

Verapamil'in Nöromusküler Kavşak Üzerine Etkisi

R. Levent BÜYÜKUYSAL*

ÖZET

Verapamil'in nöromusküler kavşak üzerine etkisi, siniri aracılığı ile (indirekt) uyarılan kurbağa hyoglossus kas-sinir preparatında incelendi. Artan dozlarda verapamil (1.10^{-5} , 5.10^{-5} , 1.10^{-4} M) twitch kasılmaları etkilemezken, panküronyum bromür (0,08 ug/ml) veya magnezyum klorür (15 mM) ile kısmen deprese edilmiş twitch kasılmalarındaki depresyonu potansiyalize etti. Diğer taraftan, söz konusu ilacın kısa süreli kontraktürlere neden olduğu gözlemlendi. Mevcut bulgular verapamil'in nöromusküler kavşakta var olan depresyonu arttırabileceğini ve bu etkinin özellikle nöromusküler disfonksiyonlu hastalarda önem kazanabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

Effect of Verapamil on Neuromuscular Junction

Effect of verapamil on neuromuscular junction was examined using frog's hyoglossus muscle-nerve preparation stimulated through its' nerve (indirectly). Increasing doses of verapamil (1.10^{-5} , 5.10^{-5} , 1.10^{-4}) alone didn't have any effect on twitch contractions. However the drug potentiated the twitch depression of hyoglossus muscle produced by pancuronium bromur (0.08 ug/ml) or magnesium chlorur (15 mM). On the other hand, it was observed that verapamil produced short-duration contractures. Present results indicate that verapamil can increase neuromuscular depression and this effect may be important especially in patients with neuromuscular dysfunction.

GİRİŞ

Verapamil, kalsiyum iyonlarının voltaja duyarlı kanallardan (voltage-operated channels) hücre içine girişini engellemek suretiyle kalp kası ve damar düz kaslarında depolarizasyon-kontraksiyon kenetini inhibe eder¹⁻³. Motor sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesi de ekstrasellüler kalsiyum iyonlarına bağımlı olduğu için⁴, söz

* Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

konusu ilacın asetilkolin saliverilmesini, dolayısı ile nöromüsküler iletiyi etkileyebileceği düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmalarda gözlenen bulgular oldukça çelişkilidir.

İndirekt olarak sağlanan twitch kasılmaları in vivo koşullarda inhibe eden verapamil⁵, direkt olarak sağlanan twitch kasılmaları gerek in vivo⁵, gerekse in vitro⁶ çalışmalarda yüksek dozlarda etkileyebilmiştir. Diğer bir çalışmada ise verapamil'in yalnız başına indirekt twitch kasılmaları etkilemediği, buna karşılık panküronyum bromür veya süksinilkolin ile kısmen deprese edilmiş twitch kasılmalarındaki depresyonu potansiyalize ettiği bildirilmiştir⁷. Bu çalışmaların aksine, indirekt twitch kasılmaların geriminin (fakat direkt twitch kasılmaların değil) verapamil tarafından potansiyalize edildiği⁸, intraarteriyel verilen verapamil'in ise doza bağlı bir şekilde kasılma kuvvetini artırdığı gösterilmiştir⁹. Diğer taraftan söz konusu ilacın motor sinir uçlarından spontan asetilkolin saliverilmesini artırdığı gözlenmiştir¹⁰⁻¹¹.

Bu çalışmada verapamil'in indirekt twitch kasılmalar üzerine etkisi kurbağa hyoglossus kasında incelenmiş, gözlenen bulgular literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada cinsiyet farkı gözetmeksizin ağırlıkları 40-50 gr arasında değişen kurbağalar kullanıldı. Nirmala ve Sastry'nin¹² tanımladığı gibi hazırlanan hyoglossus kas-sinir preparatı Ringer solüsyonu içeren 50 ml'lik izole organ banyosuna asıldı ve 0,5 gr ağırlıkla gerdirdi. Kullanılan Ringer solüsyonunun kompozisyonu şöyledir:

NaCl 6,5; CaCl₂ 0,12; KCl 0,14; NaHCO₃ 0,2; NaH₂PO₄.2H₂O 0,065; glukoz 2 (gr/lt). Solüsyon sürekli olarak % 95 O₂ + % 5 CO₂ karışımı ile oksijenlendirildi ve pH 7,3-7,5 arasında tutuldu.

