmak üzere zehir tek doz olarak uygulandı.

Farelerde LD₅₀ Saptanması

Farelerdeki LD₅₀ ölçümü Weil yöntemine göre yürütüldü (18). Kullanılan hayvanlar 4 gruba bölündü. Eşit sayıda hayvan içeren bu gruplara zehirin geometrik olarak artan dozları verildi. Bundan sonra, elde edilen mortalite oranına göre, yöntem için özel olarak hazırlanmış tablodan LD₅₀ değeri hesaplandı. Zehir i.p. olarak uygulandı. Her doz düzeyinde 4 olmak üzere toplam 16 fare kapsayan kontrol gruba zehirin artan dozları verildi. Diğer gruptaki 16 hayvana ise aynı zehir dozlarının verilışinden 15 dakika sonra antagonist madde i.p. olarak enjekte edildi. Sonra da zehirin antagonist verilen ve verilmeyen gruplarda ölçülen LD₅₀ değerleri karşılaştırıldı.

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Arfonad amp. (Roche), Asetil salisilik asit (Sigma), Asetilkolin klorür (Merck), Atropin sülfat (Haver Lab.), Bradykinin triasetat (Sandoz), Physostigminum salicylicum amp. (Polfa, Krakow), Morfin

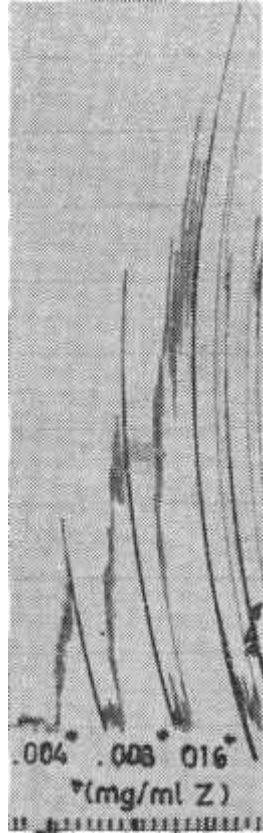
HCl amp. (Şark ispençiyari Lab.), Noradrenalin (Badrial), Priscol amp. (Ciba), Serpasil amp. (Ciba), Streptomisin sülfat (Merck), Tofranil amp. (Geigy),

BULGULAR

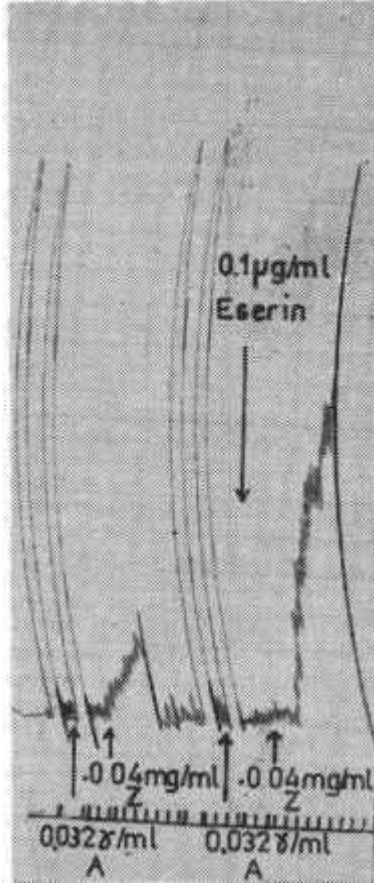
İzole Organlar Üzerindeki Deneyler

Bu bölüm deneylerde *Androctonus crassicauda* zehirinin kobay ileumu ve kurbağa rectus abdominisi üzerindeki, etkileri incelendi.

A.crassicauda zehiri kobay ileumunda latent bir devreden sonra giderek artan kastıncı bir etki ortaya çıkarmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. *Androctonus crassicauda* zehirinin artan dozlarının kobay ileumundaki tipik kastına etkisi

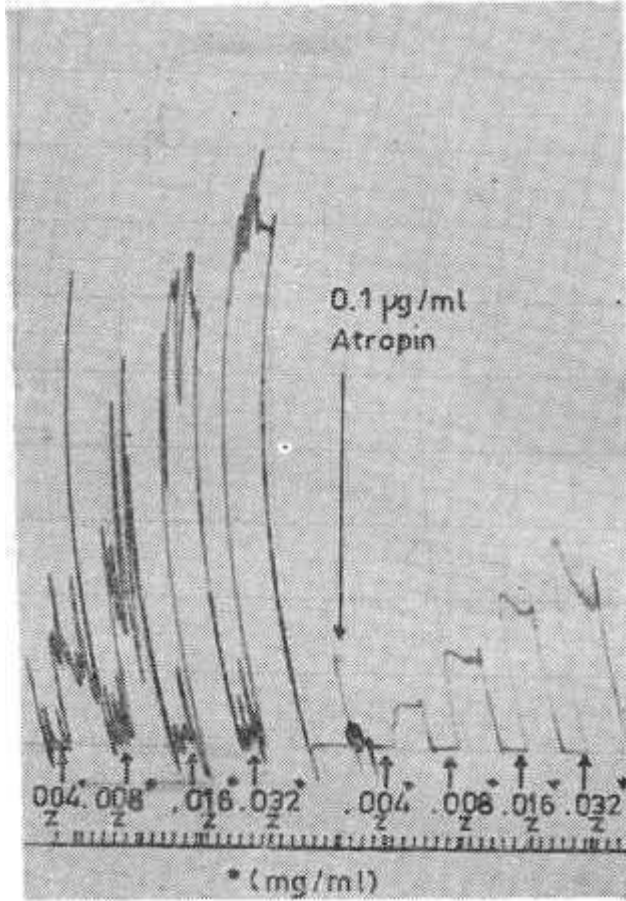


Şekil 3. *A. crassicauda* zehirinin kobay ileumundaki kastırıcı etkisinin eserine (physostigmine) ile potansiyalizasyonu.

