

## POLİMİKSİN B'NİN ÇİZGİLİ KASTAKI ASETİLKOLİN RESEPTÖRLERİ İLE ETKİLEŞİMİ \*

Alâeddin AKCASU

*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Kürsüsü,*

Yalçın TEKOL,

*Edirne Tıp Fakültesi, Farmakoloji Kürsüsü,  
Fatih - İstanbul.*

### Ö Z E T

Polimiksin B'nin oluşturduğu nöromusküler blokun tipini belirlemek için izole kurbağa rektus abdominis kasında asetilkolinle etkileşmesi kinetik bakımdan incelendi. Logaritma doz - cevap ve 1/etki - 1/cevap grafiklerinin tetkikinden polimiksin B'nin kurbağa çizgili kasında asetilkolin reseptörlerini nonkompetitif tarzda bloke ettiği sonucuna varıldı.

### G İ R İ Ő

Bazı antibiyotiklerin nöromusküler fonksiyonda depresyon yapma şeklindeki istenmeyen etkileri, bu antibiyotiklerle genel anestezide kullanılan çeşitli droglar arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkabildiği gibi özellikle myastenya gravisliler başta olmak üzere anestezi yapılmamış şahıslarda da görülebilmektedir <sup>11</sup>. Polipeptid grubundan bir antibiotik olan polimiksin B'nin elde edilmesinden bir yıl sonra farmakolojik etkileri hakkında yayınlanan araştırmada bu antibiyotiğin nöromusküler blok yapıcı etkisinin bulunduğu bildirilmiştir <sup>4</sup>. Polimiksin B'nin tedavide uygulanmasından sonra bu drogun sorumlu tutulduğu nöromusküler paralizi ile kendini gösteren klinik vak'alar <sup>8</sup> yanında deneysel çalışmalarda da <sup>1,7,9,10,13,14,15</sup> polimiksin B'nin nöromusküler blok yapıcı etkisi doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda polimiksin B'nin oluşturduğu nöromusküler blokun d - tüboküraninle sinerjik etkisi olması <sup>10,13,14</sup>; kuş kaslarında yumuşak paralizi yapması <sup>1</sup>; denerve fare di-

\* YALÇIN TEKOL'un farmakoloji dalında tıp bilimleri doktora tezinin bir kısmıdır.

yaframında asetilkolin kontraktürünü engellemesi<sup>9</sup> gibi kompetitif nöromusküler blokun bazı belirtileri yanında süksinilkolinle sinerjik etkisi olması<sup>10</sup>; neostigminin bloku şiddetlendirmesi<sup>13</sup> gibi depolarizan nöromusküler blokta bulunan bazı özelliklerin de bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca neostigminin uygulanan doza göre polimiksin B'nin oluşturduğu nöromusküler bloku ya yetersiz olarak antagonize ettiği ya da arttırdığı şeklindeki gözlemler de<sup>7,10,13</sup> bulunmaktadır.

Bu sonuçlardan polimiksin B'nin oluşturduğu nöromusküler blokun tipinin belirlenmemiş olduğu anlaşılmaktadır. Biz bu amaca varmak için değişik bir yöntem kullanmayı uygun gördük. Drog etkisinin oluşumunda asıl rolü drog - reseptör etkileşimlerinin oynadığı ve çizgili kasın kasılmasını asetilkolinin terminal plakta kendi özel reseptörleri ile birleşmesinin başlattığını göz önünde tutarak polimiksin B'nin asetilkolin reseptörleri üzerindeki etkisinin araştırılması gerektiği kanısına vardık.

## MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda her iki seksten yaklaşık olarak 20 gram ağırlığındaki rana pipienslerden hazırlanan izole rektus abdominis kas preparatı<sup>12</sup> kullandık. Kayıtlar frontal yazdırıcı levye ile isli kâğıt üzerinde yapıldı. Adale organ banyosuna asıldıktan sonra asetilkoline standart cevap vermesi için kurbağa ringer solüsyonuyla<sup>12</sup> ara sıra yıkanarak 1, 5 - 2 saat bekletilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda kullanılan droglar polimiksin B sülfat (1mg = 8000 ünite) d.tübokürarin klorür ve asetilkolin klorürdür.

