

## ASPIRİN ve SARIMSAK VERİLEN DENEYSEL HİPERKOLESTEROLEMİLİ TAVŞANLARDA BAZI ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER

Ercan Keskin<sup>1</sup>

Zafer Durgun<sup>1</sup>

Ramazan Çöl<sup>1</sup>

### Some Electrocardiographic Parameters in Experimentally Hypercholesterolaemic Rabbits Received Aspirin and Garlic

**Summary:** In the study, the effects of aspirin and garlic powder supplementation on some electrocardiographic parameters in hypercholesterolaemic rabbits were investigated. Although the plasma cholesterol-rich ration for 4 weeks significantly ( $p<0.05$ ) increased as compared with the control group, the plasma cholesterol levels in the group supplemented with garlic powder was found to be significantly lower than in both the group received the cholesterol-rich ration alone and the group fed the ration with aspirin ( $p<0.05$ ). The heart rates in the control group ( 252.7 ) and in the groups supplemented with garlic ( 286.0 ) , aspirin ( 271.7 ) and lonely cholesterol ( 276.3 ) were not significantly different from each other .The duration and voltages of P, QRS and T waves measured in lead II and the durations of P-Q and Q-T intervals in the same lead showed no significant difference between groups.It was not also determined any changes in respect of the shape and position of the waves in all leads of the treatments as compared those in the control group.

Key Words : Garlic, aspirin, electrocardiogram, hypercholesterolaemia, rabbit

**Özet:** Çalışmada, aspirin ve sarımsak tozunun yüksek kolesterolü rasyonla beslenen tavşanlarda bazı elektrokardiografik parametreler üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlandı. Dört hafta boyunca %1 oranında kolesterol içeren rasyonla beslenen gruplarda plazma kolesterol düzeyleri kontrol rasyonu ile beslenen tavşanlarınkine göre anlamlı olarak artmasına rağmen ( $p<0.05$ ), kolesterolü rasyonla birlikte sarımsak verilen gruptaki düzey hem sadece kolesterolü rasyonla beslenen grup hem de aspirin verilen gruptakinden önemli oranda ( $p<0.05$ ) oranda düşük bulundu. Kontrol grubu (252.7) ile Sarımsak ( 286.0 ) , aspirin (271.7 ) ve sadece kolesterol ilavesi yapılan grupta ( 276.3 ) ki kalp atım sayıları istatistiki olarak birbirinden farklı değildi. II. bipolar ekstremite derivasyonunda ölçülen P, QRS ve T dalgalarının süre ve amplitüdü ile P-Q ve Q-T aralıklarının süreleri gruplar arasında önemli bir farklılık göstermedi. Ayrıca deneme gruplarından alınan bütün derivasyonlarda dalgaların şekil ve konum yönünden kontrol grubunkinden farklı olmadığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Sarımsak , aspirin, elektrokardiogram, hiperkolesterolemi, tavşan

### Giriş

Hiperkolesterolemi aterosklerozise neden olan en önemli etmenlerden biri sayılmaktadır (Mirhadi ve ark.,1991;Heinle ve Betz,1994). Koroner aterosklerozis ve buna bağlı miyokart enfarktüsü insanlar arasında en yaygın ölüm sebebi sayılmaktadır (Evuomwan, 1993). Hiperkolesterolemiye bağlı ateroskleroziste patojeniteye yardım eden olay böyle bir damar bölümünde bulunan aterosklerotik plak dolayısıyla kanın pıhtılaşması ve

kitlenin damarı tıkanmasıdır (Makheja ve Bailely,1988). Bu tür kardiyovasküler hastalık riski taşıyanlar tarafından aspirin antitrombotik ve kan viskozitesini düşürücü etkilerinden dolayı sıklıkla kullanılmaktadır (Makheja ve Bailey,1988; Luley ve ark. 1986). Son yıllarda yapılan araştırmalar sarımsak veya ekstraktlarının pıhtılaşma, trombosit agregasyonu, vazodilatasyon ve serum lipid konsantrasyonları üzerine olumlu etkiye sahip olduklarını ortaya koymaktadır (Harrenberg ve ark.,1988; Jung ve ark.,1989). Sarımsağın fibrinojen düzeyinde düşüşe, fibrinolitik aktivitede artışa