A: Asetilkolin Z: Akrep zehiri

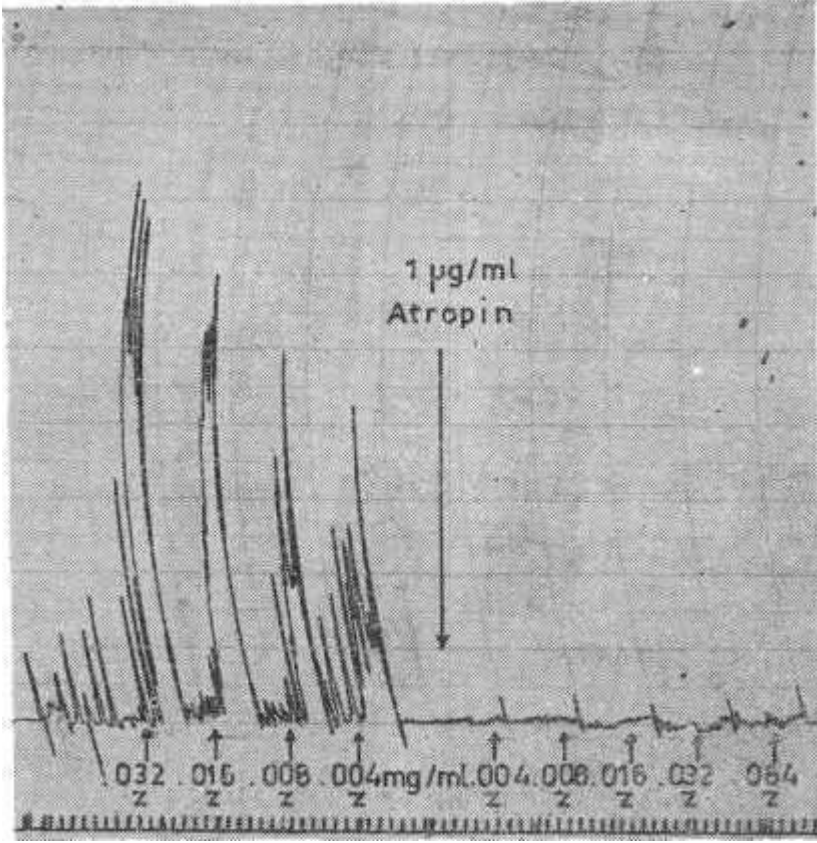
Akrep zehirinin ileumdaki kastırıcı etkisini inhibe eden bir başka madde de streptomisindir (Şekil 6 ve 7).

Ayrıca arfonad ($5 \mu\text{g} / \text{ml}$) ve morfin ($0.1 \mu\text{g} / \text{ml}$) de akrep zehirinin kastırıcı etkisini inhibe etmektedirler.



Şekil 4- *A. crassicauda* zehiri'nin kobay ileumundaki kastırıcı etkisinin 0.10 μ g/ml-atropin ile inhibisyonu.

A. crassicauda zehiri kurbağa rectus abdominisini de kastırmaktadır. Ancak bu etki kobay ileumundakine oranla çok daha uzun bir süre devam etmekte ve kasın ritmik spazmodik aktivite göstermesine de neden olmaktadır. Streptomisin düz kasta olduğu gibi çizgili kasta da zehirin etkisini inhibe etmekte ancak çizgili kasta daha etkin görünmektedir. Zehirin çizgili kastaki etkisi 1.6 mg/kg. streptomisin ile bütünüyle önlenmektedir (Şekil 8).



Şekil 5. *A. crassicauda* zehirinin kobay ileumundaki kastırıcı etkisinin $1.0 \mu\text{g/ml}$ atropin ile bütünüyle inhibisyonu.

İn Vivo Deneyler

A. crassicauda zehiri kobayda i.v. enjeksiyondan sonra oldukça uzun süreli hipertansif bir etki oluşturmaktadır. Zehirin pressör etkisi alfa reseptör blokeri prisol ile bütünüyle önlenmektedir (Şekil 9).

Tablo 1 de görüldüğü gibi reserpin ve streptomisin zehirin pressör etkisini istatistiksel olarak anlamlı derecede inhibe etmektedirler. Şekil 10 ve 11 de aynı doz akrep zehirinin normal ve reserpinize kobaylarda sistemik arter basıncına etkileri görülmektedir.

