

FARELERDE AKTİVİTENİN RESERPİN TARAFINDAN AZALTILMASI VE BU TESİRİN İSOCARBOXAZİDE TARAFINDAN ÖNLENİP TERS ÇEVİRİLMESİ

İsmet Dökmeci*

Sami Öztürk**

Özet: Diğer memelilerde olduğu gibi reserpin farelerde de uzun süre aktivite üzerinde depriman tesire sahiptir. Bir MAO inhibitörü olan isocarboxazide reserpinden önce verildiğinde reserpinin tesirini ters çevirmektedir. Halbuki aynı MAO inhibitörü reserpinden sonra verildiğinde reserpinin tranquilizan tesirini değiştirmemektedir.

Resumé: comme chez tous les mammifères, la réserpine se montre chez les souris un agent déprimant l'activité générale à longue durée d'action. L'isocarboxazide, inhibiteur des monoaminooxydases, lorsqu'il administre avant de la réserpine, inverse l'effet tranquillisant de celle-ci. Cependant, si l'inhibiteur de MAO est injecté après la réserpine, l'effet tranquillisant de cette dernière ne modifie plus.

Diğer memelilerde olduğu gibi beyaz farelerde de Reserpin (Serpasil R) aktiviteyi önemli derecede azaltmaktadır. Bu fenomen 1952 yılında Schlittler ve Bein'in^{6,7} ilk defa reserpinini izole ettiğinden beri birçok yazar tarafından gösterilmiştir.

Reserpinin motör aktiviteyi azaltıcı tesiri çeşitli hayvanlarda farklı metodlarla izah edilmiştir. Deliège² Carotius auratus türü kırmızı balıklarda reserpin ve iproniazid'in motör aktiviteyi etkilemelerini etüd etmiştir. Silvestrini ve Maffi⁸ reserpinle birlikte diğer bazı tranquilizan substansların mono ve polisınaptik refleksler üzerine olan tesirlerini incelemişlerdir. Reserpinin narkotik analjeziklerle birlikte aktivite üzerine olan tesirleri Schneider⁷ ve Medakovic ve Banic³ tarafından fare ve sıçanlarda etüd edilmiştir. Reserpin ve MAO inhibitörlerinin kendi aralarında motör aktiviteyi ters yönde etkilemeleri ve tesir mekanizmaları şimdiye kadar az sayıda araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Bu çalışmamızda reserpin ve bir MAO inhibitörü olan

* Elazığ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Öğretim görevlisi

** Elazığ Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü asistanı

isocarboxazide (Marplan)'in farelerde motör aktivite üzerine olan etkilerini göstermek istedik, bu gayeyle aşağıda bildirilen deneysel çalışmalarını yaptık.

Materyal ve Metod

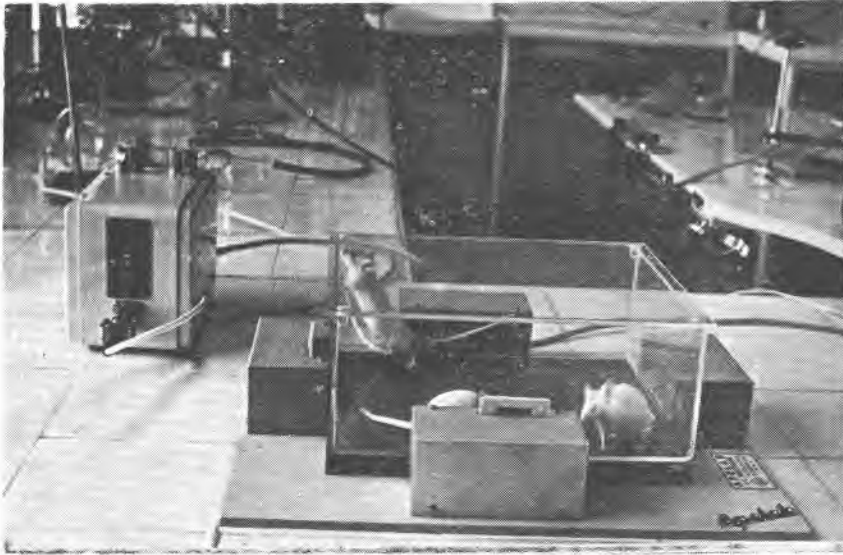
Deneylerimizde cinsiyet farkı gözetilmeksizin ergin 35-40 gr. ağırlığındaki İsviçre cinsi fareler kullanılmıştır. Deneyler 8 grup fare üzerinden yapılmıştır. Her grupta 5 fare kullanılmıştır.

