

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin Lidokaine Bağlı Konvülsiyonlar Üzerine Etkileri*

Dr. Mehmet KURT, Dr. Süleyman ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Bu çalışmanın amacı farelerde lidokaine bağlı oluşan konvülsiyonlar üzerine sertralin ve fluoksetinin etkilerini araştırmaktır. Lidokain (70 mg/kg, ip) verilen farelerde konvülsiyon görülme yüzdesi, akut verilen sertralin (10 mg/kg, ip) ve fluoksetin (20 mg/kg, ip) ile anlamlı olarak azalmış ($p < 0.05$), buna karşılık subkronik (14 gün) verilen sertralin (5 mg/kg/gün, ip) ve fluoksetin (10 mg/kg/gün, ip) ile değişmemiştir. Bulgular lidokaine bağlı konvülsiyonlarda serotonerjik sistemin inhibitör bir işleve sahip olabileceğini, ilaçların subkronik uygulanması sonucu nöroadaptif bazı değişiklikler oluşabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Sertralin, fluoksetin, lidokain, konvülsiyon

- ✓ **Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Lidocaine Induced Convulsions**
The aim of this work to investigate the effects of sertraline and fluoxetine on the incidence of lidocaine-induced convulsions in mice. The incidence of lidocaine (70 mg/kg, ip) induced convulsions was decreased ($p < 0.05$) by acute treatment with sertraline (10 mg/kg, ip) and fluoxetine (20 mg/kg, ip) but not influenced subchronic treatment with both sertraline (5 mg/kg/day, ip) and fluoxetine (10 mg/kg/day, ip). These results suggest that serotonergic system may have an inhibitory effect on lidocaine-induced convulsions and in case of subchronic drug treatment neuroadaptation may occur.

Key words: Sertraline, fluoxetine, lidocaine, convulsion

GİRİŞ

Lokal anestezi (LA)'ler, etkilerini uyarılabilir zar (membran)'larda voltaja bağımlı Na⁺ kanallarının çalışmasını engelleyerek yaparlar⁽¹⁾. Lokal anestezi etkilerinin dışında kalan ve yan/toksik tesir diyebileceğimiz etkilerini ise farklı mekanizmalarla oluşturmaları olasıdır. Lokal anesteziye bağlı olarak gelişen toksisitenin ana farmakolojik belirtisi merkezi sinir sistemi (MSS)'nin uyarılmasıdır ve bu, kendisini genel tonik klonik konvülsiyonların gelişmesi ile gösterir. Oysa lokal anestezi düşük dozlarda antikonvülzan etkilere sahiptirler. Esasında lokal anestezi bu konuda çok fazla etki

sergilerler. Kedilere infüzyon şeklinde uygulandıklarında MSS'nin elektriksel aktivitelerini başlangıçta azaltır, sonra artırır, tekrar azaltır ve en sonunda gene artırır⁽²⁾. Genel olarak LA'lere bağlı konvülsiyonların, 'inhibitör nöronların deprese edilmesiyle, ek-sitatör nöronların egemen duruma geçmesi sonucu oluştuğu' öne sürülmekle birlikte, kesin mekanizma henüz anlaşılamamıştır.

LA'lerin sinaptozomlarda Gama-aminobütirik asit (GABA) salınmasını inhibe ettikleri, intraventriküler uygulanan GABA'nın sıçanları ve intraperitoneal uygulanan gamma asitlenik GABA'nın fareleri LA'lere bağlı konvülsiyonlardan, doza bağımlı bir şekilde

*: Bu çalışma, 18-21 Mayıs 1998 tarihinde Kayseri'de düzenlenen I. Deneysel ve Klinik Araştırma Kongresi ve "Workshop"u'nda bildiri olarak sunulmuştur.