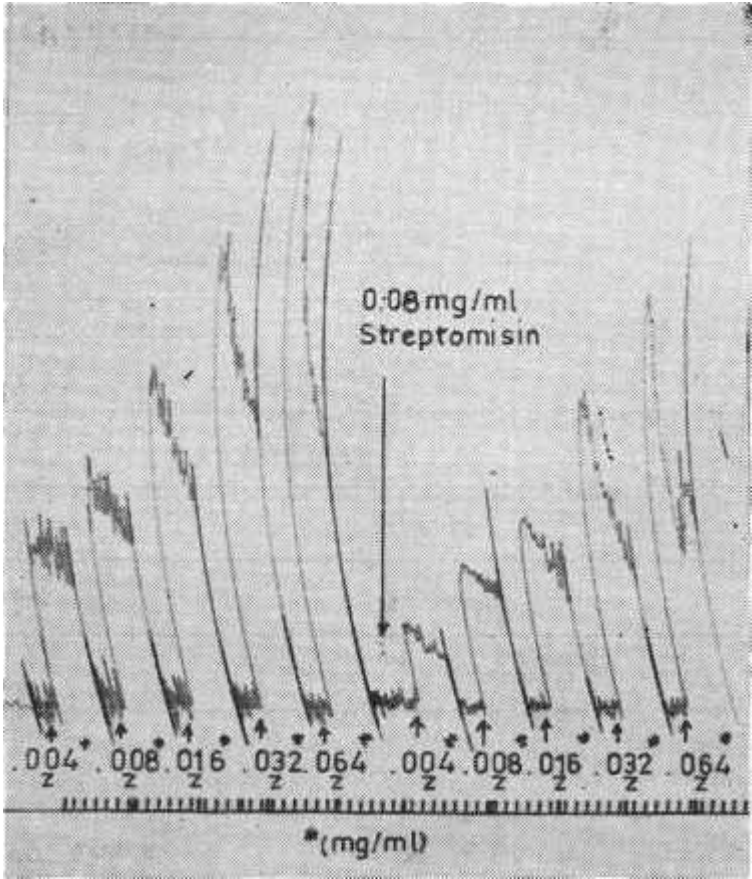
Tablo 1. Akrep zehirinin (0.8 mg/kg) Kobay'daki Hipertansif etkisi

İlaç	N	Önce	Sonra
Reserpin (2.3 mg/kg)	7	36.29 ± 2.24 ¹	18.85 ± 1.52*
Streptomisin (100 mg/kg)	6	34.72 ± 4.04	21.54 ± 3.47*
Arfonad (5 mg/kg)	5	30.54 ± 2.29	24.76 ± 2.21
Tofranil (5 mg / kg)	5	34.00 ± 4.76	34.50 ± 4.99
Rutin (40 mg/ kg)	5	27.26 ± 7.15	23.05 ± 4.42

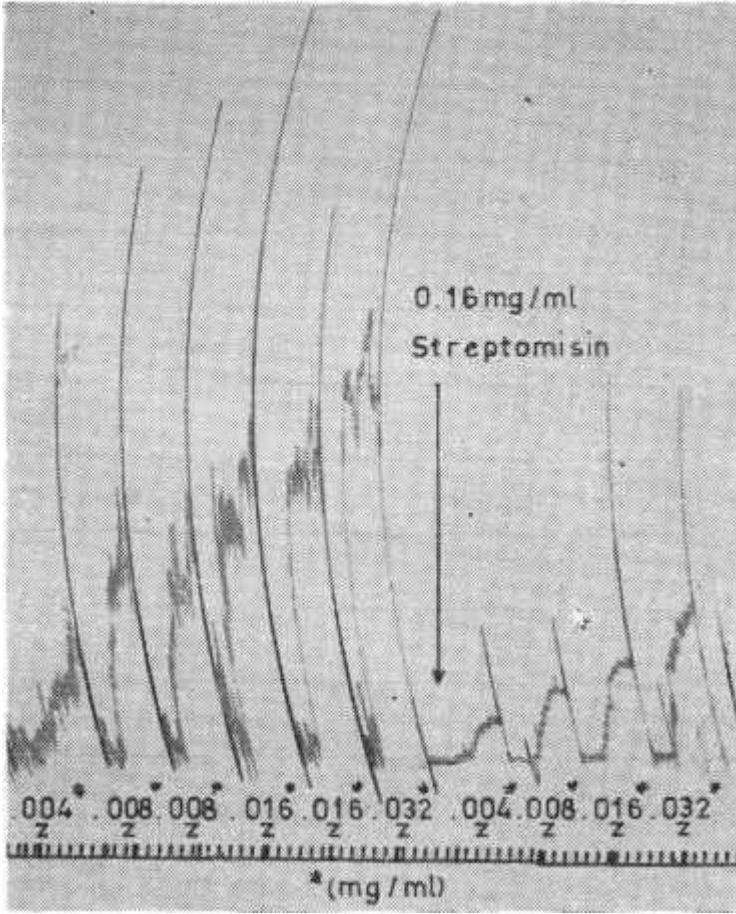
*p<0.01 istatistiksel anlamlı farklılık

N: Deney sayısı

1) Ortalama değerler ± ortalamanın standart hatası



Şekil 6. A.crassicauda zehirinin kobay ileumundaki kastırıcı etkisinin 0.08 mg / ml. streptomisin ile inhibisyonu.