neden olduğu (Harrenberg ve ark.,1988), sarımsak ekstraktının ise köpeklerde stenozlu koroner arterlerde akut kan pulcuğu trombüsünü önlediği (De Boer ve Folts,1989), vazodilatasyona yol açtığı (Jung ve ark.,1990), plazma vizkozitesi ve kan basıncını düşürdüğü (harenberg ve ark.,1988;), serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (YDL-K) düzeyini artırırken, alçak dansiteli lipoprotein kolesterolü (ADL-K) ve trigliserit düzeyleri ile (Bordia, 1981; Mansell ve Reckless,1991) kalp dokusu, aort ve karaciğerde doku kolesterol düzeylerini düşürdüğü, antiaterosklerotik etki gösterdiği de (Mirhadi vark.,1991; Evbuomvan,1993;Heinle ve Betz,1994) bildirimler arasındadır. Sarımsağın yapısında birçok etken madde bulunmakla birlikte, en önemlilerinin Allicin ve Ajoene adlı sülfür içeren bileşikler olduğu belirtilmektedir (Block,1985; Apitz-Castro ve ark.,1988; Mansell ve Reckless,1991; Jain ve ark.,1993). Bunlara karşın sarımsağın fibrinolitik ve hipokolesterolemik etkisi olmadığına dair araştırmalar da bulunmaktadır (Arora ve ark.,1985; Luley ve ark.,1986). Yapılan çalışmalarda daha çok plazma lipid fraksiyonları üzerine etkisi ile antiplatelet özellikleri araştırılmasına rağmen genellikle yüksek miktarlarda uygulanan sarımsak veya ekstraktlarının gerek insan gerekse hayvanlarda kalpteki elektriksel olaylar üzerine etkisine ait sınırlı sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada yüksek düzeyde kolesterol içeren rasyon ile sarımsak ve aspirin uygulamasının bazı elektrokardiyografik parametrelere etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Araştırmada canlı ağırlıkları birbirine yakın, yetişkin 20 adet tavşan kullanıldı. Hayvanlar 4 eşit gruba ayrıldı. Dört haftalık araştırma süresi boyunca 1. gruptaki hayvanlar (Kontrol; K) kontrol rasyonu ile beslendi. Aynı süre boyunca 2. gruptaki hayvanlar (Hiperkolesterolemik grup; HK) sadece %1 oranında kolesterol powder (Merck, Darmstadt) içeren kontrol rasyonu ile beslenirken 3. gruptaki hayvanlara (Aspirinli hiperkolesterolemik grup; AHK) kolesterolü rasyona ek olarak hayvan başına

hergün 100 mg aspirin, 4. gruptaki hayvanlara (Sarımsaklı hiperkolesterolemik grup; SHK) ise aynı rasyona ek olarak 300 mg sarımsak tozu verildi. Hayvanlar adı geçen rasyonlarla adlibitum olarak beslenirken gerek aspirin gerekse sarımsak hayvanların bu maddeleri tam olarak alabilmeleri için az bir miktar yemle yedirildi.

Bu 4 haftalık uygulama süresinin sonunda bütün gruplardaki hayvanlardan kulak venasından alınan kan örneklerinde plazma kolesterol düzeyi belirlendi. Ayrıca bütün hayvanlardan bipolar ekstremitte ve artırılmış unipolar ekstremitte derivasyonlarına ait elektrokardiyogramlar (Petaş, Cardioped 110) kaydedilirken voltaj ve süre hesabında II. bipolar ekstremitte derivasyonundan yararlandı. Elektrokardiyografi işlemi birer gün arayla 3 kez tekrarlanarak bireysel ve heyecana bağlı değişikliklerin elimine edilmesine çalışıldı. Traselerin kaydedilmesi esnasında gerekli olmadığı sürece kağıt hızı 50 mm/sn, voltaj (Amplitüd) ise 1 mm = 0.1 mV olacak şekilde ayarlandı. Çalışmada plazma kolesterol düzeyleri kit'le (Menarini Diagnostics) spektrofotometrik (Schmadzu UV spectrophotometer) olarak belirlendi.