korudukları gösterilmiştir^(3,4). Bu bulgular-
dan hareketle LA'lere bağlı konvülsiyonların
beyin GABA sistemi ile ilişkili olabileceği
düşünülmüştür. Fakat Nordmark ve
Rydqvist⁽¹⁾ yaptıkları çalışmada LA'lerin GABA
geri alımını inhibe etmek suretiyle GABA
aracılı CL⁻ akımını güçlendirdiklerini bul-
muşlar ve LA'lere bağlı konvülsiyonların GABA
ile ilişkili olamayacağını öne sürmüşlerdir.
Noradrenalin, dopamin ve serotonin (5-HT)
gibi beyin monoaminlerinin çeşitli deneysel
konvülsiyon modellerinde inhibitör nöro-
transmitter olarak hizmet ettikleri öne sürül-
mektedir. Deneysel hayvanlarının beyin mo-
noamin depolarının boşaltılmasının gerek
elektrokonvulsif şok gerekse bazı maddelere
bağlı konvülsiyon eşiğini azalttıkları, buna
karşılık monoamin oksidaz inhibitörleri veya
bu aminlerin ön maddelerinin (prekürsör) ve-
rilmesi konvülsiyon eşiğini yükselttikleri bil-
dirilmiştir⁽⁴⁾. LA'lere bağlı konvülsiyonlarda
ise bazı araştırmacılar buna zıt sonuçlar
bulmuşlardır. Örneğin, Yoshimura ve ark⁽⁴⁾
ile Abed⁽⁵⁾ yaptıkları benzer çalışmalarda bey-
nin hem noradrenalin (NA) hem de dopamin
(DA) düzeyini azaltan α -metil-p-tirozin (α -
MPT) ile beyin NA düzeyini azaltıp DA
düzeyini arttıran disülfiram ve beyin 5-HT
düzeyini azaltan p-klorofenilalanin (PKFA)'in
pentilentetrazol (PTZ)'nin konvülsiyon eşiğini
düşürdükleri, buna karşılık lidokain'inkini
yükselttiklerini bulmuşlardır. Buradan ha-
reketle LA'lere bağlı konvülsiyon oluşması
üzerine mono-aminlerin etkilerinin diğer mad-
delerinkinden farklı olduğu öne sürülmüş-
tür. Bununla birlikte bu bulgulara ters so-
nuçlar elde edilen çalışmalar da vardır.
Örneğin Endo ve arkadaşları⁽⁶⁾ yaptıkları çalış-
mada hem lidokain hem de PTZ'a bağlı
konvülsiyon oluşma oranını PKFA'nin arttır-
dığını buna karşılık 5-HT'nin ön maddesi
olan 5-hidroksitriptofan (5-HTP) ile özellikle
serotonerjik olmak üzere aminerjik aktiviteyi

arttıran imipraminin ise azalttığını bil-
dirmişlerdir.

Bu bakımdan serotonerjik sistemle lokal
anesteziklerin oluşturdukları konvülsiyonlar
arasındaki olası ilişkilerin mekanizması
henüz aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada an-
tidepressan olarak kullanılan selektif se-
rotonin reuptake inhibitör (SSRI)'leri sertralin
ve fluoksetinin⁽⁷⁾ akut ve subkronik uygula-
malarının lidokain ile oluşan konvülsiyonlar
üzerine etkileri araştırılarak olası ilişkiler
değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, ağırlıkları 25-40 g arasında
değişen her iki cinsten beyaz fareler ile
yapılmıştır. Çalışma süresince su ve yem
kısıtlaması yapılmamış ve her hayvan bir kez
kullanılmıştır. Her birinde en az 16 adet fare
bulunan 5 grup oluşturulmuş; birinci gruba
akut sertralin (10 mg/kg), ikinci gruba subk-
ronik (14 gün) sertralin (5 mg/kg/gün),
üçüncü gruba akut fluoksetin (20 mg/kg),
dördüncü gruba subkronik (14 gün) flu-
oksetin (10 mg/kg/gün), verilmiştir. Beşinci
gruba (kontrol) ise serum fizyolojik ve-
rilmiştir. Sertralin ve fluoksetin verilmesinden 4
saat, SF verilmesinden 30 dakika sonra olmak
üzere bütün gruplara lidokain (70 mg/kg) ve-
rilmiştir. Çalışmada kullanılan bütün ilaçlar
10 ml/kg hacminde ve intraperitoneal yolla
verilmiştir. Lidokain enjeksiyonundan sonra
fareler 30 dakika süreyle izlenmiş ve bu süre
içinde tonik klonik konvülsiyon geçiren fa-
reler belirlenmiştir. Daha sonra her grup için
konvülsiyon görüme yüzdesi hesaplanmıştır.
Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi ki-
kare testi ile yapılmış, anlamlılık düzeyi için
 $p < 0.05$ değeri esas alınmıştır.

