

İZOLE KOBAY MİDE FUNDUSUNDA KARBAKOL'E BAĞLI KASILMA ÜZERİNE PİNAVERİUM BROMİD, VERAPAMİL VE DİLTIAZEM'İN İNHİBİTÖR ETKİLERİ

Dr. Ekrem ÇİÇEK*, Dr. Esra ATALIK*, Dr. H. İbrahim KARABACAK*

* S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

İzole kobay mide fundusunda yapılan bu in vitro çalışmada, pinaverium ve kalsiyum antagonistlerinden verapamil ile diltiazemin karbakole bağlı kasılmalar üzerine olan gevşetici etkileri araştırıldı.

Hazırlanan mide fundus stripleri içinde Krebs-Henseleit solüsyonu bulunan izole organ banyosuna alınıp, 10^{-4} M karbakol ile kasıldı. Elde edilen bu kasılmalar üzerine kümülatif konsantrasyonda (10^{-9} - 10^{-4} M) uygulanan antagonistlerin doza bağımlı bir şekilde gevşemeye neden olduğu görüldü.

Elde edilen bulgular, izole kobay mide fundusunda kullanılan antagonistlerin, karbakole bağlı kasılma cevaplarını anlamlı olarak inhibe ettiğini ve IC_{50} değerlerine göre güç sıralamasının pinaverium=verapamil>diltiazem şeklinde olduğunu göstermektedir ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Pinaverium bromid, kalsiyum antagonistleri, mide fundusu, in vitro.

SUMMARY

The Inhibitory Effects of Pinaverium Bromide, Verapamil and Diltiazem on Carbachol Induced Contractions in Isolated Guinea-Pig Stomach Fundus

In this in vitro study, the inhibitory effects of pinaverium bromide and the calcium antagonists such as verapamil and diltiazem were investigated on carbachol-induced contractions in isolated guinea-pig stomach fundus.

The strips were mounted in organ baths containing Krebs-Henseleit solution and contracted with 10^{-4} M carbachol. The contractions induced with carbachol showed a dose-dependent relaxations by addition of cumulative concentration (10^{-9} - 10^{-4} M) of each antagonist.

The results suggest that in isolated guinea-pig stomach fundus the contractions induced by carbachol were inhibited by antagonists significantly and the rank order of potencies of these antagonists measured as the IC_{50} was pinaverium=verapamil>diltiazem ($P<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Pinaverium bromide, calcium antagonists, stomach fundus, in vitro.

GİRİŞ

Pinaverium, antikolinergik etkisi olmayan spazmolitik bir ilaçtır. Fonksiyonel kolonopatilerin tedavisinde kullanılmakta olup, özellikle irritabl kolon

tedavisinde önemli bir yere sahiptir (1). Bu ajanın birçok düz kaslı yapılar üzerine etkisi, Ca^{+2} kanalları aracılığı ile olmaktadır (2,3). Bu kanallar özellikle kalpte, iskelet kasında ve düz kaslı yapılarda yoğun olmakla birlikte dihidropiridin, fe-

nilalkilamin ve benzotiazepin türevi Ca^{+2} antagonistlerine yüksek affinite gösterirler (4). İzole tavşan jejunumunda yapılan bir çalışmada SR-33557, HOE-166 ve fluspirilen gibi pinaveriumun da verapamil benzer şekilde L-Tipi Ca^{+2} kanallarına afinitesinin olduğu gösterilmiştir (5).

Gastro-intestinal sistemde, düz kas kasılmaları intra ve / veya ekstraselüler Ca^{+2} aracılığı ile olmaktadır. Ca^{+2} antagonistleri membraner Ca^{+2} uptake'ini bloke etmek suretiyle bu kasılmaları inhibe edebilirler (6). Nitekim izole kobay taenia coli ve ileumunda yapılan bir çalışmada, karbakole bağlı kasılmaların pinaverium ve metoksiverapamil tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (7). Benzer şekilde Baugartner ve arkadaşları (8), izole rat kolonik segmentlerinde pinaverium ve verapamilin elektriksel alan stimülasyonuna ve ACH'e bağlı kasılma cevaplarını doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiğini çalışmaları ile ortaya koymuşlardır. Ancak Ca^{+2} antagonistlerinin inhibitör etki güçlerinin farklı olabileceği gibi, bu etkinin kullanılan dokuya göre de değişebileceği bilinmektedir (9).

Yapılan bu invitro çalışmada, izole kobay mide fundusunda karbakole bağlı kasılmalar üzerine pinaverium, verapamil ve diltiazemin inhibitör etki güçlerini araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmalarda Konya Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsünden temin edilen her iki sekse ait kobaylar (450-550 gr) kullanıldı. Hayvanlar, sert bir cisimle başlarına vurulup, karotis arterleri kesilerek öldürüldü. Karın açılıp, mide dışarı çıkarılarak içinde Krebs-Henseleit solüsyonu bulunan petri kutusuna alındı. Fundal bölge mideden ayrılarak yaklaşık 10 mm boyunda, 2-3 mm eninde mukozası sıyrılmış stripler hazırlandı. Preparatlar, %95 O_2 + %5 CO_2 karışımı ile gazlandırılan, 37°C'de ısıtılan ve Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 25 ml'lik organ banyosuna alındılar. Dokulara 1 gr gerilim uygulandı ve her 15 dakikada bir besleyici solüsyonla yıkamak suretiyle dokular, 60 dakika süreyle dinlenmeye bırakıldı. İlaçlara verilen cevaplar izometrik olarak osilograf (Harvard) kaydedildi.