Reserpin (Serpasil) ve Isocarboxazide (Marplan) enjeksiyonları intraperitoneal yapılmıştır. Bir defa deneye sokulan fareler, muhtemel olarak ilaçların vücutta birikebileceği göz önüne alınarak ikinci bir enjeksiyon için en az 5 gün bekletilmişlerdir.

Farelerin aktiviteleri fotoelektrik sistemiyle çalışan ve aktiviteyi otomatik olarak kaydeden bir aktimetre "APELAB" de ölçüldü.

Deneylerimizi üç gruba ayırdık, birinci kısımda farklı dozlarda sadece reserpin vererek aktiviteyi kontrol altına aldık.

İkinci kısımda önce hayvan başına 1 mg. isocarboxazide enjekte ederek 30 dakika bekledikten sonra farklı dozlarda reserpin vererek aktiviteyi kaydettirdik.



Şekil 1

Yukarıda resimde görülen Aktimetre "APELAB" fotoelektrik sistemiyle farelerin aktivitelerini otomatik olarak kaydedmektedir

Üçüncü kısımda hayvan başına önce 100 µg reserpin enjeksiyonundan sonra Isocarboxazide 0,5 mg., 1 mg., ve 2 mg. dozlarında verilerek aktivite yazdırıldı.

Ayrıca her deneyden sonra gruptan gelişmiş seçilen bir farenin EKG'si alındı.

Sonuçlar

Aşağıda belirtilen sıraya göre uygulanmış olan deneylerden başlıca şu sonuçlar elde edilmiştir.

1- Reserpinin farenin motor aktivitesi üzerine etkisi:

Deneylerimizin bu kısmında 5 grup fare kullandık ve her gruba aşağıdaki tabloda gösterilen dozlarda reserpin enjekte ettik.

Bir kg. canlı ağırlık için verilen doz (mg)	Bir grup farenin ortalama aktivitesi	Standart sapma	Standart sapma hatası	İki deney arasındaki t değeri
NORMAL	475	± 230	± 25	
0.025	207	± 70	± 23	t 7,8 % 99,7 güvenle fark vardır
0.050	96	± 27	± 12	
0.125	139	± 43	± 20	t 2 % 95 güvenle fark vardır
0.625	64	± 18	± 8	
1.300	55	± 22	± 10	t 0,7 iki deney arasında fark yoktur
2.600	29	± 11	± 5	
3.000	15	± 7	± 3	t 2,2 % 95 güvenle fark vardır
4.500	5	± 3	± 1	
6.000	1	± 0.3	± 0.1	t 9 % 99,7 güvenle fark vardır
9.000	—	—	—	—

Grafik ve tabloda görüldüğü gibi, 0,050 mg/kg ve 1,3 mg/kg arasındaki dozlar verildikten sonra motor aktivite ortalamaları düşüş ve yükselme göstermektedir, bunun ani kateşolamin boşalması ile ilgili olduğu tahmin edilmektedir.

3 mg/kg, 4,5 mg/kg ve 6 mg/kg dozlarda farelerde diare görüldü 6mg/kg ve daha yukarı dozlarda ayaklarda felç ve solunumda düzensizlik (Cheyne Stoke tenneffüsü) müşahade edildi.

9 mg/kg dozunda farelerde hiçbir aktivite görülmedi, diare ve ekstremitelerdeki paralizi müteakip 6-10 saat içinde ölüm meydana geldi.

EKG de terapötik dozda QRS kompleksinde ve RS-T segmentinde modifikasyonlar görüldü. Toksik dozda ventriküler fibrillasyon husule geldi (Şekil 2).

