

## İZOLE SIÇAN AORTUNDA BARYUM'A BAĞLI KASILMA ÜZERİNE VERAPAMIL'İN ETKİSİ

Dr. Ekrem ÇİÇEK \*, Dr. Ergin ŞİNGİRİK \*,  
Dr. Necdet DOĞAN \*\*, Dr. Z. Erdoğan ÖZKAL \*\*\*

### ÖZET

*İzole sıçan aortunda kümülatif konsantrasyonda uygulanan  $Ba^{2+}$ , doza bağımlı bir kasılma oluşturdu. Bu kasılma verapamil tarafından inhibe edildi.  $Ca^{2+}$ 'suz ortamda ise,  $Ba^{2+}$  kontrol cevaba göre küçük fakat anlamlı bir kasılmaya neden oldu. Bu cevap verapamil tarafından inhibe edilmedi.*

*Bulgular bu dokuda  $Ba^{2+}$ 'un ekstraselüler  $Ca^{2+}$  girişini artırarak kasılma yaptığını ve buna ilave olarak intraselüler olayları da tetikleyerek bu kasılmaya katkıda bulunduğunu telkin etmektedir.*

### SUMMARY

#### *Effect of Verapamil on Contraction due to Barium in Isolated Rat Aorta*

*With an isolated rat aorta,  $Ba^{2+}$  used at a cumulative concentration created a dose-dependent contraction. This contraction is inhibited by verapamil. In a medium containing no  $Ca^{2+}$ , it caused little but significant contraction compared to the responses of control group. This contraction isn't inhibited by verapamil.*

*Findings suggest that  $Ba^{2+}$  caused contraction by increasing the extracellular  $Ca^{2+}$  entry and also contributed to the intracellular processes.*

### GİRİŞ

İlaçların çeşitli dokularda meydana getirdikleri kasılmalarda,  $Ca^{2+}$ 'un rolü birçok çalışmalarla ortaya konmuştur (1). Yine çeşitli çalışmalarda düz kas hücrelerinde  $Ca^{2+}$  iyonunun spesifik olmadığı bu iyonun  $Ba^{2+}$  gibi bivalent katyonlarla yer değiştirebileceği gösterilmiştir (2). İlaçların oluşturduğu kasılmalarda  $Ca^{2+}$  iyonunun rolü belirlenirken,  $Ba^{2+}$  ile  $Ca^{2+}$  arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda  $Ba^{2+}$  iyonunun barsak (3, 4), uterus (5), trakea (6) ve damarlar (7, 8) gibi çeşitli düz kaslarda kasılmaya neden olduğu ortaya konmuştur.

$Ba^{2+}$ 'un düz kas membranını depolarize ettiği bilinmektedir (9, 10, 11). İntestinal düz kasta Araki ve arkadaşları  $Ba^{2+}$  ve yüksek  $K^{+}$ 'un meydana getirdiği kasılmaları karşılaştırmış ve her iki kasılmanın  $Ca^{2+}$  girişine bağlı olduğunu, ancak  $Ba^{2+}$ 'un yüksek konsantrasyonunun ekstraselüler  $Ca^{2+}$  konsantrasyonundan bağımsız olarak kasılmaya neden olduğunu göstermişlerdir (1).

\* S.Ü.T.F. Farmakoloji ABD Öğretim Üyeleri, Yrd. Doç. Dr.

\*\* S.Ü.T.F. Farmakoloji ABD Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

\*\*\* S.Ü.T.F. Fizyoloji ABD Öğretim Üyesi, Doç. Dr.

