

## LOPERAMİD VE DİFENOKSİLAT'IN SİNDİRİM KANALINA ETKİSİNDE KALSİYUM'UN ROLÜ

G. DÖKMECİ\*, A. ULUGÖL\*\*, H. KARADAĞ\*\*, R. KADAİFÇİ\*\*, İ. DÖKMECİ\*\*\*

### ÖZET

İntestinal motiliteyi değiştiren loperamid ve difenoksilat gibi gastrointestinal hastalıklarda kullanılan ilaçların etkilerinin kalsiyumlu diyetle beslenen ratlarda değişkenlik gösterdiği; buna karşın kalsiyum antagonisti içeren diyetle beslenen sıçanlarda loperamid ve difenoksilat'ın gastrointestinal motiliteyi yavaşlatıcı etkilerinin güçlendiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İntestinal motilite, Loperamid, Difenoksilat, Kalsiyum ,Kalsiyum antagonistleri.

### SUMMARY

It has been suggested that loperamide and diphenoxylate like drugs, which are being used in the treatment of gastrointestinal diseases alter the intestinal motility. These effects are variable in rats fed with high calcium diet. On the contrary, in rats fed with a calcium antagonist added diet, there is an increase in this reducing effects of loperamide and diphenoxylate.

**Key words:** Intestinal motility, loperamide, diphenoxylate, calcium, calcium antagonists.

### GİRİŞ

İntestinal düz kas hücrelerindeki membraner depolarizasyonun elektrik fenomenlerinde hücre içine yönelik önemli ölçüde kalsiyum girişi olmaktadır. İntrasitoplazmik bir protein olan kalmodulin eksitasyon-kontraksiyon fenomeninde önemli bir rol oynamaktadır. İntestinal düz kasların spontan kontraksiyonunun mekanizması, intraselüler kalsiyumun artışına bağlı olarak intraselüler aktin ve miyozin filamentleri arasında bir bağlantı sağlayarak kontraksiyonun fizik gücünü oluşturmaktadır (1).

Difenoksilat ve loperamid gibi fenilpiperidin tipi sentetik opiyat türevlerinin santral narkotik analjezik etkiden yoksun olduğu, buna karşın periferik opiyat reseptörlerine afinite ve sindirim kanalına da selektivite

\* T.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üyesi. Doç. Dr. EDİRNE

\*\* T.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D. Araştırma Görevlisi, Dr. EDİRNE

\*\*\* T.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D. Öğretim Üyesi. Prof. Dr. EDİRNE

gösterdiği bilinmektedir. Bu moleküllerin etki mekanizmaları tam olarak aydınlanmış değildir. Sirküler ve longitudinal kaslar üzerine olan etkilerinde kalsiyum iyonlarının etkisinin olduğu sanılmaktadır. Difenoksilat ve loperamid moleküllerinin intraselüler kalmodulin'e bağlanarak kalsiyum bağımlı enzimlerin bir kısmının aktivitesini azalttığı ve bu etkinin naloksan tarafından bloke edilemediği belirtilmektedir (1).

Bu çalışmada normal, kalsiyum ve kalsiyum antagonisti içeren diyetle beslenen sıçanlarda loperamid ve difenoksilat'ın intestinal motilite üzerine olan etkileri araştırıldı.

## ARAÇ VE YÖNTEM

Deneylerimizde her grupta 6 hayvan olacak şekilde iki cinsten 280 ± 20 gr ağırlığında toplam 54 sıçan (Wistar) kullanıldı. Sıçanlarda ince barsak transiti ölçümü Macht ve Barba-Gose (2) tekniğine göre gerçekleştirildi. Bir gün önceden aç bırakılmış hayvanlara tıbbi kömür süspansiyonundan (tıbbi kömür 10 gr, arap zamkı 2,5 gr, dist. su 100 ml) içirildikten (2 ml / sıçan) 20 dak. sonra, hayvan öldürülerek ince barsaklar, pilordan çekuma kadar disseke edilerek, ince barsakların toplam boyu (L) ve tıbbi kömürün almış olduğu mesafe (I) ölçülmektedir. Buna göre her sıçan için tıbbi kömürün ilerleme yüzdesi;  $\frac{100I}{L}$  denklemine göre hesap edilmektedir. Örneğin:

Toplam uzunluk (L) ..... 105 cm

Tıbbi kömürün geçtiği mesafe (I) 80 cm olduğu varsayılırsa;

İlerleme yüzdesi  $\frac{100 \times 80}{105} = \% 76,2$ 'dir.