Araştırmada istatistiksel olarak elde edilen verilerin aritmetik ortalamaları ve standart hataları ile gruplararası farklılıkların olup olmadığı tespit edildi.

### Bulgular

Çalışmada %1 oranında kolesterolü rasyonla beslenen gruplarda plazma kolesterol düzeyleri kontrol (K) grubunkine göre önemli oranda arttı ( $p<0.05$ ). Kolesterolü rasyona ek olarak sarımsak tozu verilen grupta (SHK) plazma kolesterol miktarı gerek sadece kolesterolü (HK) gerekse aspirin ilaveli kolesterolü rasyonla (AHK) beslenen tavşanlarınkinden önemli oranda düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 1). K, HK, AHK ve SHK gruplarında dakikadaki ortalama kalp atım sayısı sırasıyla 252.7, 276.3, 271.7 ve 286.0 olarak bulunurken, gerek kalp atım sayıları gerekse II. derivasyona ait dalga ve aralıkların hesaplamalarında gruplar arasında önemli herhangi bir farklılık belirlenemedi (Tablo 1).



Tablo 1. Sarımsak ve aspirin verilen deneysel hiperkolesterolemili tavşanlarda bazı elektrokardiyografik parametrelere ait değerler ile plazma kolesterol düzeyleri (n=5)

| Parametreler       | Kontrol      | Kolesterol     | Kolesterol+Aspirin | Kolesterol+Sarımsak |
|--------------------|--------------|----------------|--------------------|---------------------|
| Kalp hızı /dak     | 252.7±17.9   | 276.3±13.7     | 271.7±12.8         | 286.0±6.26          |
| P(sn)              | 0.027±0.002  | 0.028±0.0017   | 0.033±0.0021       | 0.028±0.0030        |
| P(mV)              | 0.091±0.0083 | 0.108±0.0083   | 0.116±0.016        | 0.108±0.0083        |
| QRS(sn)            | 0.043±0.0021 | 0.045±0.0022   | 0.045±0.0022       | 0.042±0.0016        |
| QRS(mV)            | 0.53±0.021   | 0.46±0.049     | 0.48±0.048         | 0.40±0.067          |
| T(sn)              | 0.065±0.0071 | 0.066±0.0071   | 0.060±0.0068       | 0.060±0.0025        |
| T(mV)              | 0.24±0.020   | 0.25±0.032     | 0.24±0.033         | 0.23±0.033          |
| P-Q(sn)            | 0.050±0.0026 | 0.053±0.0033   | 0.058±0.0031       | 0.050±0.037         |
| Q-T(sn)            | 0.133±0.0067 | 0.126±0.0067   | 0.123±0.0061       | 0.130±0.0045        |
| Kolesterol (mg/dl) | 48.52±2.35 C | 278.13±17.54 A | 254.16±19.30 A     | 197.82±13.60 B      |

A, B, C : Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arası farklılıklar önemlidir (p<0.05).