İzole sıçan aortunda yapılan bu çalışmada,  $Ba^{2+}$  iyonunun oluşturduğu kasılmanın vasküler düz kasta ekstraselüler  $Ca^{2+}$ 'a ne ölçüde bağımlı olduğunu ve bu kasılma üzerine verapamil'in etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmalarımızda her iki seksten albino sıçanlar (200-250 g) kullanıldı. Standart laboratuvar koşullarında barındırılan hayvanlar başlarına vurulup karotis arterleri kesilerek öldürüldü. Torasik aorta çıkarıldı. Çevre dokulardan temizlendikten sonra, 3-4 mm genişliğinde ve 15-20 mm boyunda spiral şerit haline getirildi. Preparatlar aşağıda bileşimi verilen 25 ml Krebs-Henseleit solüsyonu içeren,  $37^{\circ}C$ 'da ısıtılan ve %95  $O_2+5$   $CO_2$  ile sürekli gazlandırılan organ banyosuna asıldı. 1 g gerilim uygulandı ve 120 dakikalık dinlenme periyoduna bırakıldı. Bu süre içinde her 15 dakikada bir yıkandı. İlaçlara verilen cevaplar izotonik bir levye aracılığıyla isli kağıda kaydedildi.

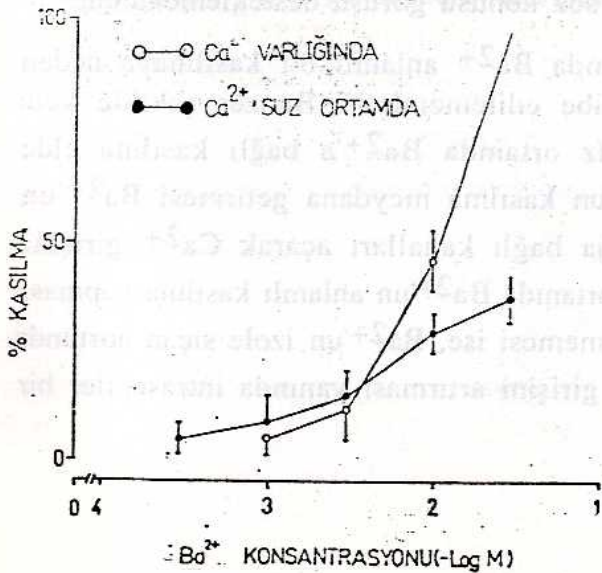
Preparatlar  $10^{-4}$ - $10^{-1}$  M doz aralığında kümülatif olarak uygulanan  $BaCl_2$  ile kasıldılar. Kasılma stabil hale getirildikten sonra, verapamil'in kümülatif konsantrasyonu ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$  M) uygulanarak oluşan gevşemeler kaydedildi.

Başka bir deneme grubunda ise, doku önce kümülatif konsantrasyonda uygulanan  $BaCl_2$  ile kasıldı. Maksimum kasılma elde edildikten sonra preparat yıkanarak gevşetildi. Banyo ortamı 0.77 mM  $Ca^{2+}$ 'suz  $Na_2$ -EDTA içeren solüsyonla yer değiştirilip 90 dakika süreyle beklendi. Bu süre sonunda doku kümülatif konsantrasyonda uygulanan  $BaCl_2$  ile kasıldı. Plato elde edildikten sonra, ortama kümülatif konsantrasyonda verapamil ilave edildi. Elde edilen değerler  $\pm$  standart hata şeklinde belirlendi. Ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık derecesi Student'in "t" testi ile belirlendi (12). P değerinin 0.05'den küçük olması halinde ortalamalar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi. Dencylerde kullanılan Krebs-Henseleit solüsyonunun içeriği mM olarak şöyledir: NaCl 118.0; KCl 4.70;  $CaCl_2$  1.60;  $MgSO_4$  1.20;  $NaHCO_3$  24.90;  $KH_2PO_4$  1.20; Glükoz 1.10.

Kullanılan ilaçlar:  $BaCl_2 \cdot 2H_2O$  (Merck), Verapamil HCl (Knoll).