Difenoksilat ve loperamid verilen gruplarda bu ilaçlar tıbbi kömür uygulanmasından 30 dakika önce verilerek yukarıdaki işlem tekrarlandı. Deneylerimizde kullandığımız loperamid (0,1 mg / ml) ve difenoksilat (0,15 mg / ml) oral yolla her sıçana 2 ml verildi.

İnce barsak lümeninde kalsiyum düzeyinin artışını sağlayabilmek için 4 gün boyunca süspansiyon şekline getirilmiş tebeşir tozları ile karıştırılmış yemler ve 1 mg / ml konsantrasyonunda kalsiyum glukolaktat içeren içme suyu şeklindeki diyet uygulandı.

Kalsiyum antagonisti (verapamil) de 40 mg / L konsantrasyonunda içme suyu içinde deneyden önceki 4 gün boyunca verildi. İstatistiksel analiz "student t" testi ile yapıldı.

**BULGULAR**

Deneylerimizde kullandığımız loperamid ve difenoksilat'ın normal kalsiyum ve kalsiyum antagonisti diyetlerle beslenen sıçan gruplarındaki etkileri kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak Tablo I ve şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1- Normal diyet verilen grupta, kalsiyum ve kalsiyum antagonisti verilen gruplarda loperamid ve difenoksilat'ın barsak transitini üzerine olan etkileri arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

2- Loperamid ve difenoksilat'ın normal (N) diyet ve kalsiyum antagonistli (Ca. ant) diyet alan gruplarda barsak transitini azaltması, kontrol gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermektedir.

Loperamid-kontrol<sub>N</sub> :  $p < 0,05$

Loperamid<sub>Ca. ant.</sub>-kontrol<sub>Ca. ant.</sub> :  $p < 0,02$

Difenoksilat<sub>Ca. ant.</sub>-kontrol<sub>Ca. ant.</sub> :  $p < 0,02$

Difenoksilat<sub>N</sub>-kontrol<sub>N</sub> :  $p < 0,01$

3- Kalsiyumlu diyetle beslenen grupta, loperamid ve difenoksilat'ın neden olduğu transitini azaltma değeri ile kontrol grupta elde edilen değerler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

4- Kontrol grubunda, normal diyet, kalsiyum ve kalsiyum antagonisti içeren diyetle beslenen gruplarda elde edilen değerler arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Loperamid verilen grupta; Normal diyet ve kalsiyumlu diyet grupları (Ca) arasında transit geçiş üzerine loperamid'in etkisi yönünden anlamlı bir farklılık gözlenmezken, bu gruplarda elde edilen değerle kalsiyum antagonisti verilen grupta elde edilen değerler arasında anlamlı farklılık gözlenmektedir.