İndirekt twitch kasılmalar için hyoglossus kası siniri aracılığı ile 10 volt şiddetindeki 10 msn süreli tek bir impuls ile 30 sn'de bir Van Gogh stimülatörü kullanılarak uyarıldı. İzotonik kasılmalar kimograf yardımı ile isli kağıtlar üzerine kaydedildi.

İlaç solüsyonları: Verapamil solüsyonları İsoptin (R, Knoll), panküronyum bromür solüsyonları ise Pavulon (R, Organon) ampülleri kullanılarak hazırlandı.

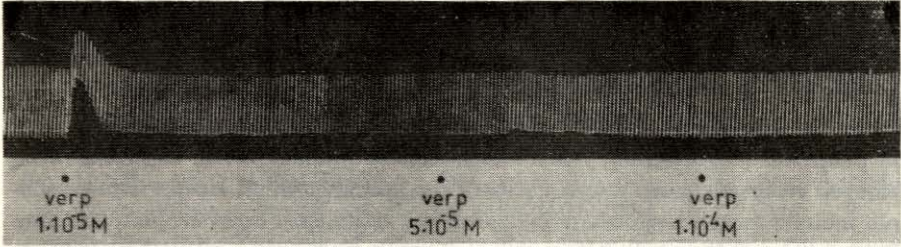
İstatistiksel değerlendirme: Gözlenen bulguların istatistiksel değerlendirmesi Student t testi kullanılarak yapıldı.

ARAŞTIRMA SONUÇLARI

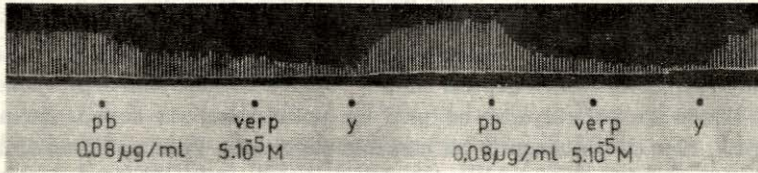
Hyoglossus kasının siniri aracılığı ile uyarılması sonucu elde edilen twitch kasılmalar artan dozlarda verapamil ile inhime edilmemiş, aksine çalışmaların hemen yarısında kısa süreli kontrakturlar ortaya çıkmıştır (Şekil. 1).

İndirekt twitch kasılmaların panküronyum bromür (0,08 µg/ml) veya magnezyum klorür (15 mM) ile yaklaşık % 50 oranında deprese edilmesinden sonra ortalama ilave edilen verapamil mevcut depresyonu potansiye etmiştir (Şekil: 2

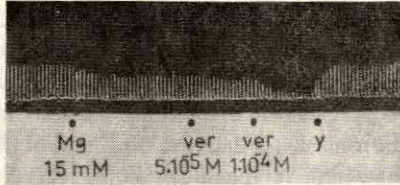
ve 3). Ancak verapamil'in doza bağılı olarak panküronyum bromür'ün neden olduğu depresyonu magnezyum klorür'ün neden olduğu depresyondan daha fazla potansiyalize ettiği gözlenmiştir (Şekil: 4).



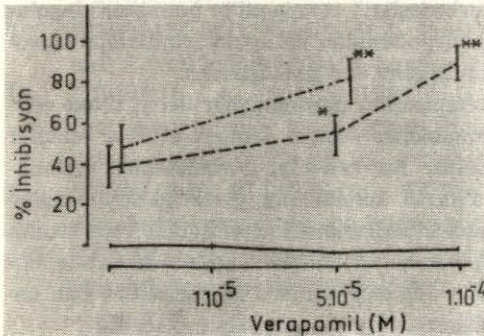
Şekil: 1
Artan dozlarda verapamil'in indirekt twitch kasılmalar üzerine etkisi.