### Tartışma ve Sonuç

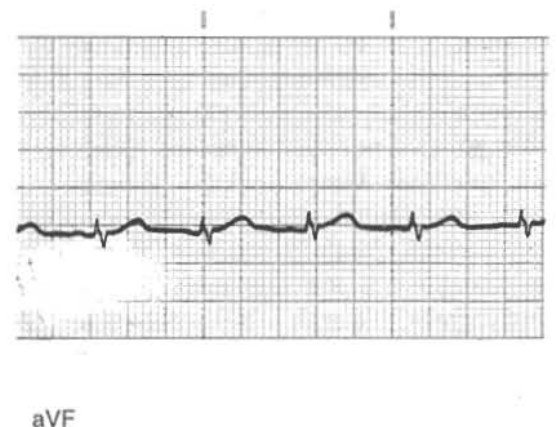
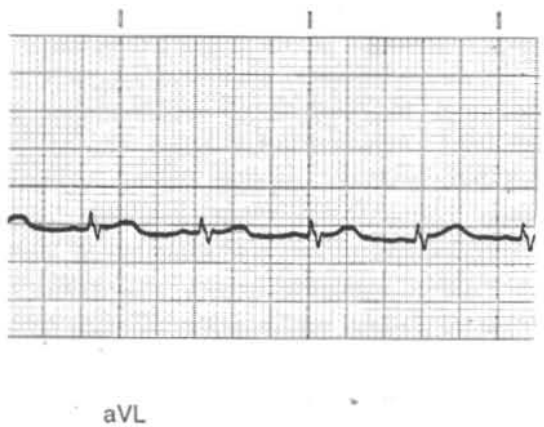
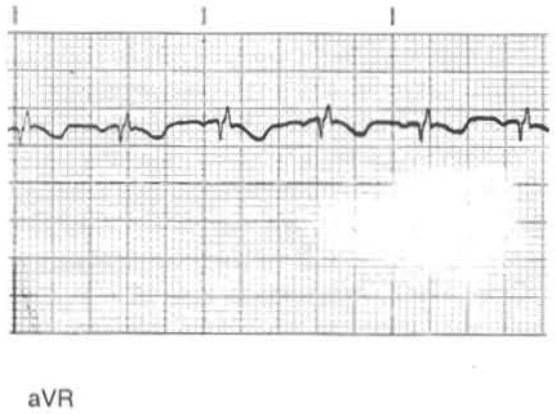
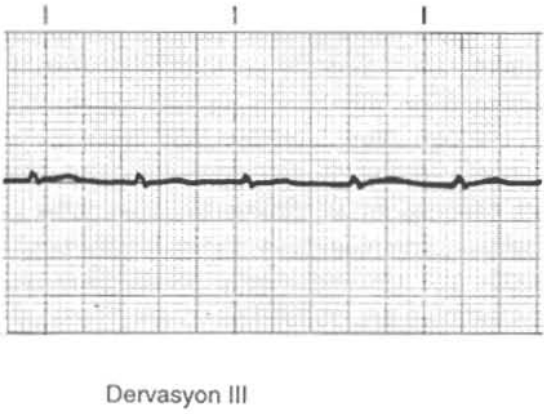
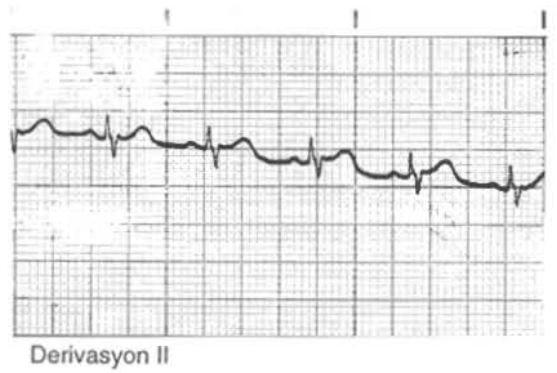
Kolesterolü rasyona ek olarak sarımsak tozu verilen tavşanlarda plazma kolesterol düzeyinin (48.52) aspirin verilen grup (254.16) ile sadece kolesterolü rasyonla beslenen grubunkine (278.13) göre önemli oranda düşük bulunmasının sebebi sarımsağın vücutta kolesterol biosentezini önlemesine ve kolesterol ekskresyonunu artırmasına bağlanmaktadır (Mirhadi ve ark., 1991; Ebuomwan, 1993; Sendl ve ark., 1992; Kenzelman ve Kode, 1993). Araştırmada kalp atım sayısı sarımsak verilen grupta en yüksek olmakla birlikte HK ve AHK gruplarında da kontrol grubunkinden yüksek belirlenmesine rağmen gruplar arasındaki farklılık önemli değildi (Tablo 1). II. derivasyona ait P, QRS ve T dalgalarının süre ve voltajları ile P-Q ve Q-T aralıklarının süreleri açısından gruplar arasında önemli herhangi bir farklılık belirlenemedi. Çalışmada I., II. ve III. bipolar ekstremite ve artırılmış unipolar ekstremite derivasyonlarına (aVR, aVL ve aVF) ait elektrokardiyogramlardaki dalgaların şekil ve pozisyonlarının da (Şekil 1,2,3,4) bütün gruplarda benzer olduğu gözlemlendi. Araştırmada rasyonlarına yalnız kolesterol ilave edilen grupta plazma kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre yaklaşık 5.5 kat artmasına rağmen elektrokardiyografik olarak bir değişiklik saptanamaması çalışmanın süresinin kısa olmasına bağlanabilir. Hiperlipidemiye bağlı koroner ateroskleroz gelişimi ve uzun vadede kalp hipertrofisi