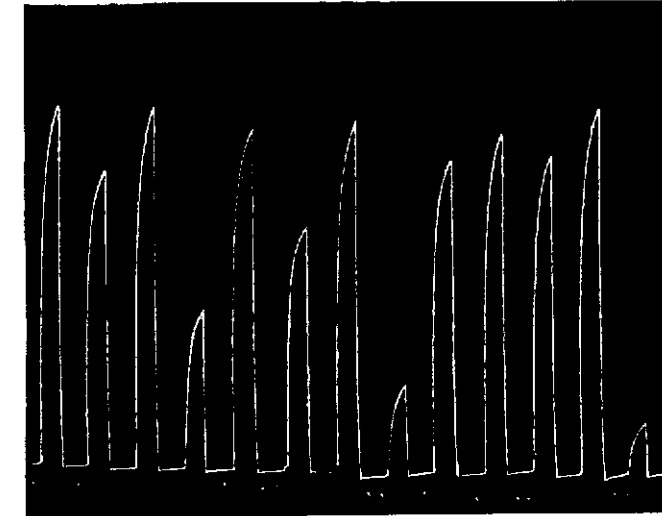
Polimiksin B'nin rektus abdominis kasında asetilkolin reseptörleri ile etkileşimini araştırmak için kullandığımız kas preparatında iki değişik tarzda çalışıldı. Birincisinde belirli bir dozda asetilkolinle standart kasılmalar kaydedildi. Asetilkolinin organ banyosuna ilâvesinden sonra geçen bir dakika içindeki kasılma miktarı esas alındı. Müteakip asetilkolin uygulamaları arasında 10 dakikalık aralık bırakıldı. Asetilkolinle kaydedilen bir standart traseden 5 dakika sonra etkisi araştırılacak drog verilip reseptörlerle etkileşimi için 5 dakika beklendikten sonra standart trase elde edilmesinde kullanılan asetilkolin dozu verilerek kontraksiyon amplitüdünde oluşan değişiklik gözlemlendi. Diğer tarzda ise asetilkoline standart cevaplar alınmaya başladıktan sonra çeşitli dozlarda asetilkolin uygulayarak elde edilen kasılmalar kaydedildi. Daha sonra etkisi araştırılacak drog ringer solüsyonuna ilâve edilerek dokuda yayılımının tamamlanması için bir süre beklendi. Bu süre

polimiksin B için 2 saat idi. Bundan sonra organ banyosuna çeşitli dozlarda asetilkolin katılarak oluşan etkiler saptandı. Preparata uygulanan asetilkolin dozları ve elde edilen cevaplardan logaritma doz - cevap ve 1/etki - 1/doz grafikleri hazırlandı.

## BULGULAR

1 — Uygulanan dozlarda (0,03 meg - 30 meg) polimiksin B'nin kurbağa rektus abdominis kasının kasıcı ya da gevşetici bir etkisi görülmedi.

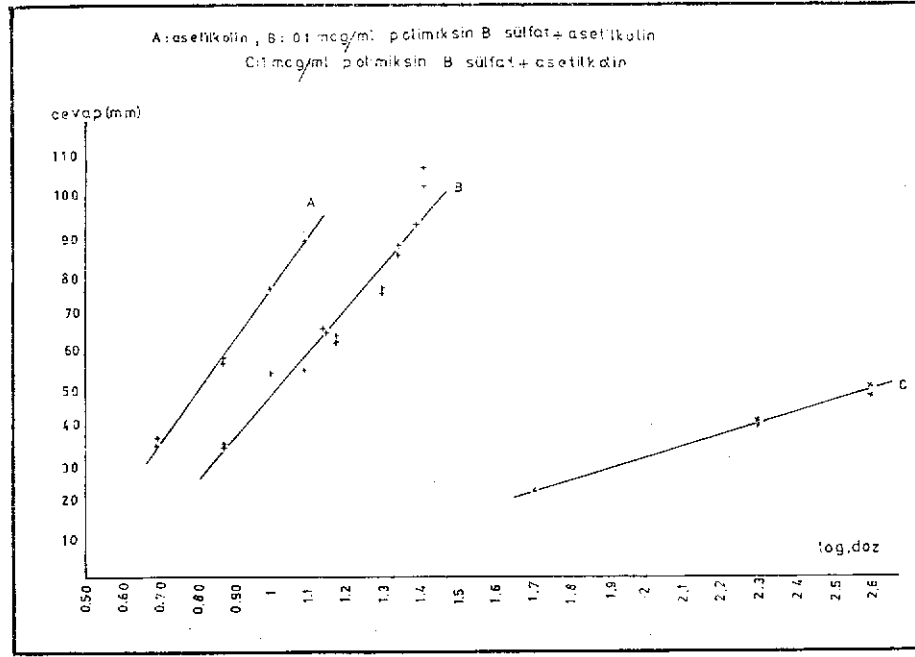
2 — Kullanılan kas preparatında polimiksin B'nin asetilkolinin oluşturduğu kontraksiyonu doza bağı olarak antagonize ettiği saptandı (Şekil : 1).