Şekil: 2
Verapamil'in panküronyum bromür'ün neden olduğu depresyona etkisi.



Şekil: 3
Verapamil'in magnezyum klorür'ün neden olduğu depresyona etkisi.



Şekil: 4
Verapamil'in indirekt twitch kasılmalarında neden olduğu inhibisyon
—: verapamil (n = 10),
- . - . - : magnezyum klorür (15 mM) + (n = 4), - - - -: panküronyum bromür (0,08 µg/ml) + verapamil (n = 4), *: p < 0,02; **: p < 0,005; n: deney sayısı

TARTIŞMA

Bu çalışmada gözlenen bulgular verapamil'in yalnız başına nöromüsküler ileti üzerine etkisiz olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan, presinaptik uçtan asetilkolin salıverilmesini azaltan magnezyum¹³ kullanılarak veya postsinaptik membranda asetilkolin'in etkisini bloke eden panküronyum bromür¹³ kullanılarak nöromüsküler ileti kısmen deprese edildiği zaman, verapamil bu depresyonu potansiyalize etmektedir. Benzer bulgular Durant ve arkadaşlarının⁷ yaptığı in vivo bir çalışmada da gözlenmiş; yalnız kullanıldığında indirekt twitch kasılmaları etkilemeyen verapamil, panküronyum bromür veya süksinilkolin ile kısmen deprese edilmiş indirekt twitch kasılmalarındaki depresyonu artırmıştır. Buna karşılık, alfa-bungarotoksin'in neden olduğu depresyon verapamil tarafından potansiyalize edilmiştir.

Verapamil'in yalnız başına indirekt twitch kasılmalar üzerine etkisiz olması, Durant ve arkadaşlarının⁷ ifade ettiği gibi, nöromüsküler kavşaktaki güvenlik marginin oldukça yüksek olmasına ve erapamil'in bunu inhibisyon oluşturacak derecede azaltmamasına bağlı olması olasıdır. Diğer taraftan, magnezyum klorür veya panküronyum bromür ile kısmen deprese edilmiş twitch kasılmalarındaki depresyonun verapamil tarafından potansiyalize edilmesi ise muhtemelen söz konusu ilacın hem presinaptik, hem de postsinaptik bir etkisinin sonucudur. Presinaptik etkisinin, bu uçtan asetilkolin salıverilmesinin azaltılmasına, postsinaptik etkisinin ise panküronyum bromür benzeri bir etkiye bağlı olması olasıdır. Verapamil'in presinaptik uçtan asetilkolin salıverilmesini azaltarak¹⁴, ayrıca panküronyum bromür gibi asetilkolin'in etkisini bloke ederek⁵⁻⁷ nöromüsküler iletiyi etkilediği gösterilmiştir. Yukarıda sözü edilen bu etkilerde verapamil'in lokal anestezi etkisinin rolü olduğu düşünülebilir. Gerçekte, verapamil'in lokal anestezi etki gücü prokainden 1,8 kez daha fazladır¹⁵ ve lokal anesteziklerin hem presinaptik uçtan asetilkolin salıverilmesini azaltarak, hem de postsinaptik membranda asetilkolin'in aktive ettiği iyonik iletkenliği bloke ederek nöromüsküler iletiyi etkiledikleri bilinmektedir⁷⁻¹³.

