

**TETRASİKLIK ANTİDEPRESAN MAPROTİLİN'İN İZOLE KURBAĞA RECTUS ABDOMİNİS KASINDA ASETİLKOLİN VE POTASYUM KLORÜRLE ETKİLEŞİMİ\*****Dr. Yalçın TEKOL\*\*****Ö Z E T :**

Maprotilinin kurbağa rectus abdominis kasına etkileri incelenmiş ve imipraminin etkileri ile karşılaştırılmıştır. Uygulanan  $10^{-5}$ M,  $2 \times 10^{-5}$  M,  $2 \times 10^{-5}$  M, konsantrasyonlarda maprotilin ve imipramin tarafından, kasın indirekt uyarılmasını temsil eden, asetilkolin (Ach) ile oluşturulan kontraksiyonlarda ortaya çıkarılan yüzde inhibisyonlar ve bunların standart hataları sırasıyla aşağıdaki şekilde bulunmuştur. Maprotilin için  $34.92 \pm 1.92$ ;  $72.39 \pm 2.25$ ;  $90.18 \pm 0.94$  ve imipramin için  $60.61 \pm 1.85$ ;  $86.58 \pm 1.92$ ;  $92.50 \pm 1.49$ . Her iki drog aynı konsantrasyonlarda uygulandıklarında kasın direkt uyarılmasını temsil eden potasyum klorür (KCl) ile oluşturulan kontraksiyonlarda ise artış ortaya çıkarmışlardır. Maprotilin için yüzde artışlar ve bunların standart hataları sırasıyla  $26.88 \pm 6.32$ ;  $71.90 \pm 11.74$ ;  $115.40 \pm 18.40$  ve imipramin için bu değerler  $13.59 \pm 4.80$ ;  $40.75 \pm 5.55$ ;  $70.88 \pm 11.72$  olarak bulunmuştur. Bu etkilerine ilaveten her iki antidepresan  $8 \times 10^{-5}$ M gibi daha yüksek konsantrasyonlarda uygulandıklarında kasta yavaş gelişen bir kontraktür oluşturmuşlardır.

**S U M M A R Y**

Interaction of tetracyclic antidepressant maprotiline with acetylcholine and potassium chloride on the isolated rectus abdominis muscle of the frog.

The effects of maprotiline on the rectus abdominis muscle of the frog were studied and compared with imipramine. Both drugs were employed in  $10^{-5}$ M,  $2 \times 10^{-5}$ M,  $4 \times 10^{-5}$ M concentrations. The

(\*) Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır.

(\*\*) Yrd. Doç. E. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

percent inhibitions and their standard errors (S.E.) produced by maprotiline and imipramine on acetylcholine - induced contractions, which represent indirect stimulation of the muscle were as follows respectively :  $34.92 \pm 1.92$ ;  $72.39 \pm 2.25$ ;  $90.18 \pm 0.94$  and  $66.61 \pm 1.85$ ;  $86.58 \pm 1.92$ ;  $96.50 \pm 1.49$ . The antidepressants in the above mentioned concentrations intensified the contractions produced by potassium chloride, which represent direct stimulation of the muscle. The percent contraction increases and the standard errors for maprotiline were as follows :  $26.88 \pm 6.32$ ;  $71.90 \pm 11.74$ ;  $115.40 \pm 18.40$ . These values for imipramine were  $13.59 \pm 4.80$ ;  $40.75 \pm 5.55$ ; and  $70.88 \pm 11.72$ . In addition to these effects, both antidepressants produced a slowly - developed contracture in this muscle in relatively high concentrations (e.g.  $8 \times 10^{-3} M$  or more).

