

Sıçan İzole Gastro-Özofagal Sfinkteri Üzerine
Verapamil, Nifedipin ve Nitrendipin'in
Gevşetici Etkileri

Dr. Ekrem ÇİÇEK*, Dr. Ahmet KAYA**,
Dr. Laika KARABULUT**, Ergin ŞİNGİRİK*
Dr. Necdet DOĞAN***

ÖZET

Rat gastro-özofagal sfinkterinde yapılan bu in vitro çalışmada, karbakol'e bağlı kasılmalar üzerine Ca^{2+} kanal blokörlerinden verapamil, nifedipin ve nitrendipin'in gevşetici etkileri incelenmiştir.

Söz konusu antagonistler ile elde edilen % gevşemeler karşılaştırıldığında, verapamil ve nitrendipin'in aynı oranda gevşeme yaptığı, buna karşın nitrendipin ile elde edilen gevşemenin diğer iki ilaca göre düşük olduğu görülmüştür.

SUMMARY

The Relaxant Effects of Verapamil, Nifedipine and
Nitrendipine in Isolated Rat Gastro-
Oesophageal Sphincter.

In this in vitro study, after observing the contractions in rat gastro-oesophageal sphincter due to carbacol, relaxing effects of Ca^{2+} blockers such as verapamil, nifedipine and nitrendipine have been investigated.

* : S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Yrd. Doç. Dr.

** : S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Yrd. Doç. Dr.

*** : S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

When comparing these Ca^{2+} antagonists verapamil and nifedipine were equally effective whereas nitrendipine was less effective.

GİRİŞ

Verapamil ve nifedipin gibi Ca^{2+} kanal blokörlerinin çeşitli damar yataklarında agonistlere bağlı kasılmaları inhibe ettikleri gösterilmiştir (1,2,3). Buna ilaveten bu ilaçların trakea (4,5) ve özofagus (6) düz kaslarında çeşitli agonistlere bağlı kasılmaları da azalttıkları belirtilmiştir.

Sıçan gastro-özofagal sfinkterinde yapılan başka bir çalışmada (7) ise karbakol'e bağlı kasılmalar verapamil ve diltiazem gibi Ca^{2+} kanal blokörleriyle anlamlı olarak inhibe edilmiştir. Sunulan bu çalışmada, Ca^{2+} kanal blokörlerinden verapamil, nifedipin ve nitrendipin'in karbakol ile oluşturulan kasılmaları antagonize etme güçleri karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmalarda Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nden temin edilen ve her iki seksten albino sıçanlar kullanıldı (200-250 g). Standart laboratuvar koşullarında barındırılan hayvanların başlarına vurulup, karotis arterleri kesilerek öldürüldü. Karın açılıp, mide ile birlikte özofagusun 1.5 cm'lik kısmı dışarı alındı. Gastro-özofagal sfinkter bölgesinden yaklaşık 10 mm. boyunda ve 3.5 mm. eninde transvers şerit hazırlandı. Preparat 25 ml. Krebs-Henseleit solüsyonu içeren, $37^{\circ}C$ ' de ısıtılan ve % 95 O_2 + % 5 CO_2 ile sürekli olarak gazlandırılan organ banyosuna asıldı. Preparatlara 1 g. gerilim uygulandı. 60 dakikalık dinlenme periyodundan sonra,