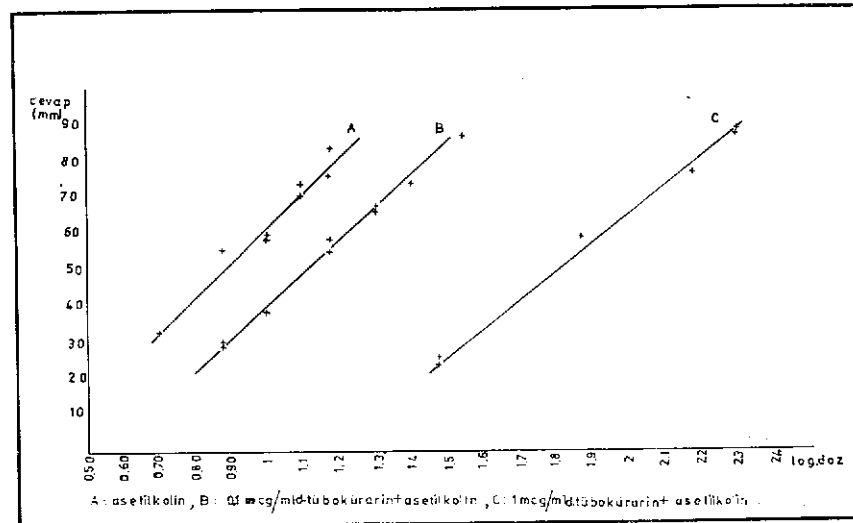
↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑  
A | A | A | A | A | A | A | A | A | A | A | A  
P | P | P | P | P | P | P | P | P | P | P | P  
1, 4, 2, 8, 0.6, 16  
A asetilkolin 20  
P polimiksin B sülfat

Şekil 1. Kurbağa rektus abdominis kasında polimiksin B'nin doza bağı olarak asetilkolinin etkisini antagonize etmesi.

3 — Asetilkolinin logaritma doz - cevap eğrilerinin lineer kısmı ortamda polimiksin B bulunması durumunda eğimi azalarak sağa kaymaktadır (Şekil : 2), d - tübokürarin bulunması durumunda ise doz - cevap eğrileri asetilkolinle elde edilen eğriye paralel olarak sağa kaymaktadır (Şekil - 3).

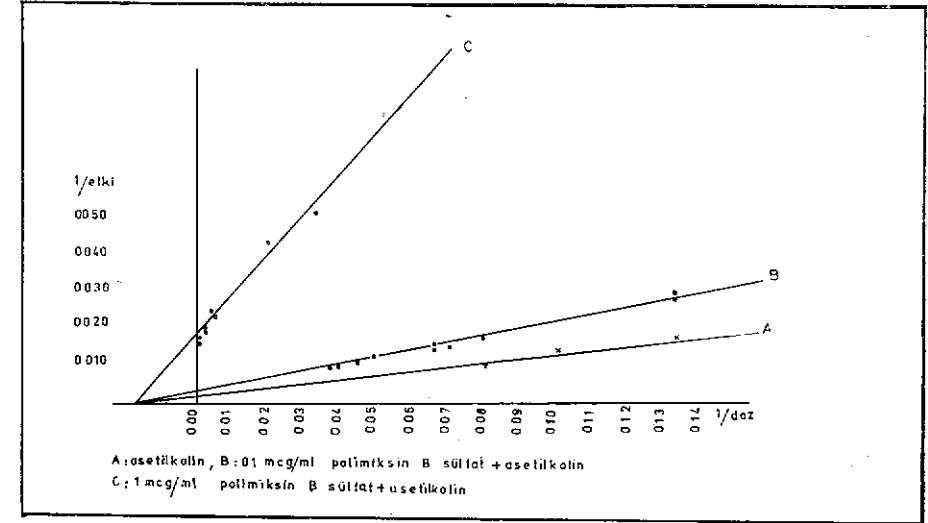


Şekil 2. Polimiksın B'nin artan dozlarının asetilkolinin logaritma doz-cevap eğrilerinin eğimini azaltarak sağa kaydırması.

