

## **Lokal Anesteziklerin İzole Kobay İleumunun Peristaltik Aktivitesi Üzerine Etkisi**

### **The Effect of Local Anesthetics on the Peristaltic Activity of the Isolated Guinea - Pig Ileum**

**Gültekin SUNAM \***

Lokal anesteziklerin hücre membranının depolarizasyonunu ve dolayısıyla iyonlara karşı olan geçirgenliğini önlemek suretiyle, yani membranı stabilize ederek sinir liflerinde iletimi bloke ettikleri bilinmektedir (1, 2, 3). Lokal anestezikler aynı zamanda otonom gangliyonlarda da tembih intikalini bloke eder (4). Bu blokajın da, lokal anesteziklerin sinaptik membranı stabilize etmelerinden ileri geldiği kabul edilmektedir (2).

Dğer taraftan muhtelif müessir maddelerin barsak peristaltik hareketleri üzerine olan etkileri birçok çalışmaya konu teşkil etmiş, bu suretle gerek karışık bir sinirsel yapıya sahip olan barsakların fonksiyonel özellikleri, gerekse tetkik edilen müessir maddelerin tesir mekanizmaları hakkında bilgi edinilmeğe çalışılmıştır. Böylece hemikolin ve trietilkolinin izole kobay ileumunun peristaltik aktivitesini inhibe ettikleri tesbit edilmiş ve bu etkinin, bahis konusu amillerin asetilkolinin sentezini önlemeleri suretiyle, kolinerjik impuls intikalini bloke etmelerinden ileri geldiği kanaatine varılmıştır (5). Morfin ve metadonun izole kobay ileumunun peristaltik hareketlerini inhibe edici etkisini tetkik eden araştırmacılar, bu etkinin kısmen direkt düz adale paralizisine, kısmen de asetilkolinin kolinerjik mevkilerde açığa çıkmasının önlenmesine bağlı olabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir (6,7,8).

Biz de bu çalışmamızda bazı lokal anesteziklerin izole kobay ileumunun peristaltik aktivitesi üzerine olan etkilerini ortaya koymak, bu hususda müessir lokal anestezik konsantrasyonlarını tesbit etmek ve tesir mekanizmalarını incelemek istedik.

\* Farmakoloji Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

## M A T E R Y E L ve M E T O D

İzole kobay ileumunun peristaltik hareketlerini kaydettirmek için Trendelenburg'un tarif ettiği metoddan istifade edildi (9). Böylece kobay ileumu, suhneti 36°C da sabit tutulan Tyrode solüsyonunu havi 50 ml hacimdeki izole organ banyosu içine yerleştirildi ve solüsyonun içinden devamlı hava geçirilerek oksijenasyonu temin edildi. Peristaltik hareketler, barsak lumeni içindeki sıvı basıncı muhtelif tecrübelerde sabit şekilde 30 ilâ 40 mm su sütunu basıncına eşit derecede artırılmak suretiyle uyarıldı ve peristaltik hareketlerin barsak lumeni içinde tevlid ettiği hacim değişiklikleri, Stephenson'un kaydedicisi (10) aracılığı ile kimografin isli kâğıdı üzerine kaydettirildi.