II- Isocarboxazide enjeksiyonundan sonra reserpinin etkisi:

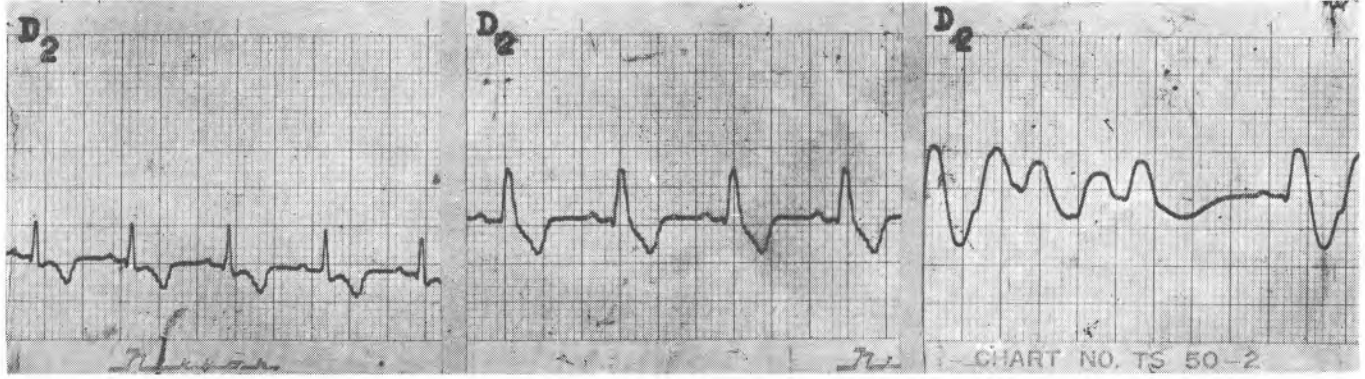
Yukarıda tabloda görülen reserpinin her dozundan 30 dakika önce 1 mg isocarboxazide (Marplan) enjekte ederek aşağıda tabloda gösterilen neticeleri elde ettik.

Elde edilen neticelerden anlaşılacağı gibi marplan 1 mg/hayvan başına dozunda, reserpinin çeşitli dozlarda meydana getirdiği tranquilizan tesiri ters çevirmektedir. Reserpinin tek başına toksik olduğu dozlarda çok az veya hiç aktivite göstermezken marplan enjeksiyonundan sonra verilen aynı dozlarda farelerde oldukça yüksek aktivite görülmektedir. Fakat enjeksiyondan 24-48 saat geçtikten sonra 1 mg/kg dozunda, bir grupta iki diğer bir grupta bir fare ölmüştür. Diğer fareler uzun süren bir depressiyon safhasından sonra normale dönmüşlerdir.

III- Reserpinden sonra marplan'ın etkisi:

Deneylerimizin bu kısmında farelere, reserpinin toksik belirti göstermeden yüksek sedatif tesir gösteren bir dozunu verdikten sonra çeşitli dozlarda marplan vererek tesirini etüd ettik.

1 mg marplan verilmesinden sonra Kg canlı ağırlık için mg olarak reserpin dozu	Ortalama aktivite	Standart sapma	Standart sapma hatası	İki deney arasındaki t değeri
1 mg marplan (normal)	523	± 265	± 42	
0.025	512	± 69	± 16	t 0,5 % 99,7 güvenle fark yoktur
0.050	459	± 48	± 11	
0.125	446	± 44	± 9	t 0,9 iki deney arasında fark yoktur
0.625	796	± 79	± 23	
1.300	1185	± 91	± 49	t 4,5 % 99,7 güvenle fark vardır
2.600	1714	± 97	± 38	
3.000	1442	± 54	± 27	t 6 iki deney arasında fark vardır
4.500	896	± 45	± 13	
6.000	861	± 51	± 15	t 1,3 iki deney arasında fark yoktur
9.000	470	± 32	± 12	



Şekil 2

Normal Reserpin 0.125 mg/Kg Reserpin 4.5 mg/Kg

Şekil 2. Reserpinin normal, terapötik ve toksik fazlarda Elektrokardiogramda gösterdiği değişiklikler

Tablo I de görülebileceği gibi 0,125 mg/kg reserpin farenin aktivitesini % 87 oranında azaltmaktadır. Deneyden sonra hayvanlarda herhangi bir toksisite belirtisine rastlanılmamıştır. Reserpinin 0,125 mg/kg dozundan sonra sırayla marplanın 0,5 mg, 1 mg ve 2 mg total dozlarını farelere enjekte ederek aşağıda tabloda belirtilen neticeleri elde ettik.