BULGULAR

Kontrol grubundaki farelerin %95'inde li-
dokain uygulandıktan sonra 5 dakika içinde

ataksi, doğrulma refleksi kaybı ve tonik klonik konvülsiyonlar görülmüştür. Lidokainden 4 saat önce tek doz sertralin verilen farelerin %65'inde, tek doz fluoksetin verilen farelerin ise %63'ünde konvülsiyon görülmüştür. İstatistiksel olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu oranların anlamlı olarak düşük oldukları saptanmıştır ($p<0.05$).

Subkronik sertralin verilmesinden sonra lidokain verilen grubun %93'ünde konvülsiyon oluşmuştur. Subkronik fluoksetin uygulamasından sonra lidokain verilen grupta ise bu oran %94 olarak saptanmıştır. Bu iki gruba ait konvülsiyon görülme oranlarının istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı olmadıkları saptanmıştır. Tablo'da lidokain verilen farelerde konvülsiyon görülme yüzdesi üzerine sertralin ve fluoksetinin etkileri özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bulgularımız hem sertralin hem de fluoksetinin akut uygulandıklarında lidokainin konvülsiyon oluşturmasını, eşit derecede olmak üzere anlamlı olarak azalttıklarını

göstermektedir.

Hem sertralin hem de fluoksetin serotonin geri alımını engelleyerek sinaps aralığında serotonerjik aktiviteyi arttırmalar. Bulgularımız, serotonerjik sistemin LA'lere bağlı konvülsiyonlarda stimülatör bir rol oynadığını öne süren Yoshimura ve arkadaşları⁽⁴⁾ gibi araştırmacıların sonuçlarına uymaktadır.

Farklı çalışmalarda elde edilen karşıt bulguların yöntem veya hayvan türlerinin (ya da ırklarının) farklılığı ile açıklanması olası görülmemektedir. Hem Endo grubu hem de Yoshimura grubu bizim çalışmamızda olduğu gibi deneyleri fareler üzerinde yapmışlar, ayrıca her iki gruptaki araştırmacılar da sonuçları karşılaştırmak üzere lidokain ile birlikte PTZ kullanmışlar ve PTZ ile benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bununla birlikte 5-HT'nin konvülsiyon oluşumu yönünden, konvülsiyon oluşturan değişik deneysel maddelerde değişik etkiler gösterebileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır. Örneğin, 5-HT ön maddelerinin elektrik şoku ve PTZ'ye bağlı konvülsiyonların eşliğini arttırdıkları, fakat

Tablo. Lidokain (70 mg/kg) Verilen Farelerdeki Konvülsiyon Görülme Oranları Üzerine Sertralin ve Fluoksetinin Etkileri.

İlaçlar	Doz	n	Konvülsiyon görülen fare sayısı	Konvülsiyon görülme oranı (%)
Sertralin	Akut 10 mg/kg	16	10	65 *
	Subkronik 5 mg/kg/gün	22	20	95
Fluoksetin	Akut 20 mg/kg	22	13	63 *
	Subkronik 10 mg/kg/gün	19	17	94
Serum fizyolojik (Kontrol)	1 ml/100 g	20	95	95

*: $p<0.05$ kontrol grubuna göre

hekzafluorodietilere bağlı konvülsiyon eşiğini azalttıkları bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Fluoksetinin genetik olarak epilepsiye yatkın sıçanlarda güçlü bir antikonvülzan etkiye sahip olduğu ve bu ilacın serotonerjik nöronlar üzerine etkisiyle antikonvülzan etkisi arasında yakın bir bağlantı olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁾. İnsanlarda da antikonvülzan etkinliği gözlenen bu ilacın epileptik hastalarda depresyon tedavisi için seçilebilecek güvenli bir ilaç olmasının ötesinde, antiepileptik tedavide yardımcı bir ilaç olarak kullanılabilmesi ve bu şekilde ana antiepileptik ilacın düşük dozda uygulanması olanağını sağlayarak toksik etkilerin önlenebileceği bildirilmektedir⁽⁹⁾.