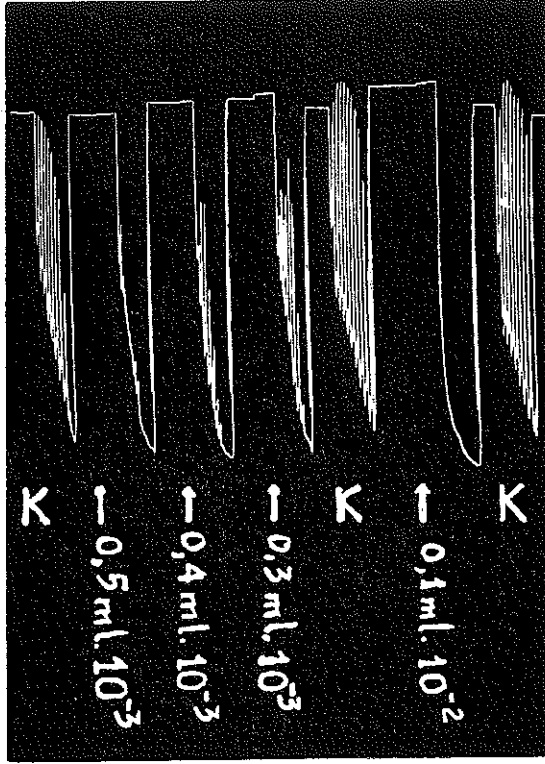
Tecrübelerde evvelâ, normal Tyrode solüsyonu içinde bulunan ileumda uyandırılan peristaltik hareketler 60 saniye süre ile kaydettirildi; müteakiben seri halinde yapılan tecrübelerin her birinde, banyo içine değişik konsantrasyonlarda lokal anestezi solüsyonu ilâve edildikten 30 saniye sonra, peristaltik refleks uyarılarak, 60 saniye süre içinde peristaltik hareketlerin husule gelip gelmediği tetkik edildi; bu suretle peristaltik hareketlerin husulünü tamamen önleyen lokal anestezi konsantrasyonu tesbit edildi. Ayrıca, evvelâ peristaltik hareketler uyarıldıktan sonra banyoya lokal anestezi solüsyonu ilâve edilerek, lokal anesteziğin uyarılmış peristaltik hareketler üzerine olan etkileri araştırıldı. Tetkik edilen müessir maddeler, barsağın dışındaki vasata ilâve edildiğine göre, barsak üzerine seroza sathı istikametinden etki ettirilmiş oluyordu.

Lokal anestezi olarak prokain, lidokain ve tetrakain (hidroklorür tuzları halinde) tetkike tâbi tutuldu. Ayrıca bulguların değerlendirilmesinde yararlanmak maksadıyla, gangliyonlara etkili ilâçlardan olan tetraetilamonyum bromür tecrübeye alındı. Bu maddelerin solüsyonları ağırlık/hacim esasına göre hazırlandı.

## S O N U Ç L A R

Kontrol olarak, barsak içi basıncını arttırmakla peristaltik hareketlerin uyandırılabilirdiği müşahede edildikten sonra, barsak içi basıncı arttırılmadan evvel ileum üzerine lokal anestezi maddenin 30 saniye süre ile tesir ettirilmesini müteakip peristaltik refleksin uyarılmadığı tesbit edildi. Daha sonra kullanılan lokal anesteziğin, peristaltik hareketleri tamamen inhibe eden minimum efektif dozları araştırıldı (Şekil 1, 2 ve 3). Elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

Lidokain hidroklorür için	:	$2 \times 10^{-5}$
Prokain hidroklorür için	:	$6 \times 10^{-6}$
Tetrakain hidroklorür için	:	$2 \times 10^{-6}$