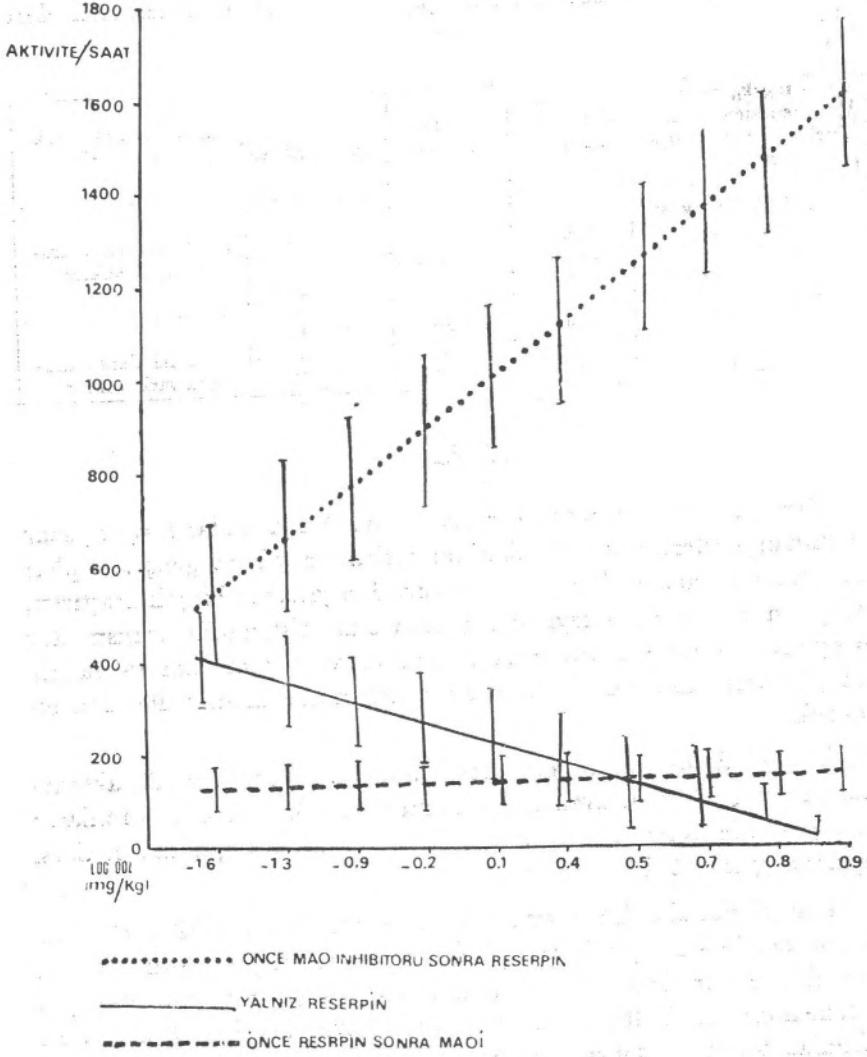
0,125 mg/kg reserpin verilmesinden sonra enjekte edilen marplan dozu	Ortalama aktivite	Standart sapma	Standart sapma hatası	İki deney arasındaki t değeri
Normal (0,125 mg/kg Reserpin)	126	± 37	± 18	t 2,4 iki deney arasında fark yoktur
0.5	141	± 42	± 27	
1.0	158	± 49	± 32	
2.0	147	± 54	± 35	t 1,4 iki deney arasında fark yoktur

Netice

Reserpinin motor aktiviteyi azaltması şimdiye kadar birçok yazar tarafından gösterilmiştir^{2,8} fakat bu tesirin meydana geliş sebepleri uzun yıllar münakaşa konusu olmuştur. Son yıllarda birçok araştırmacı, reserpinin motor aktiviteyi azaltmasını sinir sisteminde transmettör rol oynayan aminlerin oranında bir azalma ve gamma amino bütirik asid (GABA) miktarının santral sinir sisteminde artması ile izah etmektedir.

Tablo I de belirtildiği gibi reserpinin dozu arttıkça motor aktivite düzgün bir şekilde azalma göstermemektedir, bu durum nöronların depo granüllerinden kateşolaminlerin ani olarak boşalması neticesi meydana gelmektedir.