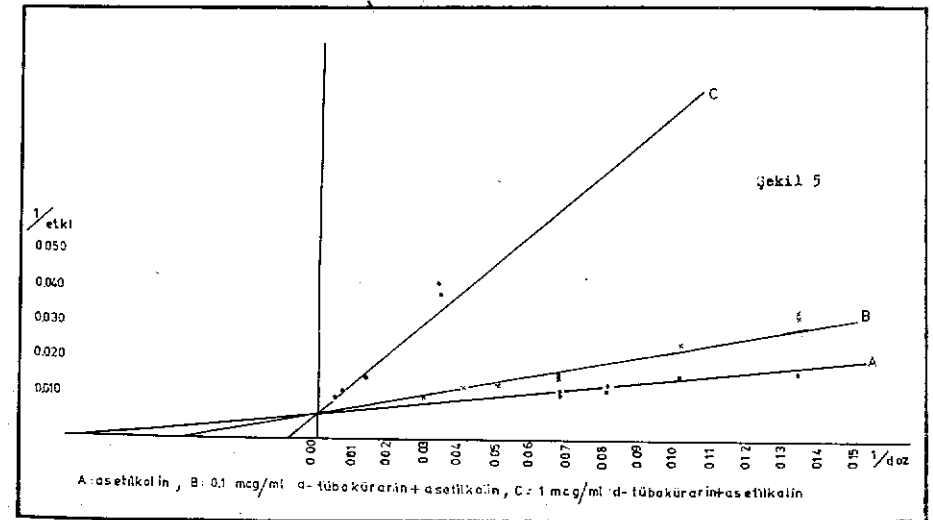


Şekil 3. d-tübokürarinin artan dozlarının asetilkolinin logaritma doz-cevap eğrilerini paralel olarak sağa kaydırması.

4 — Asetilkolinin 1/etki - 1/doz doğrularının ordinat eksenini kesim noktası polimiksın B bulunması durumunda polimiksın B dozunun artmasıyla daha büyümekte, apsis eksenini kesim noktası ise değişmemektedir (Şekil : 4).



Şekil 4. Polimiksın B'nin artan dozlarının asetilkolinin 1/etki-1/doz doğrularında yaptığı değişiklik.



Şekil 5. d-Tübokürarinin artan dozlarının asetilkolinin 1/etki-1/doz doğrularında yaptığı değişiklik.

Ortamda d - tübokürrarin bulunması durumunda asetilkolinin 1/etki - 1/doz doğrularının ordinat eksenini kesim noktası sabit kalmakta, Apsis kesenini kesim noktası ise başlangıç noktasına doğru yaklaşmaktadır (Şekil : 5).

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmalarımız için izole kurbağa rektus abdominis preparasyonunu seçmemizin nedenlerini şöyle sıralayabiliriz:

a) Bulunduğu ortama katılan asetilkoline kasılma ile cevap veren izole kurbağa abdominis preparatının bu özelliği ile araştıracağımız drogun muhtemel sinirsel etkilerini bertaraf ederek yalnızca asetilkolin reseptörlerine tesirinin incelenmesine olanak vermesi.

b) *In vivo* deneylerde drogun plazma proteinlerine bağlanması, eliminasyona maruz kalması, ortaya çıkan etkinin refleks mekanizmaları tarafından bozulması gibi nedenlerle drog - reseptör etkileşmesini kantitatif olarak incelemek amacıyla yapılan deneylerde *in vitro* çalışmaların tercih edilmesi <sup>6</sup>.

c) Polimiksin B'nin nöromüsküler blok yapıcı etkisinin kinetik bakımdan incelendiğini ve kurbağa kasları model alınarak araştırıldığını gösteren bilgiye literatürde rastlamamış olmamızdır.

Agoniste ait logaritma doz - cevap eğrilerinin eğiminin antagonist tarafından azaltılması antagonistin nonkompetitif tipte etkili olduğunun belirtisi olarak kabul edilmektedir <sup>3,6</sup>. Diğer taraftan ortamda antagonist bulunmasında agoniste ait 1/etki - 1/doz doğrularının ordinat eksenini değişik noktalarda, apsis eksenini ise aynı noktada kesmesi antagonizmin nonkompetitif tipte oluşunu belirler <sup>3,5</sup>. Kurbağa rektus abdominis kasında asetilkolini agonist, polimiksin B'yi antagonist olarak kullandığımızda aldığımız sonuçlar polimiksin B'nin asetilkolin reseptörleriyle non - kompetitif tarzda etkileştiğini göstermektedir.