Dinlenme süresini takiben dokular, önce 10^{-4}

karbakol ile kasıldı. Maksimum kasılma elde edilip plato fazı oluştuktan sonra, ortalama kümülatif konsantrasyonda pinaverium, verapamil veya diltiazem (10^{-9} - 10^{-4} M) uygulanarak gevşeme cevapları elde edildi. Kullanılan antagonistlere ait IC_{50} değerleri hesaplanarak inhibitör güçlerinin mukayesesi yapıldı. Her dokuda karbakole karşı antagonistlerden sadece biri denendi. Elde edilen değerler ortalama \pm standart hata şeklinde belirtilerek ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık derecesi Student'in "t" testi ile saptandı (10). P değerinin 0.05'den küçük olması halinde ortalamalar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

Deneyleerde 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, Glukoz 11.10.

Kullanılan ilaçlar: Karbakol klorid (Sigma), verapamil (Schering), diltiazem (Sigma), pinaverium bromid (Yeni ilaç ve hammaddeleri sanayi- İst.).

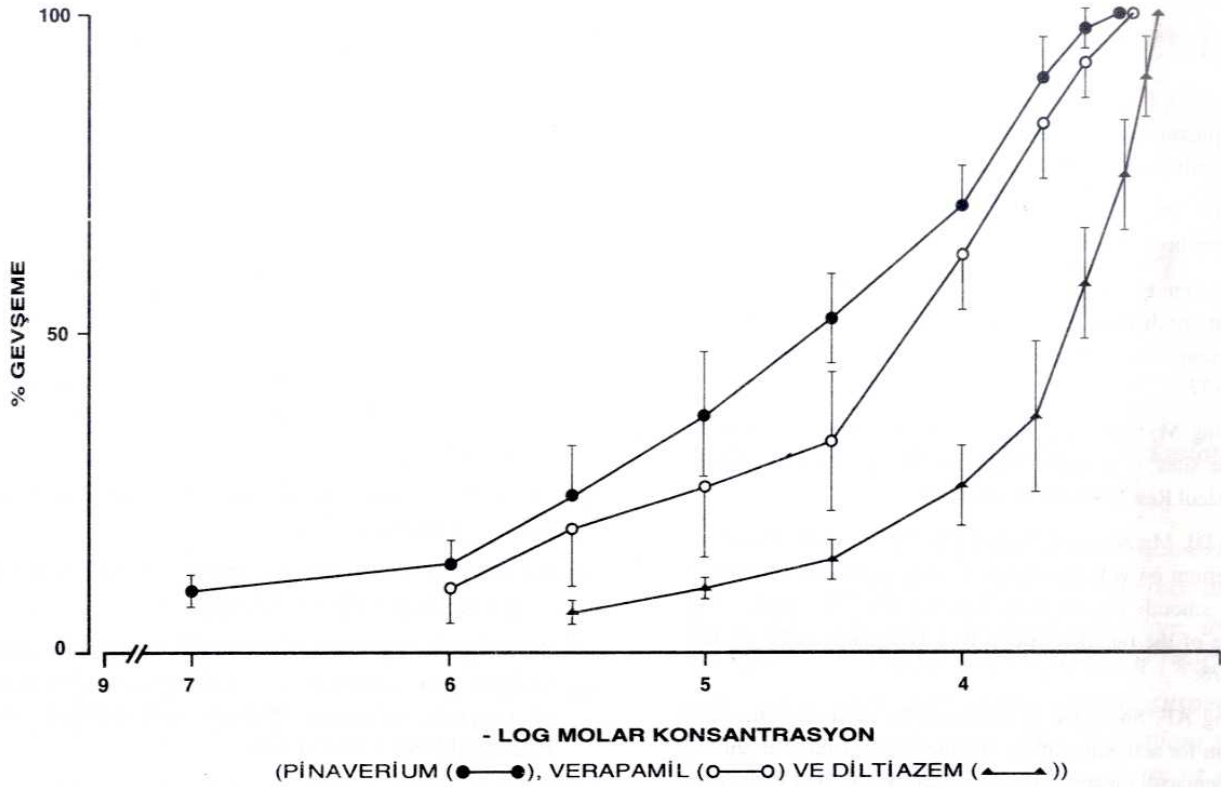
BULGULAR

Banyo ortamına ilave edilen 10^{-4} M karbakol, kobay mide fundus striplerinde tekrarlanabilir nitelikte kasılma oluştururdu. Söz konusu kasılma üzerine kümülatif konsantrasyonda uygulanan pinaverium, verapamil ve diltiazem doza bağımlı bir şekilde %100 inhibisyon oluşturdular (Şekil 1).