Deneylerimizin ikinci kısmında önce bir MAO inhibitörü olan isocarboxazide kullanarak reserpinin nöronların depo granüllerinden seretonin ve noradrenalin gibi aminleri açığa çıkartmasını etkileyip etkilemediğini etüd ettik. Pletscher⁵ bir kobaya önce MAO inhibitörü (İproniazide) daha sonra reserpin vererek seretonin'in açığa çıkma oranında bir düşme olduğunu göstermiştir. Bu durumun seretonin açığa çıkma katabolizmasının inhibe olmasından ileri geldiğini bildirmektedir. Pletscher'e göre reserpinden sonra iproniazide'in verilmesi seretonin anabolizmasının hızlanmasına sebep olmaktadır. Reserpinin meydana getirmiş olduğu tipik tranquilizan etki bu sebepten değişmemektedir.



Isocarboxazide'in meydana getirdiği antagonizma ancak 1-2 saat devam edebilmektedir. halbuki reserpin tek başına verildiğinde 6-7 saat tesirini göstermektedir. Bu da gösteriyorki reserpin fare organizmasından isocarboxazide'den daha geç elimine olmaktadır.

Paasonen ve Krayer⁴ kalp akciğer preparasyonu üzerindeki incelemeleriyle göstermişlerdir ki reserpin kardiovasküler sistemde bile kateşolamin konsantrasyonunda azalmaya sebep olmaktadır. Deneylerimiz esnasında aldığımız EKG de müşahade ettiğimiz bradikardi, kalp kasının kateşolaminden yoksunlaşması ve dolayısıyla simpatik aktivitenin azalması neticesi husule gelebilir.

Şekil 2 de görüldüğü gibi reserpinin terapötik dozunda RS-T segmenti modifikasyona uğramış, S izoelektrik hattı altına düşmüştür. QRS kompleksi terapötik fazda daha geniş ve çöküntülüdür. Bu durum reserpin'in terapötik dozda miyokarda meydana gelen depolarizasyonda bir yavaşlamaya sebep olduğunu göstermektedir. Ayrıca yine terapötik fazda oriküler Ta teşekkül etmektedir. Bu durum sinüsten gelen stimülüslerin ventriküle yayıldığı halde orikülde halâ sitimülüsün devam ettiğini gösterir.

Toksik faz 3 mg/kg ve daha yüksek dozlarda ventriküler fibrillasyon ve flutter husulü ile kendini belli etmektedir.

Literatür

1. **Bein, H. J.** *Zur pharmacologie des resepin, eines neuen alkaloid aus rauwolfia serpentina benth.* Experientia, 1953-9, 107-110.
2. **Deliege, M.** *Action de la reserpine et de l'iproniazide sur l'activite de Caratius auratus L.* C. R. Soc. Biol. 1968, No. 10, t. 162, p. 1865-1868.
3. **Medakovic, M. and Banic, B.** *The action of reserpine and α -methyl-m-tyrosine on the analgesic effect of morphine in rats and mice.* J. Pharm. Pharmacol. 1964, 16, 198.
4. **Paasonen, M. K. and Krayer, O.** *The release of norepinephrine from the mammalian heart by reserpine.* J. Pharmacol. Exper. Therap. 1958, 123: 153.
5. **Pletscher, A.** *Alterations of monoamine metabolism caused by drug acting on the central nervous system.* Congres internationales de psychiatrie Zurich 1957 Septembre.
6. **Schlittler, E. Mac Phillamy, H. G., Dorfman, L., Furlenmeier, A., Huebner, C.F., Lucas, R., Mueller, J.M., Sch-**

- wayzer, R. and Saint-Andre, A. F.** *Chemistry of rauwolfia alkaloids including reserpine.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 1954, 59, 1-7.
7. **Schneider, J. A.** *Reserpine antagonism of morphine analgesia in mice.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954.
8. **Silvestrini, B. and Maffi, G.** *Effects of chlorpromazine, promazine, diethazine, reserpine, hydrazine and morphine upon some mono and poly-synaptic motor reflexes.* J. Pharm. Pharmacol. 1960, 11, 224.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 26.6.1973 günü gelmiştir.