Aynı tarzda hazırlanan düzende d - tübokürrarinle yapılan çalışma etki mekanizması bilinen bu drogda elde edilecek sonuçların polimiksin B ile aldığımız sonuçlarla karşılaştırılmasını amaçlamaktadır. Agoniste ait logaritma doz - cevap eğrilerinin eğiminin antagonist tarafından değiştirilmemesi <sup>3,6</sup> ve agonistin 1/etki - 1/doz doğrularının ordinat eksenini kesim noktasının ortamda antagonist bulunması durumunda sabit kalması buna karşılık apsis

eksenini kesim noktasının başlangıç noktasına doğru yaklaşması, antagonizmin kompetitif tarzda olduğunu gösterir <sup>3,5</sup>. Bundan dolayı d - tübokürrarinle aldığımız sonuçlar bu drogun kurbağa çizgili kasında asetilkolin reseptörleriyle kompetitif tarzda etkileştiğini göstermektedir.

### SUMMARY

#### INTERACTION OF POLYMYXIN B WITH ACETYLCHOLINE RECEPTORS ON THE FROG STRIATED MUSCLE

The aim of this work was to determine the type of neuromuscular block caused by polymyxin B on the isolated rectus abdominis muscle of the frog, by studying its kinetic effect on acetylcholine.

The evaluation of the logarithmic dose - response and 1/effect - 1/response curves showed that this block on the acetylcholine receptors of the striated muscle of the frog, was of the non - competitive type.

### KAYNAKLAR

- 1 — ADAMSON R.H., MARSHALL F.N., LONG J.P.: *Neuromuscular blocking of various polypeptide antibiotics*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **105** : 494-497, 1960.
- 2 — BEVAN J.A.: *Essentials of pharmacology*. İkinci baskı. Harper and Row Publishers. Hafers town, 1976.
- 3 — BOWMAN W.C., RAND M.S., WEST G.B.: *Textbook of Pharmacology*. Yedinci baskı. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1975.
- 4 — BROWNLEE D.R., BUSHBY M.R.: *Chemotherapy and pharmacology of aerosporin*. Lancet, **1** : 127, 1948.
- 5 — GOLSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S.M.: *Principles of drug action. The basis of pharmacology*. İkinci baskı. John Wiley and Sons. New York, 1974.
- 6 — KAYAALP O.: *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Cilt I, Garanti Basımevi, Ankara, 1978.
- 7 — LEE C., CHEN D., NAGEL E.L.: *Neuromuscular block by antibiotics: Polymyxin B Anest. Analg.* **56** (3) : 373-377, 1977.
- 8 — LINDESMITH L.A., BAINES R.D., BIGELOW D.B., PETTY T.L.: *Reverssibl respiratory paralysis associated with polymyxin therapy*. Annals Int. Med. **68** (2) : 318 - 327, 1968.
- 9 — LÜLLMANN H., REUTER H.: *Die curare-antigen Nebenwirkungen einiger Antibiotica*. Klin. Wochenschrift. **15** : 771-772, 1960.
- 10 — NAIMAN J.G., MARTIN J.D.: *Some aspects of neuromuscular blockade by polymyxin B*. J. Surg. Res. **7** (5) : 199-206, 1967.

32 TEKOL ve AKCASU - POLİMİKSİN B'NİN ÇİZGİLİ KASTAKİ ETKİLEŞİMİ

- 11 — PITTINGER C., ADAMSON R.: *Antibiotic blockade of neuromuscular function*. Annual. Rev. Pharmac. **12** : 169-184, 1972.
- 12 — Staff of the Department of Pharmacology University of Edinburgh : *Pharmacological experiments on isolated preparations*. İkinci baskı. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1974.
- 13 — TIMMERMAN J.C., LONG J.P., PITTINGER C.B.: *Neuromuscular blocking properties of various antibiotic agents*. Toxicol. App. Pharmac. **1** : 299-304, 1959.
- 14 — VAN NYHUIS L.S., MILLER D.R., FOGDAL R.P.: *The interaction between d-tubocurarine, pancuronium, polymyxin B, and neostigmin on neuromuscular function*. J. Pharm. Pharmac. **23** : Suppl. 227 S. 228, 1971.
- 15 — WRIGHT J.M., COLLIER B.: *The site of the neuromuscular block produced by polymyxin B and rolitetracycline*. Can J. Physiol. Pharmacol. **54** : 926-936, 1976.