

SERUM GONADOTROPİNİN NEDEN OLDUĞU VÜCUT AĞIRLIĞI ARTIŞINA KLORPROMAZİN VE PIMOZİDİN ETKİLERİ

Uz. Nur Banoglu (x)

Dr. Hasan Gacar (xx)

Üz. Yüksel Kesim (x)

Uz. Nejat Gacar (x)

ÖZET:

Çalışmamızda immatüre dişi kobaylara artan dozlarda serum gonadotropini (PMS) uygulandı. Doza bağlı olarak vücut ağırlığında artma olduğu görüldü. PMS yi takiben verilen Klorpromazin ve pimozidin PMS nin yaptığı ağırlık artışını tamamen önleyememekle birlikte önemli derecede azalttığı saptandı. Buradan hareketle, kobayda beslenme ile ilgili davranışlarda dopaminerjik sistemin rolü olabileceği kanısına varıldı.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Gonadotropinlerin ve gonadotropin kontrolü altında salgılanan östrojen ve progesteron gibi hormonların ilgili oldukları organlarda protein sentezini artırdıkları, büyüme ve gelişmeyi sağladıkları bilinmektedir (1). Bu özelliklerinin genel vücut gelişmesine ve ağırlığının artışına katkısı olabileceğini düşündük. Diğer yandan başta fenotiyazinler olmak üzere nöroleptiklerin tedavi esnasında, insanda bir yan etki olarak kilo artışı yaptığı bildirilmektedir (2,3,4). Dopaminerjik antagonistler olan klorpromazin, pimozid, haloperidol gibi nörolaptikler gonadotropinlerin oluşturduğu ovulasyonu önleyebilmektedir (5,6). Bu ön bilgilerden hareketle serum gonadotropinin (PMS) immatüre gibi kobaylarda vücut ağırlığına etkisini ve klorpromazin ve pimozidin bu etkiyi hangi yönde ve ne derece değiştirebileceğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında 1981 yılı Mart-Kasım ayları arasında gerçekleştirildi. Bu a-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Uzmanları.

(xx) Aynı bilim dalı profesörü ve başkanı.

maçla ağırlıkları 90-230 gram arasında değişen 45 adet 24 günlük yavru dişi kobyay kullanıldı. Kobayların doğdukları gün bir kabul edilerek, 24. günün sabahı saat 8.00 de ac karnına Ohaus marka hayvan terazisinde tartıldıktan sonra ilaç uygulamasına başlandı. İlk enjeksiyonlardan 72 saat sonra yani 27. gün sabah saat 8.00 da tekrar tartılarak deney sonu vücut ağırlıkları saptandı. Aradaki fark ağırlık artışı olarak kaydedildi.

Denekler şu şekilde gruplandı:

I. GRUP: Ağırlıkları $142.4 + 4.98$ (121-170) gram olan 10 kobaydan oluşan bu gruba sadece serum fizyolojik uygulandı.

II. GRUP: Ağırlıkları $127.3 + 6.91$ (115.5-150.4) gram olan 5 kobaydan oluşan bu gruba 30. ünite serum gonadotropini (PMS) uygulandı.

III. GRUP: Ağırlıkları $156.1 + 6.19$ (110-230) gram olan 6 kobaydan oluşan bu gruba 50 ünite PMS uygulandı.

IV. GRUP: Ağırlıkları $154.08 + 7.03$ (135.8-171) gram olan 5 kobaydan oluşan bu gruba 100 ünite PMS uygulandı.

V. GRUP: Ağırlıkları $156.3 + 16.78$ (90-176) gram olan 5 kobaydan oluşan bu gruba 150 ünite PMS uygulandı.

VI. GRUP: Ağırlıkları $133.7 + 7.20$ (104.173.2) gram olan 6 kobaydan oluşan bu gruba 100 ünite PMS ve 26. gün saat 11.00 de 2 mg/kg klorpromazin uygulandı.

VII. GRUP: Ağırlıkları $134.1 + 8.02$ (116-171) gram olan 5 kobaydan oluşan bu gruba 100 ünite PMS ve bunu takiben 51. saatte yani 26. gün saat 1.00 de 2.5 mg/kg dozunda pimozid uygulandı.

Tüm enjeksiyonlar gluteal bölgeye subkütan olarak yapıldı. PMS ve klorpromazinin her bir dozu 0.1 ml serum fizyolojik içinde içinde eritildi. Pimozid suda çözünmez, mineral asitle de çözünür (7). Bu amaçla 0.1 molar tartarik asid kullanıldı. Gerekli doz 0.1 ml tartarik asidde çözülerek injekte edildi.

Verilerin değerlendirilmesi varyans analizi metodu ile yapıldı (8). Muamele ortalamalarının farkına ait önem kontrollerinde ise lsd metodu kullanıldı.

BULGULAR:

Tablo 1: Deney gruplarının deney başlangıç ve bitimindeki vücut ağırlıkları ve ortalama artış miktarları.