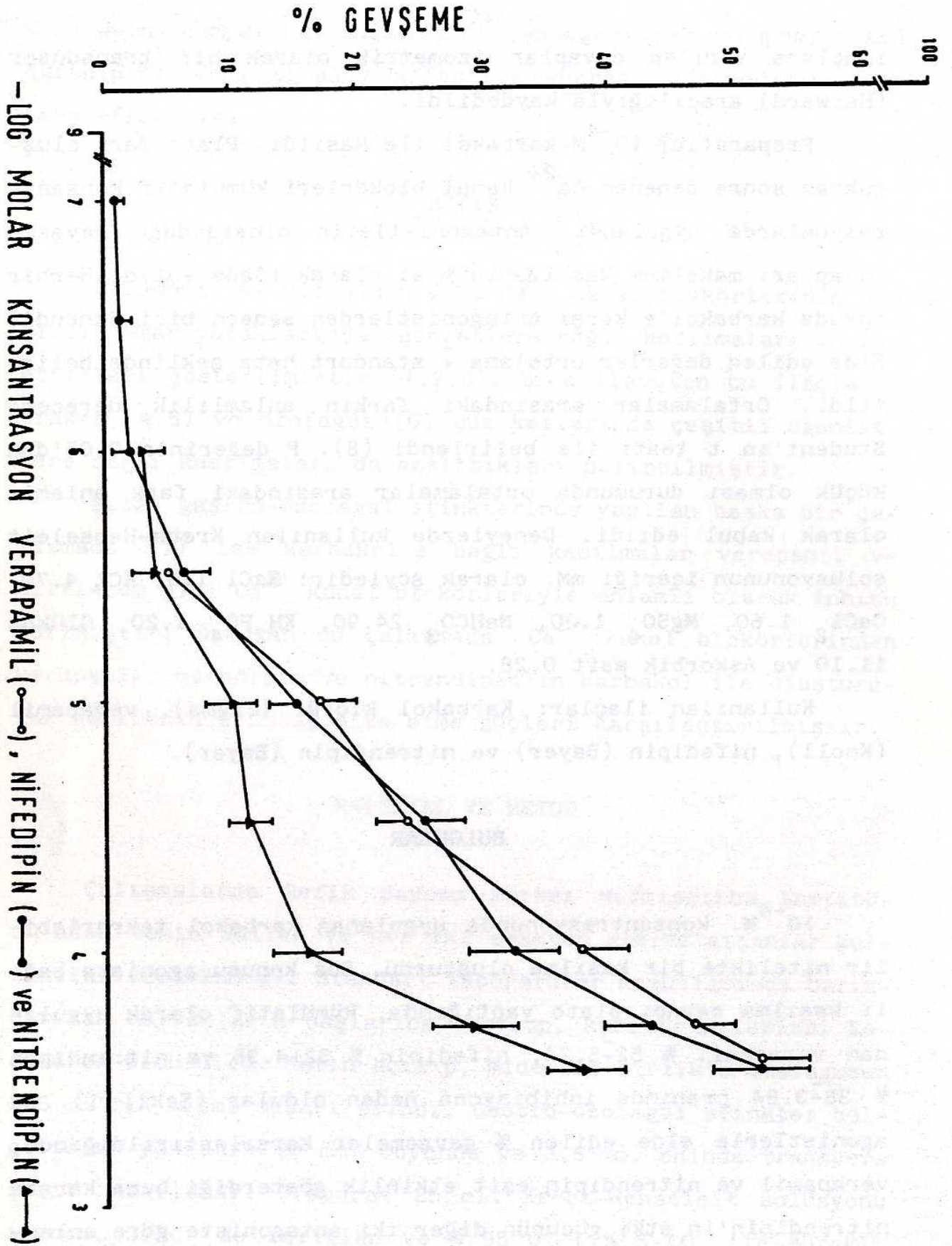
ilaçlara verilen cevaplar izometrik olarak bir transduser (Harward) aracılığıyla kaydedildi.

Preparatlar 10^{-4} M karbakol ile kasıldı. Plato fazı oluştuktan sonra denenen Ca^{2+} kanal blokörleri kümülatif konsantrasyonlarda uygulandı. Antagonistlerin oluşturduğu gevşeme cevapları maksimum kasılmanın %'si olarak ifade edildi. Herbir dokuda karbakol'e karşı antagonistlerden sadece biri denendi. Elde edilen değerler ortalama \bar{x} standart hata şeklinde belirtildi. Ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık derecesi Student'ın t testi ile belirlendi (8). P değerinin 0.05'den küçük olması durumunda ortalamalar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi. Deneylerde kullanılan Krebs-Henseleit solüsyonunun içeriği mM. olarak şöyledir: NaCl 118, KCl 4.70, $CaCl_2$ 1.60, $MgSO_4$ 1.20, $NaHCO_3$ 24.90, KH_2PO_4 1.20, Glüköz 11.10 ve Askorbik asit 0.28.