Karbamazepin ve bazı antiepileptik ilaçların, doruk antikonvülzan etki süreleri ile uyumlu olarak beyinde hücre dışı 5-HT düzeyini arttırdıkları; PKFA verilerek beyin 5-HT depolarının boşaltılmasıyla karbamazepinin antikonvülzan etkisinin büyük oranda azaldığı saptanmış ve bu bulgulardan hareketle, bazı antikonvülzan ilaçların etki mekanizmalarında serotonerjik nöronları aktive etmeleri ve 5-HT düzeyini yükseltmelerinin rolü olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca insanlardaki termal epilepsi ile beyin omurilik sıvısındaki 5-hidroksiindolasetik asid (5-HIAA) konsantrasyonları arasında yakın bir bağlantı olduğu ve 5-HIAA azalmasının hastalık için bir biyolojik indeks olabileceği öne sürülmüştür⁽⁸⁾. Bu tür saptamalar beyin 5-HT düzeyinin artmasının stimüle edici değil inhibe edici etkiler yapması gereğini düşündürür. Lidokainin yüksek dozlarda 5-HT saliverilmesini inhibe ettiği gösterilip; buradan serotonerjik nöronların inhibitör işlevinin bozulabileceği sonucuna varılmış ve lidokaine bağlı konvülsiyon oluşumunun bununla ilgili olabileceği öne sürülmüştür⁽⁶⁾.

Glutamerjik reseptör antagonistlerinin lidokainin konvülsiyon eşiğini yükselttikleri

gözlenmiştir⁽¹⁰⁾. Spesifik bir 5-HT_{1A} reseptör agonisti olan 8-hidroksi-dipropilaminotetralin (8-OH-DPAT) doza bağımlı bir tarzda önlediği saptanmıştır⁽¹¹⁾. Ayrıca fluoksetinin kompetitif olmayan bir glutamat antagonisti olan MK-801'in oluşturduğu lokomotor hiperaktiviteyi arttırdığı bulunmuştur.

Fluoksetinin bir deneysel epilepsi modeli olan tutuşturma (kindling) yönteminde antiepileptik etkinlik gösterdiği ve spesifik 5-HT_{1A} reseptör agonisti 8-OH-DPAT'nin bu konuda benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Fluoksetin ve sertralin akut uygulandıklarında lidokaine bağlı konvülsiyon oluşumunu inhibe etmeleri serotonin ile glutamat arasındaki etkileşme sonucu olabilir. Öte yandan serotoninin 5-HT₃ reseptörü aracılığı ile GABA saliverilmesini stimüle ettiği bildirilmiştir⁽²⁾. Konvülsiyon oluşumunu önlemede GABAerjik sistemin bu şekilde aktive edilmesi daha olası görülmektedir.

Subkronik uygulanan sertralin ve fluoksetinin lidokain ile oluşan konvülsiyonlar üzerine etkili olmamaları uzun süre uygulama sonucu reseptör duyarlılığı, nörotransmitter saliverilmesi ve/veya reseptörden gelen sinyalin nöron içinde transdüksiyonunda adaptif değişiklikler oluşması ile açıklanabilir⁽¹³⁾. Fakat Daily ve arkadaşları⁽⁷⁾ yaptıkları çalışmada 28 günlük uygulama süresince fluoksetinin antikonvülzan etkisine karşı tolerans gelişmediğini, aktif metaboliti norfluoksetinin birikmesine bağlı olarak subkronik ED₅₀'nin akut ED₅₀'den daha düşük olabileceğini bildirmişlerdir. Sharp ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ yaptıkları çalışmada otoreseptörlerin bloke edilmesinin SSRI'ların etkisini güçlendirdiğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte uzun süre SSRI verilmesinin serotonerjik otoreseptörleri duyarsızlaştırabileceği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Subkronik uygulamanın sonuçları buna bağlı olabilir. 5-HT₁ reseptör antagonisti metiotepinin lidokaine