Loperamid<sub>N</sub>-loperamid<sub>Ca. ant.</sub> :  $p < 0,50$

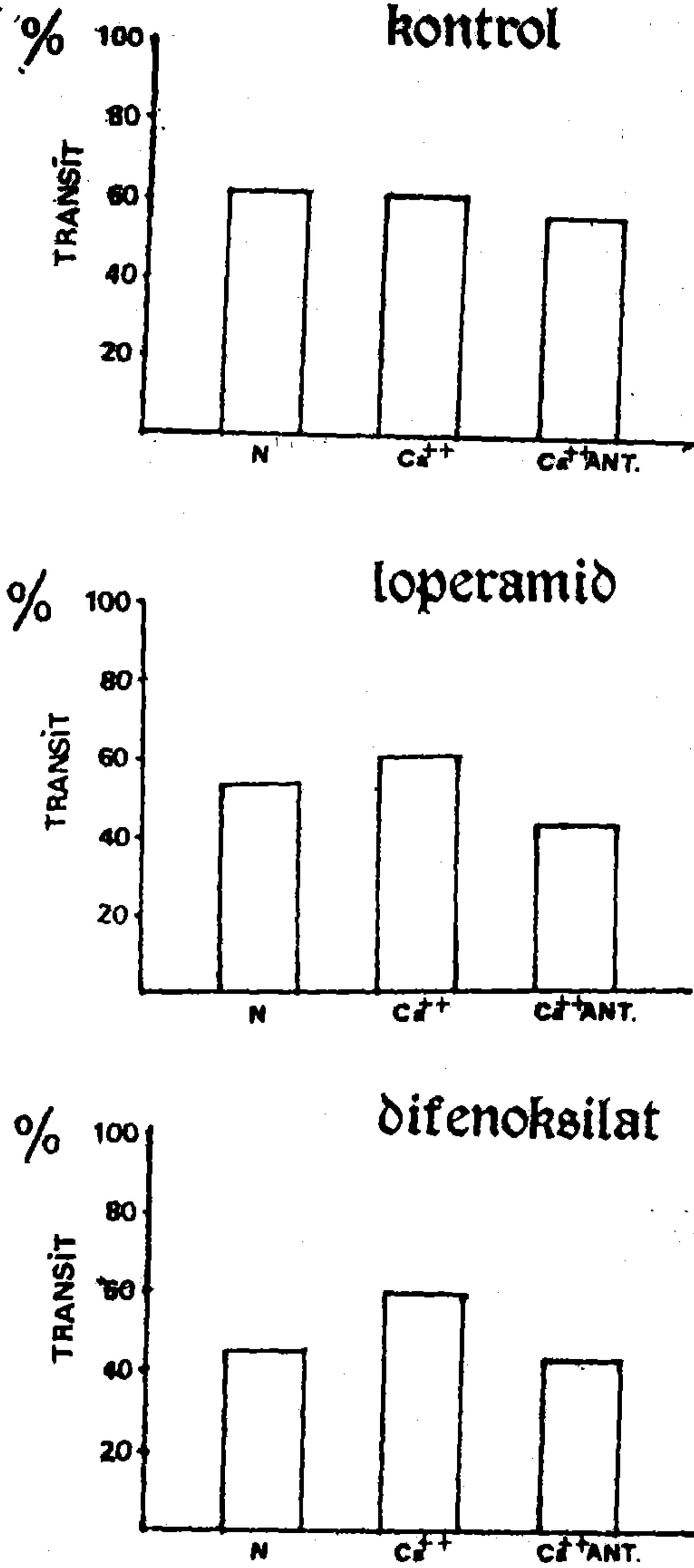
Loperamid<sub>Ca.</sub>-loperamid<sub>Ca. ant.</sub> :  $p < 0,01$ .

Tablo 1. Normal, kalsiyum ve kalsiyum antagonistli diyetlerle beslenen sıçanların barsak transitini üzerine loperamid ve difenoksilat'ın etkilerinin kontrol grubuna göre karşılaştırmasının yüzde olarak değerlendirilmesi.

	Normal	Ca <sup>++</sup>	Ca <sup>++</sup> ANT
Kontrol	62.13 ± 4.32	62.45 ± 0.75	57.10 ± 4.27
Loperamid	52.43 ± 3.90	60.00 ± 4.55	45.48 ± 4.48
Difenoksilat	45.08 ± 5.66	59.54 ± 3.26	43.19 ± 6.12



Difenoksilat verilen grupta: Normal diyet ve kalsiyum antagonisti diyet verilen gruplar arasında barsak transiti üzerine difenoksilat'ın etkisinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.



Şekil 1. Normal (N), kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) ve kalsiyum antagonisti (CaANT) içeren diyetle beslenen sıçanlarda loperamid ve difenoksilatın sıçanların barsak transiti üzerine etkilerinin yüzde değerlerinin histogramda karşılaştırmalı olarak gösterilmesi.