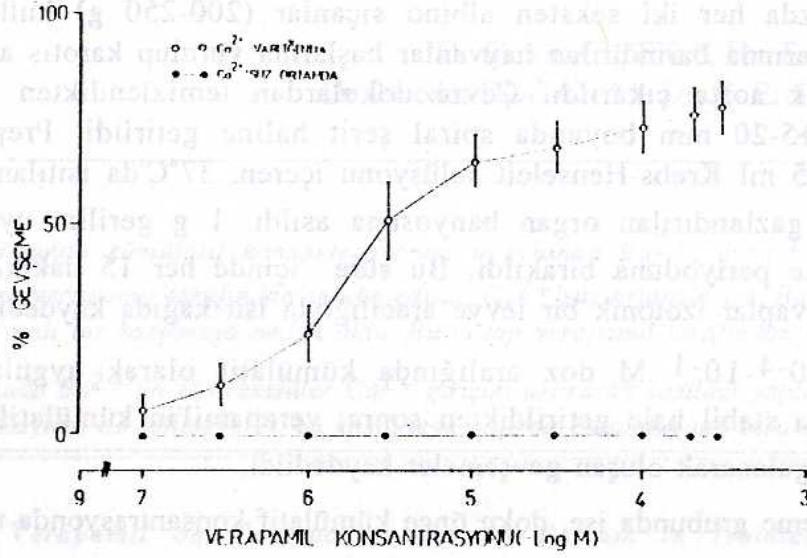
## BULGULAR

Kümülatif konsantrasyonda uygulanan  $Ba^{2+}$  doza bağımlı bir kasılma meydana getirdi. Ortama ilave edilen kümülatif konsantrasyondaki verapamil  $Ba^{2+}$ 'a bağlı maksimum kasılmayı  $77 \pm 7.93$  oranında anlamlı olarak inhibe etti ( $P < 0.05$ ).



ŞEKİL-1

Çalışmanın diğer bölümünde  $Ca^{2+}$ 'suz ortamda kümülatif konsantrasyonda uygulanan  $Ba^{2+}$ , başlangıçta  $Ca^{2+}$ 'lu ortamda meydana gelen kasılmanın  $38,23 \pm 4.66$  oranında bir kasılma oluşturdu (Şekil 1). Bu kasılma ortama ilave edilen kümülatif konsantrasyondaki verapamil tarafından etkilenmedi (Şekil 2).



ŞEKİL-2

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmalarda kümülatif konsantrasyonda uygulanan  $Ba^{2+}$  sıçan torasik aortunda tekrarlanabilir nitelikte kasılmalara neden olmuştur. Ancak bu etkiyi  $Ba^{2+}$  yüksek konsantrasyonlarda göstermiştir. İzole sıçan aortu ile ileumunda (13) ve tavşan aortunda (8) yapılan benzer çalışmalarda da uyguladığımız konsantrasyonlar ile cevap alınabilmiştir. Bulgular  $Ba^{2+}$ 'un ancak yüksek konsantrasyonlarda etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda  $Ba^{2+}$ 'a bağlı kasılmanın ekstraselüler  $Ca^{2+}$  girişini önlediği bilinen verapamil (14) tarafından inhibisyonu, sıçan aortunda  $Ba^{2+}$ 'un voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını aktive ettiğini ve  $Ca^{2+}$  girişini artırdığını telkin etmektedir. Nitekim, benzer şekilde sıçan kolonunda (15) ve kobay trakeasında (6)  $Ba^{2+}$  tarafından oluşturulan kasılmaların verapamil tarafından inhibe edilmesi söz konusu görüşü desteklemektedir.