Bu çalışmada olduğu gibi, verapamilden sonra ortaya çıkan kısa süreli kontraktürlere bundan önceki çalışmalarda da rastlanmış; bir çalışmada verapamil'in izometrik kontraktürlere neden olduğu⁶, bir diğerinde ise verapamil'in metoksi türevinin (metoksiverapamil, D 600) direkt twitch kasılmalar esnasında kontraktür oluşturduğu bildirilmiştir¹⁶. Bondi ve arkadaşları⁶ verapamil'in potasyum depolarizasyonuna duyarlı hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum iyonlarının salıverilmesine neden olarak kontraktür oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, mevcut bulgular verapamil'in nöromüsküler iletiyi bloke edebileceğini ve bu etkinin özellikle nöromüsküler iletinin kısmen deprese edildiği zamanlar ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle, nöromüsküler disfonksiyonlu hastalarda verapamil'in daha dikkatli kullanılması gerektiği söylenebilir. Ayrıca, cerrahi girişimler esnasında verapamil kullanılması gerektiğinde veya kronik verapamil kullanan hastalarda yapılacak cerrahi girişimlerde, anestezi esnasında kullanılan nöromüsküler bloke edici ilaçların dozunun yeniden ayarlanması ve bu nedenle konu ile ilgili daha geniş klinik çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. HENRY, P.D.: Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Amer. J. Cardiol.*, 46: 1047-1058, 1980.
2. CAVERO, I., SPEDDING, M.: Calcium antagonists: A class of drugs with a bright future. Part 1. Cellular calcium homeostasis and calcium as a coupling messenger. *Life Sci.*, 33: 2571-2581, 1983.
3. JANIS, A.R., SCRIBANE, A.: Sites of action of calcium channel inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 32, 23: 3499-3507, 1983.
4. RUBIN, R.P.: The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol. Rev.*, 22, 3: 389-428, 1970.
5. LAVSON, N.W., KRAYNACK, B.J., GINTAUTAS, J.: Neuromuscular and electrocardiographic responses to verapamil in dogs. *Anesth. Analg.*, 62: 50-54, 1983.
6. BONDI, Y.A.: Effects of verapamil on excitation-contraction coupling in frog sartorius muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 205: 49-57, 1978.
7. DURANT, N.N., NGUYEN, N., KATZ, R.L.: Potentiation of neuromuscular blockade by verapamil. *Anesthesiology*, 60: 298-303, 1984.
8. ASAI, F., SATOH, E., NISHIMURA, M., URAKAWA, N.: Effects of verapamil on twitch potentiation induced by indirect conditioning stimulation in mouse phrenic nerve-diaphragm. *Japan J. Pharmacol.*, 31: 480-483, 1981.
9. SKIRBOL, L.R., HOWARD, R.A., DRETCHEN, K.L.: The effect of verapamil on the gastrocnemius and soleus muscles of the cat in vivo. *European J. Pharmacol.*, 60: 15-21, 1979.
10. NISHIMURA, M., ASAI, F., URAKAWA, N.: Verapamil-induced transmitter release in rat diaphragm muscle. *Japan J. Pharmacol.*, 32: 231-235, 1982.
11. ASAI, F., NISHIMURA, M., URAKAWA, N.: Effects of verapamil and manganese ion on potassium-induced transmitter release in rat diaphragm muscles. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 255: 191-195, 1982.
12. NIRMALA, G., SASTRY, B.P.: Neuromuscular depressant action of pindolol in comparison with propranolol and procaine. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 238: 196-205, 1979.
13. BOWMAN, W.C., RAND, M.J.: *Textbook of Pharmacology*, 2 nd ed., Blackwell Scientific Publications, London, 1980.
14. RIBEIRO, J.A., DOMINGUEZ, M.L., GONCALVES, M.J.: Purine effects at the neuromuscular junction and their modification by theophylline, imidazole and verapamil. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 238: 206-219, 1979.
15. SINGH, B.N., ELLRODT, G., PETER, C.T.: Verapamil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs.*, 15: 169-197, 1978.
16. FRANK, G.B.: Blockade of Ca^{+2} channels inhibits K^{+} contractures but not twitches in skeletal muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 62: 374-378, 1984.