KEY WORDS. ANTİDEPRESSANTS. MUSCLE.  
ACETYLCHOLINE. POTASSIUM CHLORİDE

Trisiklik antidepresanların iskelet kası ve nöromüsküler iletiye etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından *in vivo* ve *in vitro* preparatlarda araştırılmıştır. Sinha ve diğ. 1966'da amitriptilin, imipramin ve desmetilimipramini kedi sıyatik sinir - gastrocnemius, izole sıçan frenik sinir - diyafram ve izole kurbağa rectus abdominis preparatlarında denemişler ve bu drogların sinir - kas preparatlarında indirekt uyarımda kas kontraksiyonlarını azalttıklarını, direkt uyarıda ise kasılmaların bloke edilmediğini, ayrıca rectus abdominis kasında asetilkolin (ACh) ile uyarılan kasılmaların da adı geçen droglar tarafından inhibe edildiğini göstermişlerdir (5).

Balzer ve Hellenbrecht 1969'da  $10^{-3} M$  konsantrasyonundaki imipraminin kurbağa rectus abdominis kasında uzun süreli, reversibl kontraktüre neden olduğunu, kontraktür oluşturmayacak kadar küçük konsantrasyonlarının ise ACh ile oluşturulan kontraksiyonları inhibe ettiğini bildirmişlerdir (1).

Chang ve Chuang 1972'de desipramin ve imipramini sıçan frenik sinir - diyafram preparatında denemişler ve her iki drogun küçük dozlarda direkt ve indirekt kasılmaları artırdıklarını büyük dozlarda ise inhibe ettiklerini bildirmişlerdir (2).

Dhattiwala 1977'de imipraminin etkilerini kurbağa rectus abdominis ve kurbağa siyatik sinir - gastrocnemius preparatlarında araştırmıştır. Uyguladığı konsantrasyonlarda imipraminin kurbağa rectus abdominis kasına direkt olarak etkisinin olmadığını, ancak ACh ile oluşturulan kasılmaları doza bağlı olarak inhibe ettiğini, kas sinir preparatlarında ise direkt ve indirekt kasılmaları önce uyardığını daha sonra inhibe ettiğini bildirmiştir (3).

Sunulan bu araştırmada tetrasiklik antidepresan bir drog olan maprotilinin nöromüsküler iletiye ve iskelet kası kontraksiyonuna etkisinin araştırılması amaçlanmış ve bu fonksiyonlar üzerindeki etkileri bu konuda en fazla araştırılan drog olan imipramin ile karşılaştırılmıştır.

### MATERYAL VE METOD

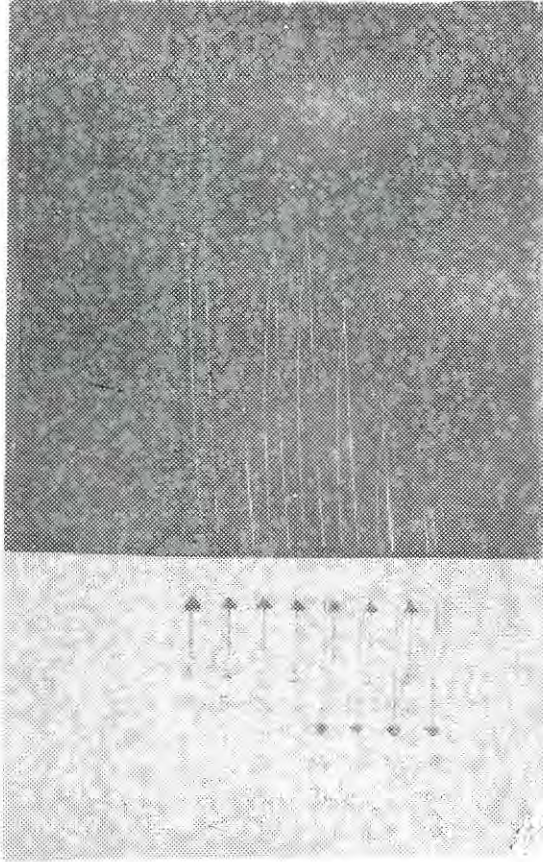
İzole kurbağa rectus abdominis preparatı : Her iki seksten 20 g civarındaki kurbağalardan (*rana pipiens*) hazırlandı (6). Kurbağalar dekapite edildikten sonra medulla spinalis bir telie tahrip edildi ve hayvan mantar levha üzerine yatırıldı, karın derisi disseke edilip sternumdan pubise kadar uzanan her iki rectus abdominis kası çıkarılıp kurbağa ringer çözeltisi ihtiva eden bir petri kutusuna alındı. İki ucuna bağlanan ipliklerden biri 15 ml çözelti alan izole organ banyosundaki sabit noktaya, diğeri frontal yazdırıcı levveye bağlandı. Kurbağa ringer solüsyonunun oksijenasyonu hava ile sağlandı. Kayıtlar isli kağıt üzerine yapıldı.