Kullanılan ilaçlar: Karbakol klorür (Siğma), verapamil (Knoll), nifedipin (Bayer) ve nitrendipin (Bayer).

BULGULAR

10^{-4} M. konsantrasyonunda uygulanan karbakol tekrarlabılır nitelikte bir kasılma oluşturdu. Söz konusu agoniste bağlı kasılma cevabı plato yaptığıında, kümülatif olarak uygulanan verapamil % 52 ± 5.24 , nifedipin % 52 ± 4.96 ve nitrendipin % 38 ± 3.84 oranında inhibisyona neden oldular (Şekil 1). Bu agonistlerle elde edilen % gevşemeler karşılaştırıldığında, verapamil ve nitrendipin eşit etkinlik gösterdiği buna karşın nitrendipin'in etki gücünün diğer iki antagoniste göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$).



ŞEKİL-I

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sıçan izole gastro-özofagal sfinkteri üzerinde yapılan bu in vitro çalışmada, Ca^{2+} kanal blokörleri olan verapamil, nifedipin ve nitrendipin'in karbakol'e bağlı kasılma cevaplarını inhibe ettikleri görülmüştür. Ancak verapamil ve nifedipin'in oluşturduğu inhibisyonlar birbirine eşit olduğu halde, nitrendipin söz konusu antagonistlere göre daha zayıf bir inhibisyon yapmıştır. Aynı dokuda verapamil ve diltiazem kullanılarak yapılan başka bir çalışmada (7) karbakol'e bağlı meydana gelen kasılma cevabını diltiazem verapamil'e oranla daha fazla inhibe etmiştir.

Ca^{2+} kanal blokörlerinin neden olduğu düz kas gevşemesinin derecesi, kullanılan agoniste ve dokuya göre farklılık gösterebilmektedir. Nitekim sıçan gastro-özofagal sfinkterinde yapılan bu çalışmada, denenen Ca^{2+} kanal blokörleri içerisinde nitrendipin'in diğerlerine göre daha az etkin olduğu ortaya konmuştur. Sonuçlar Ca^{2+} kanal blokörlerinin gastro intestinal kanal spazmlarında etkili olabileceklerini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Couvin,C., Loutzenhiser,R., Van Breman,C.: Mechanism of calcium antagonist-induced vasodilation. A.Rev.Pharmac. Tox. 23:373-379, 1983.
- 2- Fleckenstein,A. Specific pharmacology of calcium in myocardium,cardiac pacemakers,and vasculer smooth muscle. A.Rev.Pharmac.17:149-166, 1977.
- 3- Karaki,H., Nakagawa,H., Urakawa,N. Comparative effects of verapamil and sodium nitroprusside on contraction and guinea-pig. Br.J.Pharmac.81:393-400, 1984.

- 4- Baba,K., Starke,T., Takagi,K., Tomita,T. Effect of verapamil on the response of the guinea-pig tracheal muscle to carbacol. Br.J.Pharmac. 88:441-449, 1986.
- 5- Coburn,RF. Electromechanical coupling canine trachealis muscle: acetylcholine contractions. Am.J.Physiol. 236: 177-181, 1979.
- 6- Weiser,HF., Lepsien,G., Golenbofen,K., Siewert,R. Gastro-intestinal motility in Health and Disease. Lancaster. MTP Press. 565-572, 1978.
- 7- Morales-Olivas,FJ., Esplugues,JV., Rubio,E., Esplugues, J. Effect of verapamil and diltiazem on isolated gastro-oesophageal sphincter of the rat. J.Pharm. Pharmacol.37: 208-209, 1985.
- 8- Goldstein,A. Bioistatics and introductory text, The McMillan CO. New York, 1971.