Çalışmanın diğer bölümünde  $Ca^{2+}$ 'suz ortamda  $Ba^{2+}$  anlamlı bir kasılmaya neden olmuş ve bu kasılma verapamil tarafından inhibe edilememiştir. Benzer şekilde kedi midesinde (16) yapılan bir çalışmada  $Ca^{2+}$ 'suz ortamda  $Ba^{2+}$ 'a bağlı kasılma elde edilmiştir. Sonuç olarak  $Ca^{2+}$ 'lu ortamda  $Ba^{2+}$ 'un kasılma meydana getirmesi  $Ba^{2+}$ 'un hücre membranını depolarize ettiğini ve voltaja bağlı kanalları açarak  $Ca^{2+}$  girişine neden olduğunu söylemek mümkündür.  $Ca^{2+}$ 'suz ortamda  $Ba^{2+}$ 'un anlamlı kasılma yapması ve bu kasılmanın verapamil tarafından inhibe edilmemesi ise,  $Ba^{2+}$ 'un izole sıçan aortunda meydana getirdiği kasılmada ekstraselüler  $Ca^{2+}$  girişini artırması yanında intraselüler bir olayı da tetiklemesi düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Araki H. and Matsumoto H. Mechanism of the contracting actions of K, Acetylcholine and Ba on the rabbit's excised ileum, particularly in relation to Ca. *Kobe. J. Med. Sci.* 19:161-172, 1973.
2. Taranenko V.M. Effect of calcium, barium, and manganese ions on electrophysiological properties of smooth-muscle cells of the portal vein. *Byulleten Eksperimental'noi Biologii Meditsini*, 77:15-19, 1974.
3. Yusikada N., and Ebashi F. Role of calcium in drug action on smooth muscle. *Jap. J. Pharmac.* 11:46-53, 1961.
4. Karaki H., Ikeda M. and Urakawa N. Effect of external calcium and some metabolic inhibitors on barium-induced tension changes in guinea pig taenia coli. *Jap. J. Pharmac.* 17:603-612, 1967.
5. Daniel E.E. On the role of calcium, strontium and barium in contraction and excitability of rat uterine muscle. *Archs. Int. Pharmacodyn. Ther.* 146:298-349, 1963.
6. Baba K., Kawanishi M., Stake T. and Tomita T. Effect of verapamil on the contractions of guinea-pig tracheal muscle induced by Ca, Sr and Ba. *Br. J. Pharmac.* 84: 203-211, 1985.
7. Somlyo A.P., Somlyo A.V., Devine C.E., Peters P.D. and Hall T.A. Electron microscopy and electron probe analysis of mitochondrial cation accumulation in smooth muscle. *J. cell Biol.* 61: 723-742, 1974.
8. Karaki H., Stake N. and Shibata S. Mechanism of barium-induced contraction in the vascular smooth muscle of rabbit aorta. *Br. J. Pharmac.* 88:821-826, 1986.
9. Suzuki T., Nishiyama A. and Okamura K. The effects of barium ion on the resting and action potential of intestinal smooth muscle cells. *Thoku J. exp. Med.* 82: 87-92, 1964.
10. Hotta Y. and Tsukui K. Effect on the guinea-pig taenia coli of the substituin of strontium and barium ions for calcium ions. *Nature* 217: 867-869, 1968.
11. Bülbring E. and Tomita T. Effects of calcium, barium and manganese on the action of adrenaline in the smooth muscle of guinea-pig taenia coli. *Proc. R. Soc. B.* 172:121-136, 1969.
12. Goldstein A. *Biostatistics and introductory text.* The McMillan Co., New York, 1971.
13. Maggi C.A., Manzini S. and Meli A. Octylonium Bromide: A smooth muscle relaxant which interferes with calcium ions mobilization. *Arch. int. Pharmacodyn.* 264: 305-323, 1983.
14. Couvin, C., Loutzenhiser R. and Van Bremen C. Mechanism of calcium antagonist-induced vasodilation. *A. Rev. Pharmac. Tox.* 23: 373-379, 1983.
15. Baumgartner E., Drack E., Halter F. and Scheurer U. Effects of pinaverium bromide and verapamil on the motility of the rat isolated colon. *Br. J. Pharmac.* 86: 89-94, 1985.
16. Boev K. and Papisova M. Participation of bivalent ions in the acetylcholine provoked gastric smooth-muscle phasic contraction. *Acta Physiologica et pharmacologica Bulgarica.* 2:6-14, 1976.