Gruplar	Vücut ağırlığı gram		ortalama artış gram
	Başlangıç	son	
I. Grup	142.41 ± 4.98	145.5 ± 5.21	3.14
II. Grup	137.3 ± 6.19	141.0 ± 6.30	3.70
III. Grup	156.1 ± 19.5	165.18 ± 21.4	9.08
IV. Grup	154.08 ± 7.03	169.76 ± 8.10	15.68
V. Grup	156.3 ± 16.7	174.14 ± 15.9	17.84
VI. Grup	133.77 ± 7.20	145.88 ± 6.8	12.11
VII. Grup	134.1 ± 8.02	140.78 ± 7.93	6.68

PMS uygulamasından son tartıma kadar geçen süre içinde I. grupta vücut ağırlığı artışı 3.14 gram olarak saptanmış, PMS uygulanan 4 grupta ise gittikçe artan bir şekilde ağırlık farklılıkları olduğu görülmüştür. PMS ye ilaveten klorporomazin uygulanan grupta az da olsa ağırlık azalması saptanırken pimozid uygulanan grupta azalmanın daha bariz olduğu görüldü.

Tablo 2: Grupların ortalama ağırlık artışlarının istatistiksel analizi.

Gruplar	I.grup	II.grup	VII.grup	III.grup	VI.grup	IV.grup
V. grup	14.7 ^x	14.4 ^x	11.6 ^x	8.76 ^x	5.73	2.16
IV. grup	12.54 ^x	11.98 ^x	9 ^x	6.60	3.57	
VI. grup	8.97 ^x	8.41 ^x	5.43	3.03		
III. grup	5.94	5.34	2.4			
VII. grup	3.54	2.98				
II. grup	0.56					

PMS nin immatüre kobayda uygulanan doza bağlı olarak vücut ağırlığında artış oluşturduğu saptandı. 30 ve 50 ünitenin yaptığı artışın önemsiz derecede olduğu, 100 ünite ile istatistiksel açıdan önemli derecede artış kaydedildiği görülmüştür. 10 ünitenin 100 üniteye oranla önemli derecede artış yapmadığı bulunmuştur. Buradan hareketle 100 ünitenin immatüre kobayda vücut ağırlığını artırıcı optimum doz olabileceği kanısına varılmıştır.

100 ünite PMS yi takiben uygulanan klorporomazin sadece 100 ünite PMS uygulanan IV. gruba oranla vücut ağırlığında azalma yapmışsa da istatistiksel açıdan önemsiz derecededir. Fakat tedavi sırasında insanda iştah ve kilo artışı yapan klorporomazinin PMS nin bu yöndeki etkisini az da olsa önleyebilmesi ilginçtir.

PMS yi müteakip pimozid uygulanan grupta IV. gruba oranla önemli derecede vücut ağırlık azalması saptanmıştır. Bu bulgulardan hareketle tedavide kullanıldıklarında vücut ağırlığı artışı yapmalarına rağmen pimozid ve daha az olmak üzere klorporomazinin PMS nin yaptığı vücut ağırlığı artmasını önledikleri saptanmıştır.

TARTIŞMA:

Çalışmamızda PMS nin immatüre dişi kobayda verilen doza bağlı olarak vücut ağırlığını artırdığını saptadık.

Lunn ve Loraine (9), 21,28,35,42 ve 49 günlük dişi sıçanlarda gonadatropinlerin vücut ağırlığına etkisini incelemişler 3,125 ve 50 ünite PMS uygulanan gruplarda kontrollere oranla önemli farklılıklar bulamadıklarını bildirmektedirler. Bu sonuç

bizim bulgularımızla çelişir gibi görülmekte ise de denek cinsinin farklılığı ve PMS yi bize oranla düşük dozda uygulamış olmalarından kaynaklanabilir. Çünkü biz de 30 ünite ile önemli bir artış kaydedemeyen 100 ve 150 ünitelerde ağırlık artışının önemli derecelere ulaştığını gördük.

Gonadotropinlerin östrojen ve progesteron salgısını artırdığı bilinmektedir (1,10,11). Kayaalp (1), östrojenin hücrelerde protein sentezini artırdığını, büyüme ve gelişmeyi sağladığını bildirmektedir. Bu bilgiler bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Buradan hareketle PMS nin vücut ağırlığını artırması endojen östrojen salgısını uyarması sonucu oluşan, östrojene bağlı sekonder bir olaydır diyebiliriz.

PMS yi takiben klorpromazin ve pimozid uyguladığımız gruplarda sadece PMS uyguladığımız gruplara oranla ağırlık azalması saptandı.

Klinikte nöroleptik tedavisi sırasında gerek klorpromazin ve gerekse pimozid uygulamasında hastalarda yan etki olarak kilo ve iştah artışı görülmektedir (2,3,4). Bu durumda aynı yönde etki göstermesi beklenen PMS ile pimozid ve klorpromazinin beklenenin aksine PMS nin yaptığı artışı önlemeleri dikkat çekicidir.