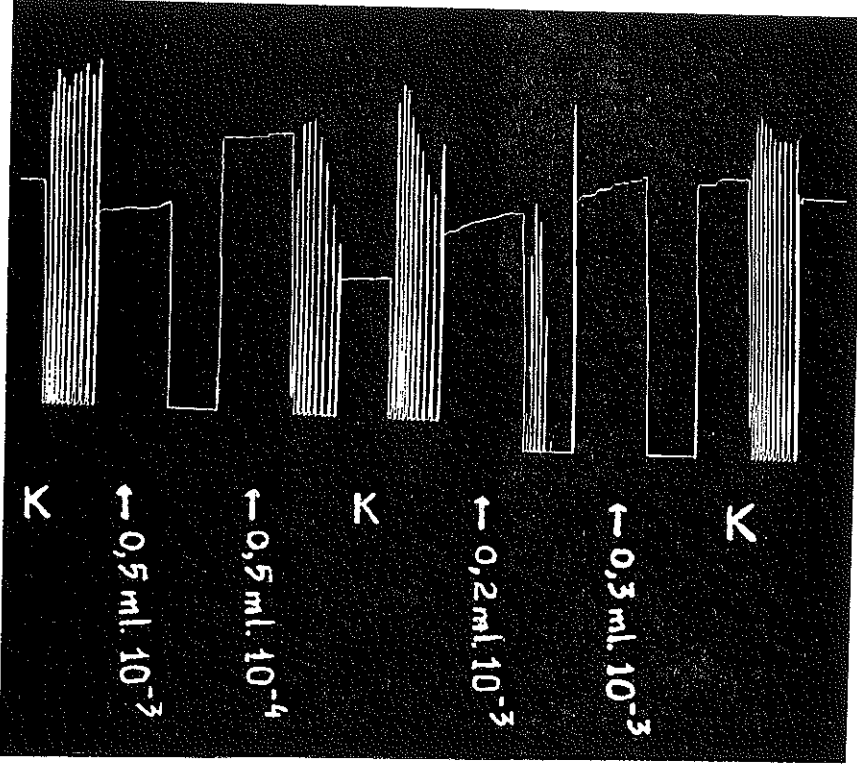
Şekil 1. Peristaltik aktivitenin lidokain tarafından blokajı.

K : Lidokainin etkisi altında olmayan ileumda kontrol maksadıyla uyandırılan peristaltik hareketler. Oklar, değişen konsantrasyonlarda lidokain solüsyonunun banyoya ilâve edilmesini belirtmekte olup, her defasında lidokain etki ettirildikten 30 saniye sonra peristaltik refleks uyarılmıştır. Böylece peristaltik hareketleri tamamen bloke eden lidokain konsantrasyonu tayin edilmiştir.

Bu değerlerden anlaşılacağı üzere, peristaltik refleksin inhibisyonu bakımından en aktif olarak  $2 \times 10^{-6}$  konsantrasyonla tetrakain tesbit edilmiştir. Bunu  $6 \times 10^{-6}$  konsantrasyonla prokain takip etmekte, en az aktif lokal anesteziğin ise  $2 \times 10^{-5}$  konsantrasyonla lidokain olduğu görülmektedir.

Tetraetilamonyum bromürün ise peristaltik hareketleri  $6 \times 10^{-5}$  konsantrasyonda bloke ettiği müşahade edilmiştir (Şekil 4). Lokal anestetikler için tesbit edilen minimum efektif dozlar, tetraetilamonyumun

minimum efektif dozu ile mukayese edildiğinde, tetrakainin tetraetil-amonyumdan 30 defa, prokainin 10 defa, lidokainin ise 3 defa daha aktif oldukları anlaşılmaktadır.



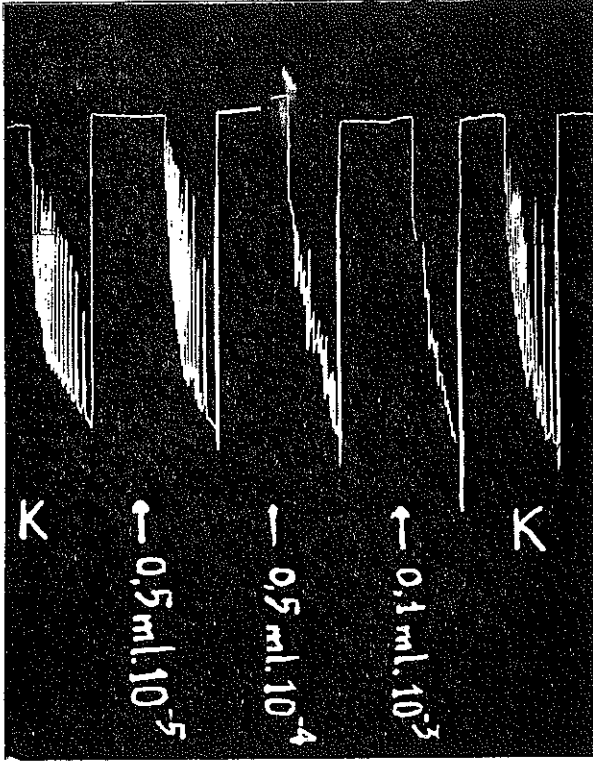
Şekil 2. Peristaltik aktivitenin prokain tarafından blokajı.