Her deneyin başlangıcında ACh ile oluşturulan maksimal cevap kaydedildi, daha sonra ACh ya da KCl'ün kontrol dozları uygulandı. ACh'nin 2 - 5 - 10  $\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyonlarından hangisi maksimal cevabın % 50'sine yakınsa o doz kontrol dozu olarak seçildi. KCl'in kontrol dozu ise 1 mg/ml idi. Agonist (ACh ya da KCl) uygulamaları on dakika ara ile yapıldı ve etkilerini göstermeleri için doku ile bir dakika temasta bırakıldı. Kontrol cevapları alındıktan sonra antidepresanlar doku ile beş dakika temasta bırakıldı, daha sonra kontrol cevabının alındığı konsantrasyondaki agonist uygulanarak cevapta oluşan oluşan değişiklik saptandı. Antidepresan drogun her konsantrasyon basamağı için kontrol cevabında oluşan yüzde değişimler hesaplandı. Sonuçların istatistik de-



ğlendirilmesi Student t testi ile yapıldı. Aynı drogun çeşitli konsantrasyon basamakları ya da farklı drogların aynı konsantrasyon basamağında oluşturdukları etkilerin anlamlılığı için sırasıyla eşlenmiş ve eşlenmemiş seri analizleri uygulandı (4).

Çözeltiler : Kurbağa ringer çözeltisi g/l olarak şu bileşimde idi; NaCl 6.5, KCl 0.14, CaCl<sub>2</sub> 0.12, NaH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub> 0.01, NaHCO<sub>3</sub> 0.2, glukoz 2



Şekil 1 : Kurbağa rectus abdominis kasında asetilkolin tarafından oluşturulan kontraksiyonların tetrasiklik antidepresan maprotilin tarafından doza bağlı olarak inhibe edilişi. A asetilkolin ( $\mu\text{g/ml}$  olarak), M maprotilin (molar konsantrasyon olarak). Kurbağa rectus kasi 15 ml çözelti alabilen bir organ banyosunda bulunmaktadır, kurbağa ringer çözeltisi ile beslenmiş, hava ile oksijenasyonu sağlanmıştır. Asetilkolinin doku ile temas süresi 1 dakika, maprotilin 5 dakikadır. Traseinin sonunda  $8 \times 10^{-5} \text{M}$  maprotilinle oluşan kontraktür görülmektedir.

ACh çözeltisi klorür tuzundan hazırlandı. Maprotilin ve imipramin çözeltileri de klorür tuzlarından hazırlandı ve  $10^{-5}M$ ,  $2 \times 10^{-5}M$  ve  $4 \times 10^{-5}M$  konsantrasyonlarında uygulandı.

## BULGULAR

Maprotilin ve imipraminin ACh ve KCl ile oluşturulan kasılmalara etkileri : Kurbağa rectus abdominis kasındaki ACh kontraksiyonlarında maprotilin ve imipraminin oluşturduğu değişimler kontrol değerlerinin yüzdesi şeklinde ifade edilerek tablo 1'de sergilenmiştir. Kontraksiyonlardaki bu değişiklikler antidepresanların dozuna bağlıdır (Şekil 1).

ACh ile oluşturulan kontraksiyonların inhibisyonu aynı antidepresanın bütün konsantrasyonları için anlamlı bulunmuştur. Tablo I'den anlaşılacağı gibi imipramin ACh ile oluşturulan kas kontraksiyonlarını maprotilinden daha belirgin olarak inhibe etmiştir. En büyük konsantrasyon olan  $4 \times 10^{-5}M$  dışında her iki antidepresan arasındaki etki farklı anlamlıdır.