bağlı konvülsiyon oluşumunu arttırdığı, fakat 5-HT₂ resetör antagonisti metserjidin bu konuda etkisiz olduğu bulunmuştur⁽⁶⁾. Serotonerjik reseptörlerin ve alt türlerinin işlevlerinin anlaşılması, bunların spesifik agonist ve antagonistlerinin bulunması olayı aydınlatacaktır.

SONUÇ

Lokal anesteziyelere bağlı konvülsiyonlarda serotonerjik sistemin inhibitör rol oynadığı; bu etkinin doğrudan bir etkileşme sonucu mu ya da GABAerjik ve/veya glutamerjik sistemle serotonerjik sistem arasında bir etkileşme sonucu mu olduğunun anlaşılabilmesi için konu üzerinde araştırmaların sürdürülmesi gerekir.

Geliş tarihi : 06.10.1998

Yayına kabul tarihi : 09.02.1999

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet KURT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Farmakoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Nordmark J, Rydqvist B. Local anesthetics potentiate GABA-mediated Cl⁻ currents by inhibiting GABA uptake. *Nueroreport* 1997; 8: 465-468.
2. Sorkin LS, Hughes MG, Liu D, et al. Release and metabolism of 5-Hydroxytryptamine in the cat spinal cord examined with microdialysis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1991; 247(1): 192-199.
3. Ikeda M, Dohi T and Sujimoto A. Protection from local anesthetic-induced convulsions by gamma-aminobutyric acid. *Anesthesiology* 1982; 56: 365-368.
4. Yoshimura Y, Dohi T, Tanaca S et al. Changes in colvulsion susceptibility of lidocaine by alteration of brain catecholaminergic functions. *Japan Journal Pharmacology* 1991; 56: 85-89.

5. Abed WT. Alterations of lidocaine and pentilentetrazol-induced convulsions by manipulation of brain monoamines. *Pharmacol and Toxicolol* 1994; 75: 162-165.*
6. Endo K, Morita K, Uchiyama Y, et al. Involvement of brain serotonergic function in lidocaine-induced convulsion in mice. *Japan Journal Pharmacology* 1993; 62: 325-328.
7. Hollister LE. New antidepressants. *Annual. Review Pharmacology and Toxicology* 1993; 32: 165-177.
8. Daily JW, Yan QS, Mishra PK, et al. Effects of fluoksetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992; 260(2): 533-540.
9. Favale E, Rubino V, Mainerdi P, et al. Anticonvulsant effect of fluoksetine in humans. *Neurology* 1995; 45: 1926-1927.
10. McFarlane C, Warner DS, Dexter F, et al. Glutamerjik antagonism: Effects on lidocaine-induced seizures in the rat. *Anesth Analg* 1994; 79: 701-705.
11. Gariboldi M, Tutka P, Samanin R, et al. Stimulation of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus and inhibition of limbic seizures induced by kainic acid in rats. *British Journal of Pharmacology* 1996; 119: 813-818.
12. Rogoz MJ, Skuza G, Sowinska H. The effect of antidepressant drugs on locomotor hyperactivity induced by MK-801, a non-competitive NMDA receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1992; 31 (7): 685-691.
13. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. II. cilt, 5. baskı, Ankara, 1995; 1879-1918.
14. Gambara C, Ghiglieri O, Taddei I, et al. Imipramine and fluoksetine prevent the stress-induced escape deficits in rats through a distinct mechanism of action. *Behavioural Pharmacology* 1995; 6: 66-73.
15. Sharp T, umbers V, Gartside SE. Effect of selective 5-HT reuptake inhibitor in combination with 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor antagonist on extracellular 5-HT in rat frontal cortex in vivo. *British Journal of Pharmacology* 1997; 121: 941-946.