K : Prokainin etkisi altında olmayan ileumda kontrol maksadıyla uyandırılan peristaltik hareketler.

Oklar, değişen konsantrasyonlarda prokain solüsyonunun banyoya ilâve edilmesini belirtmekte olup, her defasında prokain etki ettirildikten 30 saniye sonra peristaltik refleks uyarılmıştır. Böylece peristaltik hareketleri tamamen bloke eden prokain konsantrasyonu tayin edilmiştir.

Diğer taraftan uyarılmış peristaltik hareketler üzerine lokal anestetik etki ettirmekle de peristaltik aktivitenin süratle blokaja uğradığı görülmüştür; yani lokal anestetik maddenin peristaltik hareketlerin uyarılmasından evvel veya sonra etki ettirilmiş olması, elde edilen sonuçta kalitatif bir değişikliğe sebep olmamıştır. Hatta minimal efektif doz bakımından da, bariz ve önemli kantitatif bir farklılık ortaya konamamıştır. Şekil 5 de bu husus aşikâr olarak görülmektedir.

Yukarda belirtilen tecrübe bulgularına ilâve olarak, müşahede ettiğimiz diğer bir nokta da şudur: Lokal anestezik maddenin etkisi altında kalan ileumun Tyrode solüsyonu ile yıkanmasını takiben geçen

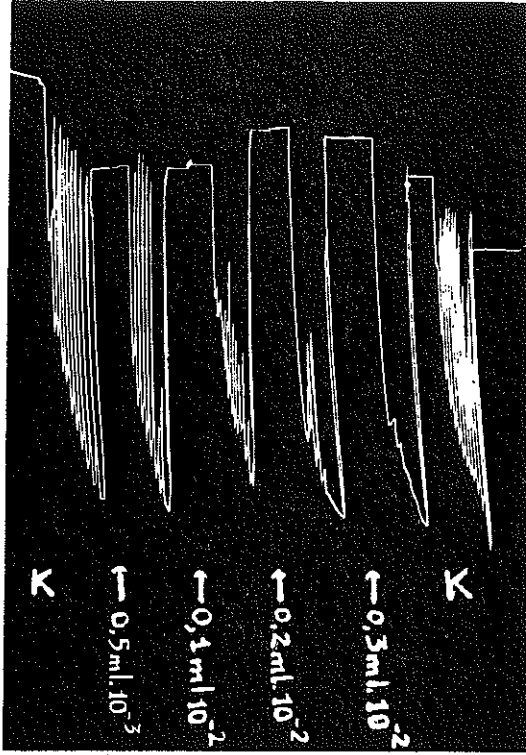


Şekil 3. Peristaltik aktivitenin tetrakain tarafından blokajı.

K : Tetrakainin etkisi altında olmayan ileumda kontrol maksadıyla uyandırılan peristaltik hareketler.

Oklar, değişen konsantrasyonlarda tetrakain solüsyonunun banyoya ilâve edilmesini belirtmekte olup, her defasında tetrakain etki ettirildikten 30 saniye sonra peristaltik refleks uyarılmıştır. Böylece peristaltik hareketleri tamamen bloke eden tetrakain konsantrasyonu tayin edilmiştir.

60 saniye sonunda barsak içi basıncını arttırmakla, amplitüd ve frekans bakımından tecrübe başlangıcında yapılan kontrollere uyan traseler elde edilmiştir. Öyleyse lokal anestezik maddenin etkisi 60 saniye içinde tamamen zail olmuştur.



Şekil 4. Peristaltik aktivitenin tetraetilamonyum tarafından blokajı.