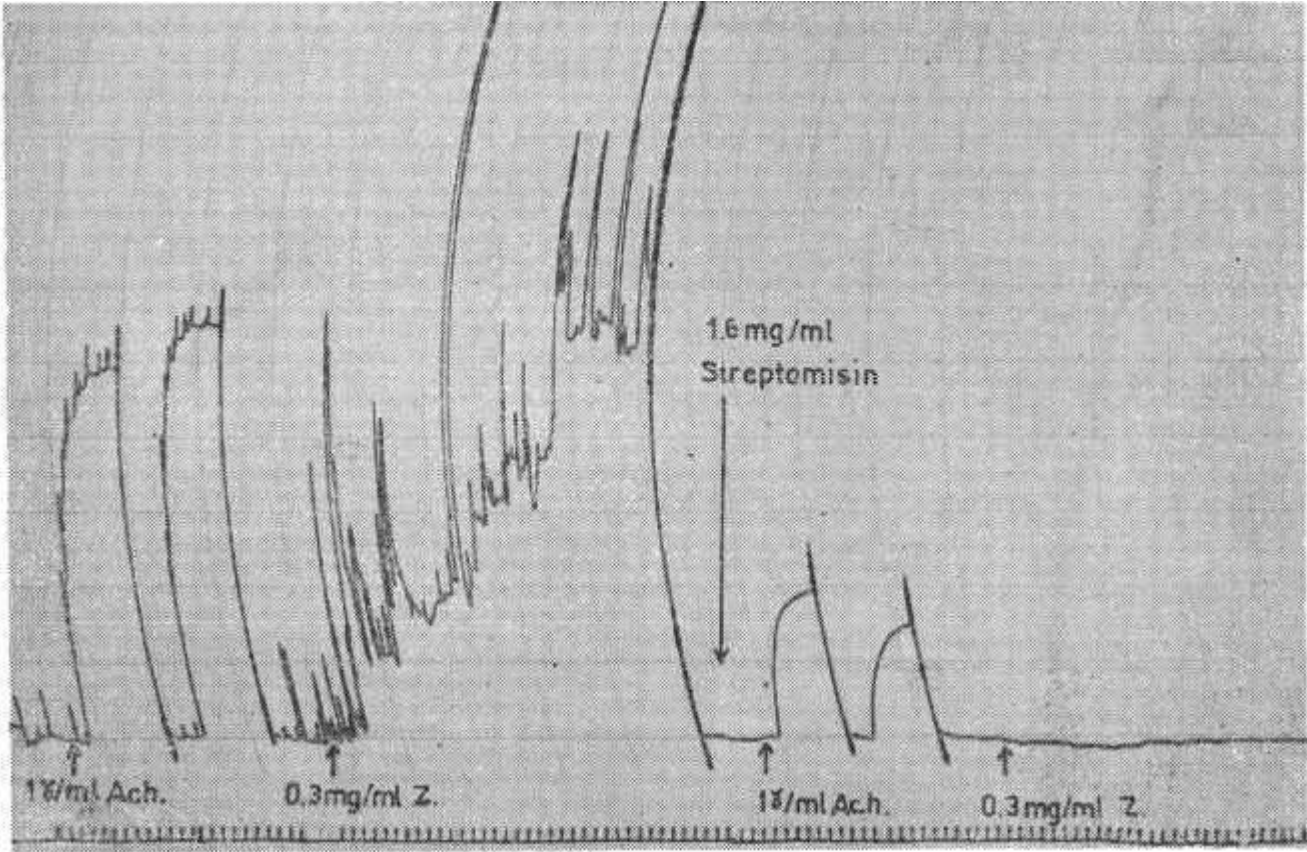


Şekil 7. *A. crassicauda* zehirinin. kobay ileumundaki kastırıcı etkisinin 0.16 mg/ ml. streptomisin ile inhibisyonu.

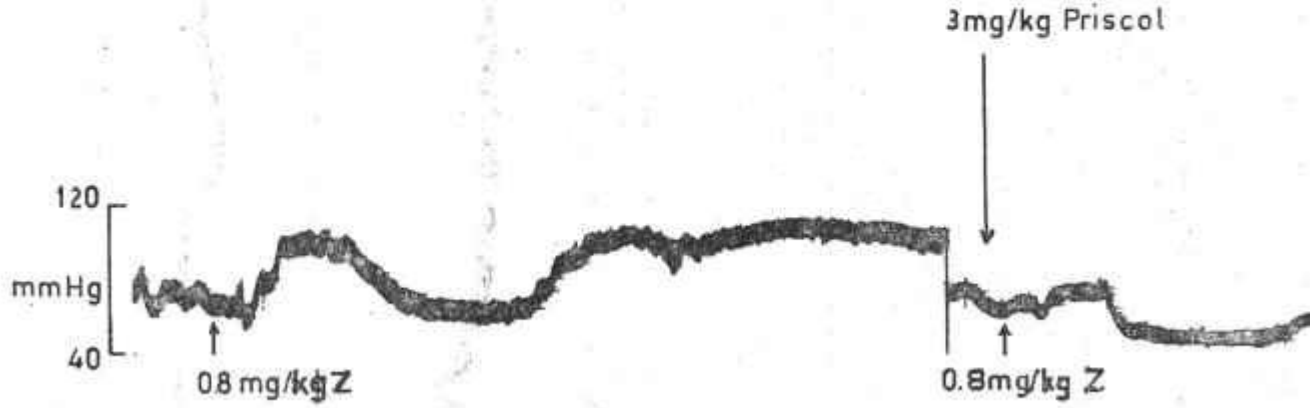
Streptomisin 100 mg/ kg dozda kullanıldığında zehirin hipertansif etkisini önemli ölçüde önlemektedir. (Şekil 12).