durumlarında elektrokardiyografik olarak birtakım değişikliklerin gözlenmesi mümkün olabilir. Nitekim Mirhadi ve ark. (1991) 150 gün süreyle yüksek düzeyde kolesterol içeren rasyonla beslenen 10 tavşanın 9' unda koroner ateroskleroz belirlendiğini kaydederek, kronik hiperkolesterolemide kolajen fibrosis geliştiği bunun da kalp hipertrofisine neden olduğu ileri sürülmektedir (Heinle and Betz, 1994). Yüksek düzeyde kolesterol içeren rasyonla birlikte sarımsak tozu verilmesinin gerek kalp atım sayısı gerekse dalga ve aralıklarda herhangi bir değişikliğe yol açmaması daha önceki bildirimlerle (Apitz-Castro ve ark., 1988; Jain ve ark., 1993) uyum göstermektedir. Apitz-Castro ve ark. (1988) köpeklerde sarımsak ekstraktının damar içi uygulanmasının geçici bir taşikardiye neden olduğunu fakat kalp ritminin 10 dakika sonra uygulama öncesi duruma döndüğünü bildirirlerken, Jain ve ark. (1993) hiperkolesterolemili insanlarda 300 mg sarımsak tozu içeren tabletlerin günde 3 kez olmak üzere 12 hafta süreyle verilmesinin elektrokardiyografik olarak herhangi bir değişikliğe yolaçmadığını belirtmektedirler. Aspirinin uzun süreli alınmasının hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemik hastalarda başta miyokardiyal enfarktüs olmak üzere kardiyovasküler hastalık risklerini ve işemik kalp rahatsızlığı olanlarda aspirin alınmasının almayanlara ve sadece antikoagulan alanlara oranla enfarktüs ile buna ait elektrokardiyografik bulguların oluşumunu azalttığı ortaya konmuştur (Borzak ve ark., 1998; Hansson ve ark., 1998). Bu çalışmada

aspirin uygulamasının elektrokardiyografik olarak bir değişikliğe yol açmaması hiperkolesterolemi süresinin kısa olmasıyla kalpte koroner ateroskleroz ve buna bağlı işemi oluşturacak boyutta olmamasına bağlanabilir.

Sonuç olarak çok farklı şekillerde planlanan ve farklı sarımsak formlarının kullanıldığı çalışmalarla karşılaştırmanın zorluğu da göz önüne alındığında daha kapsamlı çalışmaların yapılması gereği ile birlikte araştırmanın literatüre katkıda bulunacağı kanaatine varıldı.

Şekil 1. Kontrol grubuna ait elektrokardiyogramlar ( 50 mm/ sn, 1mm= 0. 1 mV)



Şekil 2. Sadece kolesterol verilen gruba ait elektrokardiyogramlar ( 50 mm/ sn, 1mm= 0. 1 mV)