K : Tetraetilamonyumun etkisi altında olmayan ileumda kontrol maksadıyla uyandırılan peristaltik hareketler.

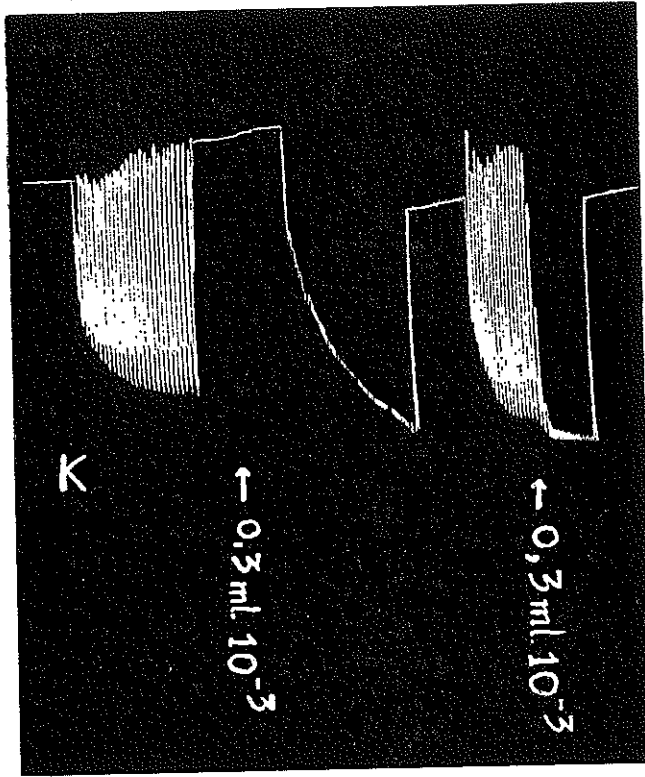
Oklar, değişen konsantrasyonlarda tetraetilamonyum solüsyonunun banyoya ilâve edilmesini belirtmekte olup, her defasında tetraetilamonyum etki ettirildikten 30 saniye sonra peristaltik refleks uyarılmıştır. Böylece peristaltik hareketleri tamamen bloke eden tetraetilamonyum konsantrasyonu tayin edilmiştir.

#### T A R T İ Ş M A

Tecrübelerde uyguladığımız metod ile elde ettiğimiz neticeyi kısaca ifade edecek olursak, izole kobay ileumu preparasyonunda barsak içi basıncını arttırmak suretiyle refleks olarak uyandırılan peristaltik hareketler lokal anestetiklerin etkisi altında inhibisyona uğramıştır.

Zakusov ve Ul'ianova (1) yaptıkları araştırmalarda, bir barsak bölgesinin gerilmesinin diğer bir barsak bölgesinin gevşemesine sebep olduğunu tesbit ettiler. Ayrıca bu visero-viseral refleksin, santral sinir sisteminin veya pregangliyonik sinirlerin tahribinden sonra da sebat

ettğini, buna mukabil gangliyonektomi veya gangliyon bloke edici amillerin etkisi ile ortadan kaldırılabildiğini gördüler. Mahiyetleri itibariyle peristaltik hareketler de benzer bir durum arzettiklerine göre, fonksiyonel bakımdan peristaltik hareketlerin husulünde senkron olarak faaliyet gösteren eksitator ve inhibitör nöronların mevcudiyetini kabul etmek gerekir (12,13). Aynı zamanda peristaltik aktivite için de santral sinir sisteminin mevcudiyetinin şart olmadığı ve heksametonyum gibi gangliyon bloke edici amillerle peristaltik hareketlerin ortadan kaldırılabildiği bilinmektedir (8).



Şekil 5. Peristaltik hareketler uyarılmadan evvel veya uyarıldıktan sonra etki ettirilen prokainin, her iki usulde de aynı tarzda peristaltik hareketleri bloke etmesi.