Araştırılan her iki antidepresan KCl ile oluşturulan kontraksiyonları şiddetlendirmişlerdir. Kontraksiyon artışı her antidepresan için kontrol ve bir önceki konsantrasyon basamağına göre anlamlıdır. Maprotilinin oluşturduğu ortalama kontraksiyon artışları imipraminden daha fazla olmasına rağmen farklar anlamlı bulunmamıştır (Tablo I).

Maprotilin ve imipraminle oluşan kas kontraktürü :  $8 \times 10^{-5}M$  ve daha büyük konsantrasyonlarda uygulandığında her iki drog rectus abdominis kasında yavaş gelişen bir kontraktür oluşturmuşlardır. Kurbağa ringer çözeltisi ile 2 saat yıkamakla bu kontraktürü çözmek mümkün olmamıştır.

## TARTIŞMA

Sınırlı bir konsantrasyon aralığında, gerek maprotilin gerekse imipramin doza bağlı olarak ACh ile oluşturulan kas kontraksiyonunu inhibe etmişlerdir. Bu droglar yüksek konsantrasyonlarda kendileri bizzat kasılmaya neden olduklarından bu etki bakımından daha yüksek konsantrasyonların denenmesi mümkün olma-

TABLO 1

Kurbağa rectus abdominis kasında maprotilin ve imipraminden sonra ACh ve KCl kontraksiyonlarındaki değişimler (ortalama  $\pm$  S.E.). Her grup için n = 6'dır.

Antidepresanların molar konsantrasyonları	Kontraksiyon yapan ajanlar ve kontraksiyon amplitüdündeki % değişimler	
	ACh	KCl
Maprotilin $10^{-5}$	$-34.92 \pm 1.92$ (1 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>xxx</sup> )	$+26.88 \pm 6.32$ (1 <sup>xx</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )
$2 \times 10^{-5}$	$-72.39 \pm 2.25$ (1 <sup>xxx</sup> ; 2 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>xxx</sup> )	$+71.90 \pm 11.70$ (1 <sup>xx</sup> ; 2 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )
$4 \times 10^{-5}$	$-90.18 \pm 0.94$ (1 <sup>xxx</sup> ; 2 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )	$+115.40 \pm 18.40$ (1 <sup>xx</sup> ; 2 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )
İmipramin $10^{-5}$	$-60.61 \pm 1.85$ (1 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>xxx</sup> )	$+13.59 \pm 4.80$ (1 <sup>x</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )
$2 \times 10^{-5}$	$-86.58 \pm 1.92$ (1 <sup>xxx</sup> ; 2 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>xxx</sup> )	$+40.75 \pm 5.55$ (1 <sup>xxx</sup> ; 2 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )
$4 \times 10^{-5}$	$-96.50 \pm 1.49$ (1 <sup>xxx</sup> ; 2 <sup>xxx</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )	$+70.88 \pm 11.72$ (1 <sup>xx</sup> ; 2 <sup>x</sup> ; 3 <sup>NS</sup> )

Anlamlılık

<sup>1</sup>Kontrol ile karşılaştırma, <sup>2</sup>Bir önceki konsantrasyon basamağı ile karşılaştırma, <sup>3</sup>Aynı konsantrasyondaki diğer anti-depresan ile karşılaştırma. <sup>xxx</sup>P < 0.001, <sup>xx</sup>P < 0.01, <sup>x</sup>P < 0.05, NS = Anlamlı değil.