Streptomisin ayrıca noradrenalinin kobaylardaki hipertansif etkisini de belirgin ölçüde önlemektedir (Şekil 13) (Tablo 2).

A. crassicauda zehiri i.v. verildiğinde kobaylarda bronkokonstriktör bir etki de meydana getirmektedir. Zehirin bronkokonstriktör



Şekil 8. Kurbağa rectus abdominisinde, streptomisinin, *A. crassicauda* zehirinin etkisini bütünüyle, asetilkolininkini ise büyük ölçüde giderici etkisi.



Şekil 9. A.crassicauda zehirinin hipertansif etkisinin 3.0 mg/kg prisol ile bütünüyle inhibisyonu.

etkisi yine streptomisin ile belirgin ölçüde azaltılmaktadır (Şekil 14) (Tablo 3).

Tablo 2. Noradrenalin'in ($2\mu\text{g/kg}$) Kobaydaki Hipertansif Cevabına Streptomisin Etkisi

İlaç	N	Önce	Sonra
Streptomisin (100 mg/kg)	5	27.0g \pm 2.12 ¹	17.4 \pm 2.15*

*p < 0.01 istatistiksel anlamlı farklılık

N: Deney sayısı

1) Ortalama değerler \pm ortalamanın standart hatası

Tablo 3. Akrep Zehirinin İn Vivo Kobay Akciğerlerindeki Bronkokonstriktör Cevabına Streptomisin Etkisi

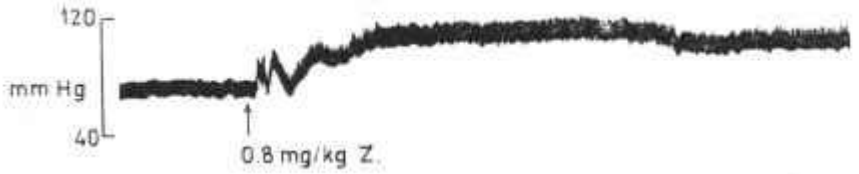
İlaç	N ¹	Akrep zehirine Bronkokonstriktör Cevap		
		Hava çıkışında artma (cm H ₂ O)		
		Önce	Sonra	»
Streptomisin (100 mg/kg)	9	1.17 \pm 0.09 ²	0.53 \pm 0.20 ⁴	% 48.65 \pm 21.04 ³

1) Deney sayısı

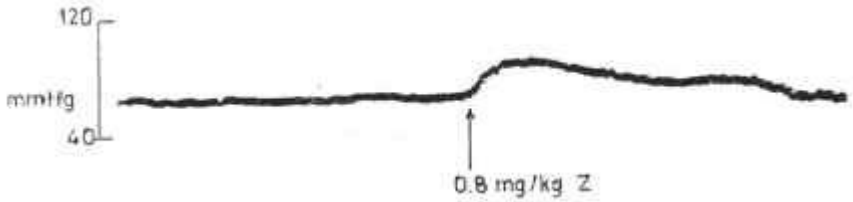
2) Ortalama değerler \pm ortalamanın standart hatası

3) İnhibisyon yüzdelерinin ortalaması \pm ortalamanın standart hatası

4) Streptomisin uygulamasından önceki değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık p<0.05



Şekil 10. A. crassicauda zehirinin kobayda oluşturduğu hipertansif etki.



Şekil 11. A. crassicauda zehirinin önceden reserpinize edilmiş kobayda oluşturduğu hipertansif etki.

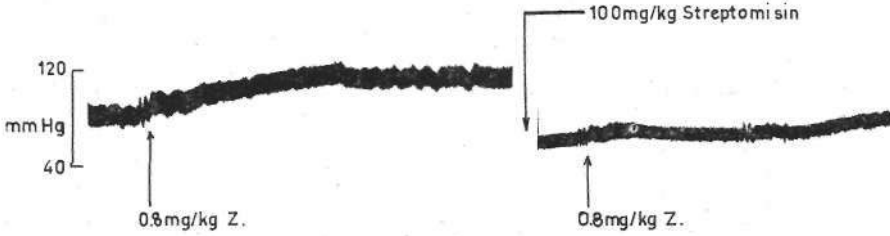
Toksisite Deneyleeri

A.crassicauda zehirinin Weil yöntemine göre farelerdeki i.p. LD₅₀ si 11.5 mg/kg olarak bulunmuştur. Streptomisin zehirin-toksisitesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değiştirememiştir (Tablo 4).