Bu müşahedeler sensitif sinirlerin, otonom sinir sisteminin periferik gangliyon hücreleri ile fonksiyonel bağlantı tesis ettiğini ortaya çıkarmaktadır. Diğer taraftan, duyu organlarını ve sinir uçlarını tembih etmek yeteneğine sahip olan asetilkolinin bu tesirlerini ortadan kal-

dirabilen heksametyum, sinir dokusunun fizyolojik stimülüse karşı verdiği cevabı bloke edemez (14,15). Bu müşahedeler peristaltik refleksde heksametyumun tesir noktasının afferent yollar üzerinde olmayıp, gangliyon hücrelerinde bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Bizim tecrübelerimizde de peristaltik hareketler refleks olarak husule getirildiğine göre, lokal anesteziğin intihibitör etki noktasının refleks kavsi üzerinde bir mevki olması gerekir. Lokal anesteziğin, sinir liflerinde fiziksel veya kimyasal tembihlerin tevlid ettiği depolarizasyonu önleyici, yani hücre membranını stabilize edici etkileri nazarı itibara alındığında, peristaltik refleksini inhiye edici tesirlerini de, ya refleks kavsinin sansitif elemanları, yani mukoza epitel hücrelerinin kaidesinde yer alan sansitif sinir uçları ile Meissner pleksüsünün sansitif gangliyon hücreleri üzerinde veya lonjitudinal ve sirküler düz adale lifleri arasında yer alan Auerbach pleksüsünün nöronları üzerinde icra etmeleri gerekir.

Diğer taraftan tembih intikali ile ilgili elektrofizyolojik olayların tetkiki esnasında, sinirin tembih edilmesine cevap olarak sinaptik mevkide «exitatory junction potential» (EJP) tâbir edilen elektriki potansiyel değişikliklerinin husule geldiği ve prokainin EJP'yi karakteristik şekilde süratle bloke ettiği tesbit edilmiştir (16). Keza kedilerde, kolineraz inhibitörlerinden diisopropilfluorofosfat etki ettirilmiş servikal gangliyonlarda postgangliyonik elektrikli deşarjların husule geldiği ve bu deşarjların prokaine çok hassas olup, süratle blokaja uğradığı müşahede edilmiştir (17,18). Bizim tecrübelerimizde de seroza sahı istikametinden ileuma etki ettirilen lokal anesteziğin peristaltik refleksini 30 saniye gibi çok kısa bir süre içinde bloke etmesini ve aynı zamanda husule gelen blokajın 60 saniye gibi kısa müddet içinde ortadan kalkmasını değerlendirmek gerekir kanısındayız. Zira periferik sinir uçları veya sinir aksonu üzerine etki eden lokal anesteziğin tesiri, anesteziğin maddenin sinir lifi ile teması kesildikten sonra da bir süre devam etmektedir. Öyleyse lokal anesteziğin etkisi sinir aksonları dışında bir mevki üzerinde olmalıdır. Ayrıca, Auerbach pleksüsünde inhibitör nöronların da mevcudiyeti ve bu nöron sinapslarında kaydedilen elektriki potansiyel değişikliklerinin de (inhibitory junction potential) prokain tarafından bloke edildiği tesbit edilmiştir (14). Bu duruma göre peristaltik refleksin inhibisyonunda lokal anesteziğin tesir mevkisinin barsak cidarındaki otonom gangliyon hücreleri olması ve bahis konusu amillerin sinaptik membranı stabilize etmek suretiyle sinaptik intikali bloke etmesi imkân dahilindedir. Ayrıca lokal anesteziğin bu etkilerinin, aynen sinir liflerinde olduğu gibi,



tembihin sebep olduğu depolarizasyonda rol oynayan sodyum taşıyıcı sistemin, yani  $Ca +$  protein kompleksinin stabilizasyonu şeklinde tezahür ettiği düşünülebilir.

### Ö Z E T

Çalışmada Trendelenburg'un metodundan istifade edilerek izole kobay ileumunun peristaltik hareketleri kaydettilirdi ve bu hareketler üzerine lokal anesteziklerden prokain, lidokain ve tetrakain ile gangliyon bloke edici maddelerden tetraetilamonyumun etkileri tetkik edildi.