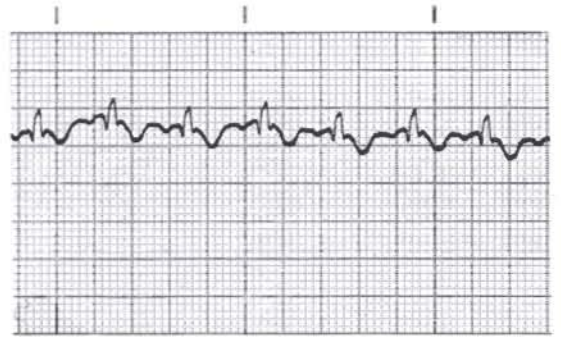
Derivasyon I



Derivasyon II



Derivasyon III



aVR



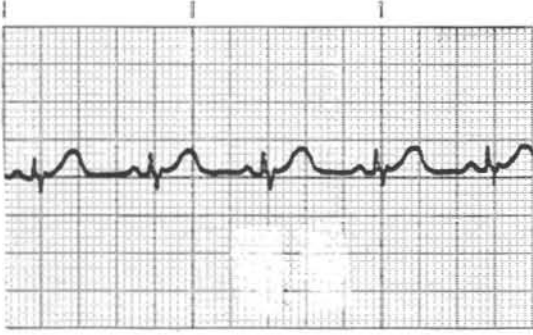
aVL



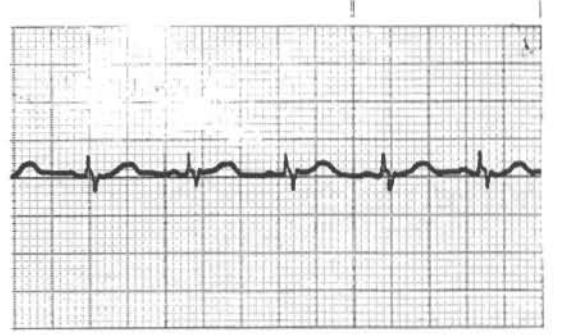
aVF



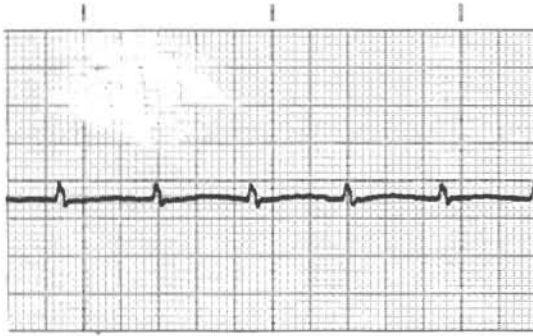
Şekil 3. Aspirin verilen gruba ait elektrokardiyogramlar ( 50 mm/ sn, 1mm= 0. 1 mV)



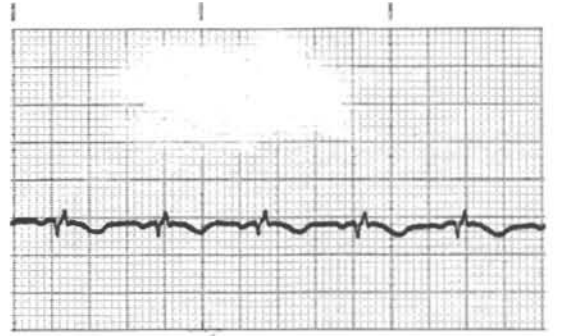
Derivasyon I



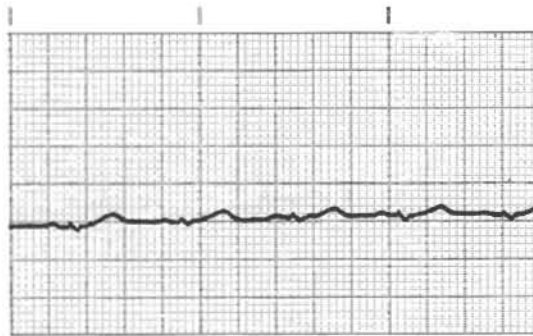
Derivasyon II



Derivasyon III



aVR



aVL



aVF

Şekil 4. Sarımsak verilen gruba ait elektrokardiyogramlar ( 50 mm/ sn, 1mm= 0. 1 mV)