## TARTIŞMA

Difenoksilat ve loperamid normal dozlarda santral narkotik ve analjezik etkilerden yoksun sentetik opiyatlardan piperidin türevi ilaçlardır. Barsağın sirküler ve longitudinal kaslarına etkiyerek gastrointestinal motiliteyi yavaşlatırlar. Ancak difenoksilat'ın yüksek dozlarda sedasyon, solunum depresyonu, öfori ve hafif analjezi gibi loperamidden farklı santral etkiler oluşturabildiği bilinmektedir (1).

Barsak düz kaslarının kasılması sitoplazmik kalsiyum artışı sonucu intraselüler aktin ve miyozin filamentleri arasındaki ilişkiyle meydana gelmektedir. Teorik olarak barsak ortamında kalsiyum artması barsak kontraksiyon amplitüdünü güçlendirecek ve bu mekanizma aracılığı ile etkiyen barsak motilitesini değiştiren ilaçların etkilerinin artmasına yol açacaktır. Ancak, kalsiyum'un hücre içine giriş çıkışı özel biyolojik kurallarla (kalsiyum pompası) ve hücre içi kalsiyum bağlayan protein (kalmodulin)'le ilişkili olduğundan barsak içeriğindeki kalsiyum artışı membrandan bu iyonun geçişini ve kalmodulin'e bağlanmasını aynı oranda artırmamaktadır (3,4,5). Deneylerimizde loperamid'in kalsiyumlu diyetle beslenen sıçanların barsak transitine etkisinin, kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemesi yukarıdaki bilgiyi desteklemektedir. Difenoksilat'ın biraz daha fazla etkin olması, bu ilacın loperamid'den farklı olarak hafif santral etkilere de sahip olmasıyla açıklanabilir.

Maggi ve arkadaşları (6) üriner sistem düz kaslarının spontan ve karbakolle uyarılmış kontraksiyonları üzerine kalsiyum antagonistlerinin inhibitör etkilerini göstermişlerdir. Rosenberger ve arkadaşları (7) kobay ile umunda longitudinal düz kaslar üzerine, Lamaison ve arkadaşları (8)'da kalsiyum antagonisti diltiazem ve nifedipin'in barsak düz liflerine direkt bir etkiyle gevşeme oluşturduklarını belirtmektedirler. Deneylerimizde kalsiyum antagonisti içeren diyetle beslenen sıçanlarda loperamid ve difenoksilat'ın barsak motilitesini, tek başlarına verildiklerinden daha fazla azaltmaları, kalsiyum antagonistleriyle etkileşmeden ileri geldiği varsayılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Galmiche J.P., Cloarec D., Denis P.: *Modificateurs du compartement de l'intestin*. Sem Hop Paris. 63:15, 1987.
2. Macht D.I., Barba-Gose J.: *Two methods for pharmacological comparison of insoluble purgatives*. J. Amer Pharmac Assoc. 20: 558-564, 1931.  
In: Fichelle J. Mesure de transit intestinal chez le rat. J Pharmacol Paris. 2:1, 85, 1971.

3. Anderson K.E.: *Effects of calcium and calcium antagonist on the excitation-contraction coupling in striated and smooth muscle.* Acta Pharmacol Toxicol. 43: SI 5-14, 1987. 5.14, 1987
4. Hinke J.E., Wilson M.C., Burnam S.C.: *Calcium and the contractility of arterial smooth muscle.* Amer J Physiol. 206: 211-217, 1964.
5. Hiraoka M., Yamagishi S., Sano T.: *Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle.* Amer J Physiol. 214: 1084-1089, 1968.
6. Maggi C.A., Gritmald G., Meli A.: *The effects of nifedipine and verapamil on spontaneous and carbachol stimulated contractions of rat urinary bladder in vivo.* Arch Pharmacodyn Ther. 257: 288-294, 1982.
7. Rosenberger L.B., Ticku M.K., Triggle D.J.: *The effects of  $Ca^{++}$  antagonists on mechanical responses and  $Ca^{++}$  movements in guinea pig ileal longitudinal smooth muscle.* Can J Physiol Pharmacol. 57: 333-347, 1979.
8. Lamaison D., Abrien V., Flallp J. Dumas R. Andronikoff M. Lavdrenne J.: *Occlusion intestinale aigüe et antagoniste calciques.* Thérapie 44:201, 1989.