Gangliyon bloke edici amiller gibi, lokal anesteziklerin de peristaltik refleksi kısa bir süre içinde inhiye ettikleri ve bu inhibitör etkinin ileumu Tyrode solüsyonu ile yıkamakla yine kısa bir müddet zarfında zail olduğu tesbit edildi.

Tetkik edilen lokal anesteziklerin peristaltik hareketleri bloke eden minimum efektif dozları tayin edilerek, tetraetilamonyuma kıyasla lidokainin 3, prokainin 10 ve tetrakainin 30 defa daha aktif oldukları görüldü.

Literatür bulgularına da dayanarak, lokal anesteziklerin tesir noktasının otonom gangliyon hücreleri olduğu ve sinaptik mambranı stabilize etmek suretiyle bahis konusu etkilerini husule getirdikleri kanaatine varıldı.

### S U M M A R Y

In this investigation, the effect of local anesthetics as procaine, lidocaine and tetracaine and that of ganglionic blocking agent as tetraethylammonium on the peristaltic reflex of the isolated guinea-pig ileum was studied using Trendelenburg's method.

Local anesthetics blocked the peristaltic reflex as does the ganglionic blocking agent, with a rapid onset and recovery of the action.

Minimum effectice dose which blocked the peristaltic reflex was estimated for each agent tested. Tetracaine was found 30 times more potent than tetraethylammonium, whereas procaine and lidocaine were respectively 10 and 3 times more potent.

It is concluded that the local anesthetics acted on the autonomic ganglia by stabilizing the synaptic membrane.

## L İ T E R A T Ü R

1. Ruch, T.C., Patton, H. D., Woodbury, J. W. ve Towe, A. L., *Neurophysiology*, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London (1961).
2. Shanes, A. M., *Pharmacol. Rev.*, **10**, 59 (1958).
3. Taylor, R. E., *Amer. J. Physiol.*, **196**, 1071 (1959).
4. Sinha, Y. K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 620 (1953).
5. Varagic, V. ve Kazic, T., *Arch. int. Pharmacodyn.*, **165**, 181 (1967).
6. Beleslin, D. B., Bogdanovic, S. B. ve Rakic, M. M., *Ach. int. Pharmacodyn.*, **164**, 345 (1966).
7. Paton, W. D. M., *Brit. J. Pharmacol.*, **12**, 119 (1957).
8. Schaumann, W., *Brit. J. Pharmacol.*, **12**, 115 (1957).
9. Trendelenburg, P., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **81**, 55 (1917).
10. Stephenson, R. P., *J. Physiol. (London)*, **107**, 162 (1948).
11. Zakusov, V. V. ve Ul'ianova, O. V., *Pharmacol Toxicol.*, **21**, 105 (1958).
12. Ambache, N., *Brit. J. Pharmacol.*, **6**, 51 (1951).
13. Burnstock, G., Campbell, G. ve Rand, M. w., *J. Physiol. (London)*, **182**, 504 (1966).
14. Douglas, W. W. ve Ritchie, J. M., *Federation Proc.* **18**, 385 (1959).
15. Gray, J. A. B. ve Diamond, J., *Brit. Med. Bull.*, **13**, 185 (1957).
16. Burnstock, G. ve Holman, M. E., *Brit. J. Pharmacol.*, **23**, 600 (1964).
17. Bainbridge, J. G. ve Brown, D. M., *Brit. w. Pharmacol.*, **15**, 147 (1960).
18. Volle, R. L., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **135**, 45 (1962).
19. Bülbring, E. ve Kuriyama, H., *J. Physiol. (London)*, **166**, 59 (1963).
20. Skou, J. C., *J. Pharm. Pharmacol.* **13**, 204 (1961).

---

(Redaksiyona verildiği tarih : 21 Aralık 1970)