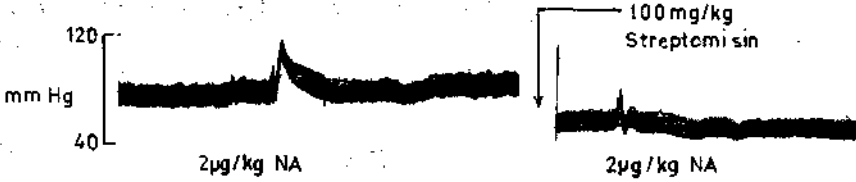
Tablo 4. Akrep Zehirinin Farelerdeki Toksik Etkisine Streptomisinin Cevabı

İlaç	LD ₅₀
Akrep zehiri	11.55(6.60-20.18) mg/kg
Akrep zehiri+ 200 mg/kg Streptomisin	13-53(7-97~22.97) mg/kg

Parantez içindeki rakamlar güven sınırlarını göstermektedir.



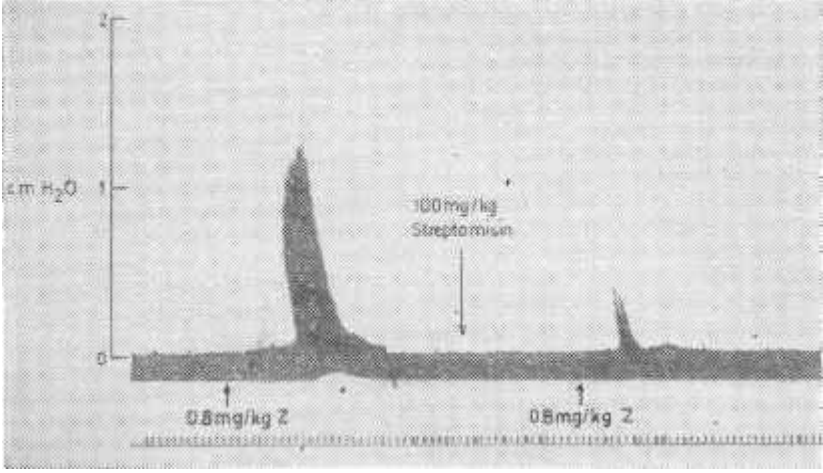
Şekil 12. *A.crassicauda* zehirinin kobaydaki hipertansif etkisinin streptomisin ile inhibisyonu.



Şekil 13. Noradrenalinin hipertansif etkisinin streptomisin ile inhibisyonu.

TARTIŞMA

Androctonus crassicauda zehirinin kobay ileumundaki etki mekanizmasında asetilkolinin olası işlevini saptayabilmek amacıyla kullandığımız 0.1 [Ag/ml. dozda atropin zehirin kastırıcı etkisini kısmen, 1.0 ug/ mi. dozda ise bütünüyle önlemektedir (Şekil 4 ve 5). Kolinesteraz



Şekil 14. *A. crassicauda* zehirinin brankokonstriktör etkisine streptomisinin cevabı.

inhibisyonu yapan parasempatikotrop bir madde olan eserin ise zehirin kastırıcı etkisini arttırmaktadır (Şekil 3). Bu gözlemler *A. crassicauda* zehirinin kobay ileumunu kolinerjik bir mekanizma ile kastırdığı, bunun da büyük bir olasılıkla asetilkolin salgılabileme yeteneğinden ötürü oluştuğunu düşündürmektedir. Bu savımızı desteklemek amacıyla, asetilkolinin kobay ileumundaki etkisini inhibe ettiği gösterilen streptomisini (19) zehirin kastırıcı etkisine antagonist olarak kullanmayı düşündük. Gerçekten Şekil 6 ve 7 de görüldüğü gibi streptomisin, zehirin ileumdaki etkisini belirgin olarak önlemiştir. Zehirin kastırıcı etkisinin arfonad ve morfin ile azaltılması ise, etkide ganglionik stimülasyonun da rol oynadığını ve etki yerinin presinaptik bölge olduğunu düşündürmektedir.

Akrep zehiri izole kurbağa rectus abdominisinde de ritmik spazmlarla birlikte oluşan kastırıcı bir etki meydana getirmektedir. Zehirin çizgili kastaki bu etkisi d-tubokürarin ile önlenmektedir. Ayrıca streptomisin düz kasta olduğu gibi çizgili kasta da zehirin konstriktör etkisini önlemiştir (Şekil 8). Literatürde, streptomisinin yüksek dozlarda nöromusküler blokaj yaptığı ve bu etkisinin preganglionik terminallerden asetilkolin salınımının inhibisyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (20). Kanımızca, streptomisinin hem asetilkolin sa-

lınımmı engelleyici etkisi ve hem de çizgili kastaki kürariform özelliği, antagonistik etkisinin ortaya çıkmasında başlıca rolü oynamaktadır.

A.crassicauda zehirinin kobayda i.v. enjeksiyondan sonra oluşturduğu hipertansif etki oldukça uzun sürmekte, yaklaşık 30-45 dakika devam etmektedir. Bu da, kan basıncının yükselmesinde pressör etkili bir madde ya da maddelerin sürekli olarak salınmasının rolü olduğu izlenimini uyandırmaktadır. Kateşolaminlerin alfa reseptörler üzerindeki etkilerini önleyen priscolün hipertansif etkisini tümüyle gidermesi de görüşümüzü desteklemektedir. (Şekil 9). Önceden reserpin vererek kateşolamin depolarını tükettiğimiz kobaylarda, zehirin hipertansif etkisi önemli ölçüde azalmaktadır (Şekil 10 ve 11) (Tablo 1). Elde ettiğimiz bu bulgular, *A.crassicauda* zehirinin kobaylardaki hipertansif etkisini sempatik sinir sistemini uyarmak suretiyle ortaya çıkardığını göstermektedir. Kanımızca bu da, zehir etkisiyle depolardan salınan kateşolaminlerin adrenerjik reseptörleri uyarması sonucu olmaktadır.