Kayaalp (2), dopamin agonisti olan apomorfinin yüksek dozlarının sıçanda devamlı kemirme oluşturduğunu, bu davranış kalıbının oluşmasında nigrostriatal ve mezolimbik dopaminerjik yolların rol oynadığını bildirmektedir.

Sıçanlarda mezensefalon içine 6-hiroksi dopamin injeksiyonu, muhtemelen nigrostriatal ve mezolimbik dopaminerjik nöronları tahrip ederek, akinezi, hipofaji, hipodipsi ve somrolens oluşturduğunu belirten aynı yazar, söz konusu dopaminerjik nöronların ağızla (yeme ile) ilgili motor reaksiyonların (çiğneme, dil hareketleri ve yutma gibi) oluşmasında ve koordinasyonunda özel bir yerlerinin bulunduğunu sanılmaktadır demektedir.

Klorpromazin bir dopamin antagonistidir. Dopaminerjik reseptörleri etkileyen dopamin ve apomorfin gibi maddelerin santral ve periferik dopaminerjik etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize eder (2,12,14). Aynı şekilde pimozid de serebral dopaminerjik nötrotransmisyonun spesifik bir antagonistidir (14,15). Beyinde dopaminerjik reseptörleri noradrenerjik reseptörlere oranla çok daha selektif bir şekilde bloke eder (2).

Bu yayınlardan ve bulgularımızdan da anlaşılacağı gibi klorpromazin ve pimozid dopaminerjik antagonistik etkileri sonucu immatüre kobaylarda vücut ağırlığında azalma yapmaktadır. Bu sonuç dopaminerjik sistemin beslenme ile ilgili davranışlarda rolü olabileceğini göstermektedir.

SUMMARY

THE EFFECTS OF CHLORPROMAZINE AND PIMOZIDE ON PREGNANT MARE SERUM GONADOTROPIN INDUCED INCREASE OF BODY WEIGHT

In our study, the effect of increases doses of a single injection of pregnant mare serum gonadotrophin (PMS) on body weight in immature guinea-pig is

described. PMS caused significant increases of body weight, than those of vehicle-treated control animals. Chlorpromazine and pimozide, which injected after PMS, were show to decrease pregnant wmare serum gonadotropin-increased body weight, but wer not inhibited. This results indicate that possible role dopaminergic cystem on regulation of the behaviours associated with feeding in immature guineapig.

KAYNAKLAR:

- 1- Kayaalp, S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt: 11, Ayyıldız matbaası, Ankara 1979, 1339-1352, 1378-1392.
- 2- Kayaalp, S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt: 11, İkinci bas-kı, Nüve Matbaası, Ankara, 1982, 1207-11214, 1505-1529.
- 3- Aronaç, O.: Psikofarmakoloji ve psikofarmakoterapi, Özel matbaası, İstanbul, 1978.
- 4- Byck, R.: Drog and the treatment of psychiatric disorders. Ed. Gooman, L.S., and Gilman, A., The pnamacologycal Basis of Therapeutics, fif th ed. Mc Millan Publishing co. New York 1975, 152-174.
- 5- Banoğlu, N., Hacı, H., Gacı, Kesim, Y.: İmmatüre kobayda serum gonadotropini (PMS) ile oluşturulan ovulayona klorpromazin ve pimozidin etkileri, VI. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 14-17 Eylül İzmir.
- 6- Bhattachazya, N. A., ierscnke, T.Y.: The pharmacologic locade of the circhoral mide of LH secretion in the ovariectomized Rhesus monkey. Endocrinology, 90: 778-785, 1972.
- 7- Windholz, M.: The merck index, Merck Co. inh. Rahway, 1976, 1968.
- 8- Sokal, R. R., Rohlf, F. J.: Biometry, W.H., Freeman and Co. San Fransisco, 1976.
- 9- Lunn, S. F., Lorain, J. A.: The effect of cnitial age on the response of the rat to treatment with gonadotrorphins Acta Endocrinology. 72: 209-217, 1973.
- 10- Bilge, M. Hormonlar bilgisi, Güven Kitabevi, Ankara, 1979, 223-317.
- 11- Guyton, A.C.: Fizyoloji, Güven Kitabevi, Ankara, 1976, 459-465.
- 12- T 12- Dökmeci, İ.: Fanmakoloji Diyarbakır Üniversitesi Basimevi, Diyar.akır, 324-442, 687-668.
- 13- Brown, g. M., seeman,p., lee, J.: Dopamine-neuroleptic receptors in in basal hypothalamus and pituitary. Endocr. 99: 1u07-1410, 1976.
- 14- Jams n, P. et al.: An interhational double blind clinical evaluatiu of pimozide. J. Clin. Pharma. 24-34, 1972.
- 15- Seeman, P.: Brain opamin receptors, Pharm. Review, 32: 229-313, 1980.