Agonist ve antagonist ilaç arasındaki etkileşimde antagonist ilaç etkinliğinin kantitatif göstergesi olan IC_{50} değerleri karşılaştırıldığında, kullanılan dokuda pinaverium ile verapamil arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. Buna karşın her iki ilacın diltiazemden anlamlı olarak daha potent olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Karbakol ile oluşturulan kasılma üzerine kullanılan antagonistlerin IC_{50} değerleri

ANTAGONİST	IC_{50} ($\times 10^{-5}$ M)	n
Pinaverium	4.5 \pm 1.48	7
Verapamil	7.5 \pm 1.83	6
Diltiazem	24.0 \pm 4.36	7



Şekil 1

TARTIŞMA

İzole kolay mide fundusunda karbakole bağlı kasılma cevapları, kümülatif konsantrasyonda uygulanan pinaverium, verapamil ve diltiazem tarafından doza bağımlı bir şekilde inhibe edildi.

Gastro-intestinal sisteme ait düz kaslı yapılarda muskarinik reseptörlerin ACh ve diğer kolinerjik ajanlarla aktivasyonu sonucu meydana gelen kasılmaların intrasellüler depolara Ca^{+2} 'un girişi ile olduğu bilinmektedir (11). Pinaverium, Ca^{+2} antagonistlerinde olduğu gibi voltaja bağımlı Ca^{+2} kanallarını bloke ederek gastro-intestinal gevşemeye neden olmaktadır. Sunulan bu çalışmada, kullanılan dokuda karbakole bağlı kasılmalar pinaverium ve verapamil ile eşit düzeyde bloke edildiği halde, diltiazem bu iki antagonistten daha zayıf etkili bulunmuştur. Benzer şekilde izole sıçan kolonik segmentinde yapılan bir çalışmada da Ba^{+2} , ACh, met-enkefalin analogu FK-33-824 ve elektriksel alan sti-

mülasyonuna bağlı cevapların inhibisyonunda verapamilin pinaveriumdan otuz kez daha güçlü olduğu bildirilmiştir (12).

Droogmans ve arkadaşları (7) ise, kobay taenia coli ve ileumunda yaptıkları bir çalışmada pinaveriumun Ca^{+2} influksunu Ca^{+2} antagonisti olan metoksiverapamil ile kıyaslanabilecek ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Tavşan jejunumu longitudinal düz kasında yapılan bir çalışmada da pinaveriumun voltaja bağımlı içe yönelik Ca^{+2} akımını azalttığı ve IC_{50} değerinin verapamil, diltiazem ve flunarizine ait IC_{50} değerlerine benzer olduğu belirtilmiştir (5).

Çalışmamızda, pinaverium, yukarıdaki bulgularla da uyumlu olarak söz konusu dokuda karbakole bağlı kasılmaları inhibe etmekte ve kullanılan bu ajanların inhibitör güçleri, çalışılan dokuya göre değişebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bretaudea J, Foussard-Blanpin O, Baronnet R, Desprairies R. Etude pharmacodynamique des propriétés spasmolytiques du bromure de pinaverium. *Therapie* 1975; 30: 919-930.
2. Guslandi M. The clinical pharmacological profile of pinaverium bromide. *Minerva Medica* 1994; 85 (4): 179-185.
3. Golenhofen K, Hermstein N. Differentiation of calcium activation mechanism in vascular smooth muscle by selective suppression with verapamil and D 600. *Blood Vessels* 1975; 12: 21-37.
4. Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev* 1992; 44 (3): 363-376.
5. Beech DJ, MacKenzie I, Bolton TB, Christen MO. Effects of pinaverium on voltage-activated calcium channel currents of single smooth muscle cells isolated from the longitudinal muscle of the rabbit jejunum. *Br J Pharmacol* 1990; 99 (2): 374-378.
6. Brading AF, Sneedon P. Evidence for multiple sources of calcium for activation of the contractile mechanism of guinea-pig taeniocoli on stimulation with carbachol. *Br J Pharmacol* 1980; 70: 229-240.
7. Droogmans G, Himpens B, Casteels R. Effect of pinaverium bromide on electrical and mechanical activity of smooth muscle cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol Rev* 1983; 323: 72-77.
8. Baumgartner A, Drack E, Halter F, Scheurer U. Effects of pinaverium bromide and verapamil on the motility of the rat isolated colon. *Br. J Pharmacol* 1985; 86 (1): 89-94.
9. Janis RA, Triggle DJ. 1,4-dihydropyridine Ca^{2+} channel antagonists and activators: A comparison of binding characteristics and pharmacology. *Drug Development Res* 1984; 4: 257-274.
10. Goldstein A. Biostatistics and introductory text. New York: The Mc Millan Co, 1971.
11. Karaki H, Weiss G. Calcium channels in smooth muscle. *Gastroenterology* 1984; 87: 960-970.
12. Spedding M. Assessment of the " Ca^{2+} - antagonist" effects of drugs in K^{+} -depolarized smooth muscle. Differentiation of antagonist subgroups. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1982; 318: 234-240.