Öte yandan arfonad ile gerçekleştirilen ganglion blokajından sonra da hipertansif etkinin değişmemesi, hipertansif etkinin ganglionik stimülasyonla ilişkili olmadığını göstermektedir. Zehirin hipertansif etkisinin değişmesine neden olabilecek kimyasal maddelerin araştırılması da kullandığımız bir dizi maddeden rutin ve tofranil etkili olamazken, streptomisin cevabın önemli ölçüde azalmasını sağlamıştır (Şekil 12) (Tablo 1). Çalışmalarımızda streptomisinin, noradrenalinin kobaylardaki hipertansif etkisini de belirgin ölçüde önlediği saptanmıştır (Şekil 13) (Tablo 2). Bu nedenle görüşümüz, streptomisinin zehirin hipertansif etkisini önlemekteki etkinliğinin, bu özelliğine ilişkin olduğu doğrultusundadır. Çünkü *A.crassicauda* zehiri de arter basıncı üzerindeki etkisini kateşolaminlerin salınmasına neden olarak göstermektedir.

A.crassicauda zehiri, kobaylarda i.v. olarak verildiğinde bronkokonstriktör bir etki de oluşturmaktadır. Atropinin bu etkiyi önleyememesi, etkide asetilkolin deşarjının rol oynamadığını göstermektedir. Buna karşın streptomisin, kobay akciğerlerinin akrep zehirine in vivo bronkokonstriktör cevabını da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe etmektedir (Şekil 14) (Tablo 3). Streptomisinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılacakla birlikte, büyük bir olasılıkla direkt bronşiyal dilatasyon sonucu gerek bradikinin gerekse histaminin

kobaydaki bronkokonstriktör etkilerini önlediği gösterilmiştir (19). Kullandığımız spesifik bradikinin antagonist aspirinin bu etkiyi önleyememesi, konstriktör etkinin bradikinin deşarjı ile ilgili olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, mekanizması ayrıntılı bir şekilde açıklanamamakla birlikte, streptomisin bronşlardaki dilatator etkisi nedeniyle zehire inhibitör bir rol oynadığını söyleyebilmek olasıdır.

Çeşitli tür akreplerin sokmaları sonucu oluşan zehirlenmelerin klinik belirtileri, başlıca hipertansiyon solunum yetmezliği ve iskelet kası stimülasyonu olarak özetlenmektedir (2, 3, 4, 5). Çalışmalarımızın sonucu, streptomisin, zehirin toksisitesinin ortaya çıkmasının başlıca nedeni olan bu üç etkiyi de inhibe ettiğini ortaya koymaktadır. Streptomisin bu etkilerinin bulunmasından sonra teorik olarak zehirin toksisitesini azaltabileceği olasılığı ortaya çıkmıştır. Tablo 4 de görüldüğü gibi, fareler üzerinde yürütülen deneyler sonucunda, streptomisin zehirin 11.5 mg/ kg olarak saptanan LD₅₀ sini 13.5 mg/kg.a çıkararak görünüşte toksisitesini azaltmıştır. Ancak bu sonuç istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. Genel olarak zehirlenmenin klinik belirtileri yukarıda sıralandığı gibi olmasına karşın, başka birçok faktör de zehirin toksisitesinin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Literatürde zehirlenme sonucu intravasküler koagülasyon, akciğer, beyin ve böbrekte yaygın hemorajiler, akut myokardial enfarktüs tipinde EKG değişiklikleri, myonekrosis oluştuğu da bildirilmektedir (1, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). Zehirlenen kimselerin otopsipleri, esas patolojik değişime uğrayan organın kalp olduğunu göstermektedir. Ayrıca zehirin myokarditise de neden olduğu bildirilerek, pulmoner ödem ve kardiak yetmezliğin ölümün asıl nedeni olabileceği belirtilmektedir (28, 29). Kanımızca, streptomisin zehirin birçok önemli etkisini önlemesine karşın toksisitesini azaltamaması, söz konusu diğer klinik belirtiler karşısındaki etkisizliğinden doğmaktadır.

ÖZET

Bu çalışmada Türk polivalan akrep serumunun hazırlandığı tür olan *A. crassicauda* zehirinin farmakolojik ve toksikolojik etkileri araştırıldı.

I. Bölümde zehirin izole organlar üzerindeki etkileri incelendi. Zehirin kobay ileumundaki kastına etkisinin eserinle potansiyalize

olduğu, buna karşın atropin, streptomisin, morfin ve arfonad ile inhibe edildiği saptandı. Zehirin kurbağa rectus abdominisindeki kastırıcı etkisinin ise d-tubokürarin ve streptomisin ile antagonize edildiği bulundu.