88

Derivasyon I



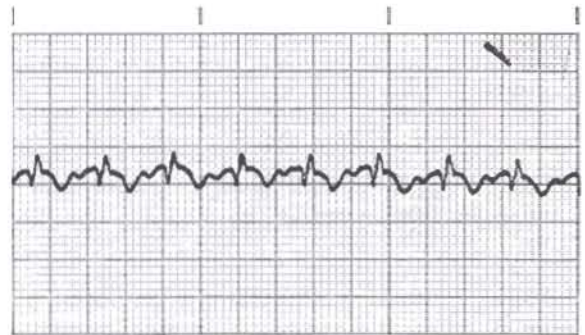
Derivasyon II

Derivasyon II



Derivasyon III

Derivasyon III



aVR

aVR



88

aVL



aVF

## Kaynaklar

- Apitz-Castro, R., Ledezma, E., Escalante, J., Jorquera, A., Pinate, F. M., Moreno-Rea, J., Carrillo, G., Leal, O. and Jain, M. K. (1988) Reversible prevention of platelet activation by (E, Z) -4,5,9,-Trithiadodeca-1,6,11-triene 9-oxide (Ajoene) in dogs under extracorporeal circulation. *Arzneim-Forsch. /Drug res.*, 38 (II), Nr. 7, 901-904.
- Arora, R. C., Arora, S. and Nigam, P. (1985) Rationale of garlic use in ischemic heart disease? *Materia Medica Polona*, 17, 48-50.
- Bordia, A., Bansal, H. C., Arora, S. K., Singh, S. V. (1975) Effect of the essential oils of garlic and onion on alimentary hyperlipemia. *Atherosclerosis*, 21, 15-19.
- Borzak, S., Cannon, C. P., Kraft, P. L., Douthat, L. and Becker, R. C. (1998) Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. *Am. J. Cardiol.*, 81, 6, 678-81.
- De Boer, L. W. V. and Folts, J. D. (1989) Garlic extract prevents acute platelet thrombus formation in stenosed canine coronary arteries. *Am. Heart J.* 117, 973-5.
- Evbuomwan, M. I. (1993) Effect of garlic (*Allium sativum*) on the thrombogenic properties of blood of normal and hypercholesterolaemic rats. *Med. Sci. Res.*, 21, 1, 25-26.
- Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlof, B., Elmfeldt, D., Julius, S. and Menard, J. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension. *Lancet*, 351, 1755.
- Harenberg, J., Giese, C. and Zimmermann, R. (1988) Effect of dried garlic on blood coagulation, fibrinolysis, platelet aggregation and serum cholesterol levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 74, 247-249.
- Heinle, H. and Betz, E. (1994) Effects of dietary garlic supplementation in a rat model of atherosclerosis. *Arzneim-Forsch. /Drug Res.*, 44, 1, 614-617.
- Jain, A. K., Vargas, R., Gotzkowsky, S., McMahon, F. G. (1993) Can garlic reduce levels of serum lipids? A controlled clinical study. *Am. J. Med.*, 94, 6, 632-635.
- Jung, F., Kiesewetter, H., Mrowietz, C., Pindur, G., Heiden, M., Miyashita, C., et al. (1989) Akutwirkung eines zusammengesetzten Knoblauchpräparates auf die fließfähigkeit des blutes. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 10, 87-91.
- Jung, F., Jung, E. M., Mrowietz, C., Kiesewetter, H., Wenzel, E. (1990) Influence of garlic powder on cutaneous microcirculation: a randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study in apparently healthy subjects. *Br. J. Clin. Pract.*, 44 (suppl. 69), 30-35.
- Kenzelmann, R. and Kade, F. (1993) Limitation of the deterioration of lipid parameters by a standardized garlic-ginkgo combination product. *Arzneim-Forsch. /Drug res.*, 43 (II), Nr. 9, 978-981.
- Luley, C., Lehmann, L. W., Möller, B., Martin, T. and Schwartzkopff, W. (1986) Lack of efficacy of dried garlic in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneim. Forsch.*, 36, 4, 766-8.
- Makheja, A. N. and Bailey, J. M. (1990) Antiplatelet constituents of garlic and onion. *Agents Actions*. 29, 360-363.
- Mansell, P. and Reckless, J. P. D. (1991) Garlic: effects on serum lipids, blood pressure, coagulation, platelet aggregation and vasodilation. *BMJ*. 303, 379-380.
- Mirhadi, S. A., Singh, S., Gupta, P. P. (1991) Effect of garlic supplementation to cholesterol-rich diet on development of atherosclerosis in rabbits. *Indian J. Exp. Biology*, 29, 162-168.
- Sendl, A., Schliack, M., Löser, R., Stanislaus, F., Wagner, H. (1992) Inhibition of cholesterol synthesis by extracts and isolated compounds prepared from garlic and wild garlic. *Atherosclerosis*, 94, 79-95.