miştir. İmipraminle yapılan bazı çalışmalarda bu drogun kas üzerinde direkt bir etkisinin olmadığı öne sürülmüştür (3, 5). Bunlardan Sinha ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada uygulanan drog konsantrasyonları (2 - 5µg/ml) kontraktür oluşturmayacak kadar küçüktür. Ancak Dhattiwala'nın çalışmasında uygulanan konsantrasyonların en büyüğü olan 50 µg/ml.lik drog konsantrasyonunun kasta bir kontraktür oluşturması gerekirdi. Bu kontraktürün oluşması yavaş olduğundan, araştırmacı tarafından gözlenememesi drogun kasla temas süresinin azlığından olabilir. Ancak bu çalışmada drogun kasla temas süresi bildirilmemiş olduğundan bu konuda kesin bir karar vermemiz mümkün değildir. Bizim çalışmamıza uygun olarak Balzer ve Hellenbrecht imipraminin kurbağa rectus abdominis kasında kontraktür oluşturduğunu bildirmişlerdir (1). Onların uyguladığı konsantrasyon bizimkinden biraz daha yüksektir ( $10^{-3}M$ ). Bu araştırmacılar da drogun kasla temas süresini bildirmemişlerdir. Dhattiwala tarafından imipraminle kurbağa rectus abdominis kasında yapılan çalışmada bu drogun KCl ile oluşturulan kontraksiyonu inhibe etmediği bildirilmiştir (3). Çalışmamızda buna ilaveten KCl kontraksiyonlarının denenen antidepresanlar tarafından artırıldığı saptanmıştır.

Araştırmamızda kullandığımız kurbağa rectus abdominis kasi çizgili kastır ve izole organ banyosuna ilave edilen ACh'e bir kasılma ile cevap verir. Bu durumda organ banyosuna dışardan verilen ACh, intakt durumda motor sinir terminallerinden salınan ACh'nin yerine geçer ve kasın indirekt uyarılmasını temsil eder. ACh çizgili kastaki nikotik reseptörleri uyararak önce lokal bir depolarizasyona neden olur, daha sonra bu depolarizasyonun kas lifine yayılması ile de kas kontraksiyonunu başlatacak olaylar zincirinin bir halkası tamamlanmış olur. Bu özelliği ile kurbağa rectus abdominis preparatı nöromusküler iletinin postsinaptik bölümündeki drog aksiyonlarını selektif olarak araştırmamıza imkan veren bir preparattır. Bu preparatta ACh ile oluşan kontraksiyonları inhibe eden drogların bu etkisinin doğrudan doğruya kasın kasılma mekanizması üzerine olup olmadığı belirlenmesi için kasın direkt olarak uyarılması gerekir. Çalışmamızda kasın direkt uyarımı KCl ile gerçekleştirilmiştir.

Araştırmamızda denenen antidepresanların kasın indirekt uyarımını temsil eden KCl kontraksiyonlarını inhibe etmemeleri bun-

ların inhibitör etkilerinin kastaki nikotinik reseptörler civarındaki aksiyonlarından kaynaklandığını telkin eder. Bu drogların KCl kontraksiyonlarının şiddetini artırmaları ve yüksek konsantrasyonlarda direkt olarak kontraktür oluşturmaları gibi etkilerinin açıklanması için daha ileri araştırmalar yapmak gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Balzer H, Hellenbrecht D : Beeinflussung des Calcium - Austauschs und der Muskelfunktion des M. rectus und sartorius des Frosche durch Chlorpromazin, Prenylamin, Imipramin und Reserpin. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmac 264 : 129-148, 1969.
2. Chang CC, Chuang ST : Effects of desipramine and imipramine on the nerve, muscle and synaptic transmission of rat diaphragms. Neuropharmacology 11 : 777-788, 1972.
3. Dhattiwala AS : The effect of imipramine on isolated skeletal muscle preparations. Ind J Physiol Pharmac 21 : 25-30, 1977.
4. Lembeck F, Winne D : Pharmakologisches Praktikum. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1965, pp 102-104.
5. Sinha JN, Dixit KS, Scrimal RC, et al : Effect of amitriptyline and related drugs on neuromuscular transmission. Arch Int Pharmacodyn 162 : 79-83, 1966.
6. Staff of the Pharmacology Department of Edinburgh University. Pharmacological Experiments on Isolated Preparations Edinburgh. London, New York, Churchill Livingstone 1970, pp 38-40.

#### TEŞEKKÜR

Araştırmada kullanılan maprotilin ve imipramin Ciba - Geigy Türkiye Şubesi tarafından sağlanmıştır. İlgi ve yardımlarına teşekkür ederim. Y.T.