II. Bölümde, zehirin hipertansif ve bronkokonstriktör etkilerini inhibe edebilecek maddeler araştırıldı. Hipertansif etkiyi priscol'un tümüyle, reserpin ve streptomisinin ise önemli ölçüde inhibe ettiği gösterildi. Ayrıca, streptomisinin zehirin bronkokonstriktör etkisini de belirgin şekilde önlediği saptandı.

III. Bölümde ise *A.crassicauda* zehirinin toksisitesine ilişkin deneyler yürütüldü. Streptomisinin, zehirin bazı önemli etkilerini önlemesine karşın, toksisitede belirgin bir fark oluşturamadığı gözlemlendi.

SUMMARY

In this research, the pharmacological and toxicological effects of the venom from the *A.crassicauda*, from which Turkish polyvalent scorpion sera is prepared, were investigated.

In the first section, the effects of the venom on the isolated organs were searched. It is determined that, while the constrictor effect of the venom is potentiated with eserine; the same effect is inhibited with atropine, streptomycin, morphine and arfonad. It is also found that, the constrictor effect of the venom on the rectus abdominis muscle of the frog is antagonized by streptomycin and d-tubocurarine.

In the second section, the substances which might inhibit the hypertensive and bronchoconstrictor effects of the venom were investigated. The hypertensive effect is inhibited completely with priscol, and partially with reserpine and streptomycin. It is also determined that, streptomycin prevents significantly the bronchoconstrictor effect of the venom.

In the third section, assay on the toxicity of *A.crassicauda* venom were carried out. Although streptomycin prevented some of the important effects of the venom, no significant difference in toxicity was observed.

LİTERATÜR

1. Yaron, R., *Clin. Toxicol.*, 3 (4), 561 (1970)
2. Ismail, M., El-Asmar, M.F. and Osman, O.H., *Toxican.*, 13, 49 (1975);
3. Ismail, M., Osman, O.H. and El-Asmar, M.F., *Toxican.*, 11, 15 (1973)
4. Ismail, M., Osman, O.H., Gumaa, K.A. and Karrar, M.A., *Toxican.*, 12, 75 (1974)
5. Ismail, M., Osman, O.H., Ibrahim, S.A. and El-Asmar, M.F., *East Afr. Med. J.*; 49, 273 (1972)
6. Cunha Melo, J.R., Freire-Maia., Tafuri, W.L. and Madia, T.A., *Toxican.*, 11, 81 (1973)
- 7- Diniz, C.R. and Valeri, V., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 71, 1 (1959)
8. Diniz, C.R. and Torres, J.M. *Toxican.*, 5, 277 (1968)
9. Adam, K.R. and Weiss, G, *Mems. Inst. Butantan.*, 33, 603 (1968)
10. Coraboeuf, E., Deroubaix, E. and Tazieff-Depierre, F., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.*, 7, 643 (1975)
11. Tazieff-Depierre, F. et Nachon-Rautureau, G, *C.R.Acad. Sc.* 1, 280 (1975)
12. Corrado, A.P., Neto, F.R. and Antonio, A., *Toxican.*, 12, 145 (1974)
13. Moss, J., Kazic, T., Henry, D.P. and Kopin, I.J., *Brain Research.*, 54 381 (1973)
14. Patterson, R.A., *Amer. J. of Trop. Med. Hyg.*, 9, 410 (1960)
15. Celeste-Henriques, M., Gazzinelli, G., Diniz, C.R. and Gomez, M.V., *Toxican.*, 5, 175 (1968)
16. La Grange, R.G., *Toxican.*, 15, 429 (1977)
17. Collier, H.O.J., Holgate, J.A., Schachter, M. and Shorley, P.G., *Brit. J. Pharmacol.*, 15, 290 (1960)
18. Weil, C.S., *Biometrics.*, 3, 249 (1952)
19. Altinkurt, O. and Kanzık, I., *Arzneim. Forsch.*, 30 (1), 41, 1980
20. Brazil, O.V. and Corrado, A.P., *J. Pharmac. exp. Ther.*, 120, 452 (1957)
21. Bartholomew, G, *Brit. Med. J.*, 1, 666 (1970)
22. Bartholomew, G, McGeeney, K.F., Murphy, J.J., Fitzgerald, O. and Sankaran H., *Br. J.Surg.*, 63, 807 (1976)
23. Devi, C.S., Reddy, C.N., Devi, S.L., Subrahmanyam, K.R., Bhatt, K.V., Suvarnakumari, G., Murthy, D.P. and Reddy, C.R.R.M., *Brit. Med. J.*, 1, 345 (1970)
24. Heckenlively, J.R. and Pearlman, J.T., *Toxican.*, 16, 88 (1978)
25. Reddy, C.R.R.M., Suvarnakumari, G., Devi, G.S. and Reddy, G.N. *J.Trop Med. Hyg.*, 75, 98 (1972)
26. Rossi, M.A., Ferraira, A.L., Paiva, S.M. and Santos, J.C.M., *Experientia.*, 29, 1272 (1973)
27. Sankaran, H., Bartholomew, G, Fitzgerald, O. and McGeeney, K.F., *Toxican.*, 15, 441 (1977).
28. Gueron, M. and Yaron, R., *Chest.*, 57, 156 (1970)
29. Poon-King, T., *Brit. Med. J.*, 1, 374 (1963)