

40743

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

İZOLE KURBAGA ATRİYUMUNDA DOPAMİN'E BAĞLI  
MUHTEMEL ETKİLERİN MEKANİZMASINA  
YÖNELİK BİR ÇALIŞMA

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç.Dr.Atilla DİKMEN

Dr.Cemil GÖÇMEN

UZMANLIK TEZİ

ADANA - 1994

## ÖNSÖZ

Tez konunun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi sırasında bana büyük destek olan sayın hocam Prof.Dr.Firuz BAYSAL'a ve değerli yardımlarından dolayı sayın Doç.Dr.Atilla Dikmen'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında ilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta Doç.Dr.Serpil Önder olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ.....	1
MATERYAL VE METOD.....	3
BULGULAR.....	8
TARTIŞMA.....	11
ÖZET.....	16
İNGİLİZCE ÖZET.....	17
ŞEKİLLER.....	18
TABLolar.....	35
KAYNAKLAR.....	40

## GİRİŞ

Dopamin (3,4 dihidroksifeniletamin) norepinefrin ve epinefrin prekürsörü olması yanında, nörotransmitter özelliği taşıyan önemli farmakolojik etkilere sahip basit yapılu bir katekolamindir (12). Düşük konsantrasyonlarda özellikle renal, mezenterik ve koroner damar yataklarında bulunan DA<sub>1</sub> dopaminerjik reseptörleri aktive eder. Ayrıca adrenerjik sinir uçlarında bulunan ve aktive edildiklerinde katekolamin salıverilmesini inhibe eden DA<sub>2</sub> dopaminerjik reseptörleri de etkiler. DA<sub>1</sub> reseptörlerin aktivasyonu adenilsiklazın stimülasyonuna ve hücre içi cAMP düzeyinin artışına neden olmak sureti ile vazodilatasyona yol açar. Düşük dozda dopamin infüzyonu glomerüler filtrasyon hızı, renal kan akımı ve Na<sup>+</sup> itrahında artışa neden olur. Bu bakımdan kalp atımının azalması ile birlikte renal fonksiyonların baskılandığı kardiyojenik ve hipovolemik şok gibi durumlarda dopamin tedavisi özellikle yararlı olur. Dopamin'in kalp üzerindeki pozitif inotrop etkisi daha yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. Bu etkinin mekanizması memeli türlerinde yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Kobay (22) ve insan (1) kalbinde dopamin'e yüksek afinite gösteren bağlanma yerlerinin bulunduğu saptanmış olmasına rağmen, aynı tür ve dokularda yapılan başka deneysel çalışmalarda pozitif inotrop etkiye dopaminerjik reseptörlerin katkısının olduğuna dair bir delil elde edilememiştir (3,6,7). Bu çalışmaların sonuçları dopamin'in pozitif inotrop etkisinin başlıca  $\beta_1$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile geliştiğini ve adrenerjik sinir uçlarından dopamin'e bağlı olarak noradrenalin salıverilmesinin önemli katkısının olduğunu göstermiştir. Diğer yandan köpek myokardında yapılan bir çalışmada, dopaminerjik reseptörlerin varlığını telkin eden deliller elde edilmiş ve bu yapıların dopamin'e bağlı cAMP artışında kısmen katkısının olabileceği

---

Bu çalışma Ç.U.Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir ( Proje No: TF 93 E 36 ).

izlenimi elde edinilmiştir (16).

Bu bilgilerin ışığında amacımız,  $\beta_2$ -adrenerjik reseptör dansitesinin  $\beta_1$  alt tipine göre çok yüksek olduğu ve nörotransmitter olarak adrenerjik sinir ucundan adrenalın salıverildiği bilinen (14) kurbağa atriumunda daha önce geliştirdiğimiz bazı yöntemleri de (10) kullanmak sureti ile dopamin'i değerlendirmek ve gözlemlenebilmesi muhtemel etkilerin mekanizmasının aydınlatılmasında katkıda bulunmak idi.



## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda Adana ili ve çevresinden toplanan her iki cinsten tatlı su kurbağaları kullanıldı. Deneyler yaz ve sonbahar aylarında yürütüldü. Deserebrasyon işleminden sonra medulla spinalis tahrip edildi. Daha sonra kalp süratle çıkarılarak kurbağa Ringer solusyonu içeren ( mM olarak NaCl 102.5, KCl 2.6, CaCl 1.8, NaHCO<sub>3</sub> 1.2, glukoz 2.77 ) ve oksijenlendirilen Petri kutusuna alındı. Perikardium ve diğer çevre dokular temizlendi. Atrioventriküler hattın transfer bir kesi yapılarak, her iki atrium bütünlüğü bozulmadan dikkatli bir şekilde ventrikülden ayrıldı. Sağ ve sol atriumlar uçlarından bağlanarak 0.15 g tansiyon altında 5 µM Askorbik asid ilave edilmiş kurbağa Ringer solusyonu içeren 40 ml.lik bir izole organ banyosuna asıldı. Banyo ortamı devamlı olarak oksijenlendirildi. Ortam ısısı soğutucu sistemle de techiz edilmiş termostatlı banyo ( Hetofrig CB IIe ) kullanmak sureti ile 20°C de sabit tutuldu. Bir saatlik ekilibriyum periyodundan sonra spontan çalışan preparatın kontraksiyon boyundaki veya kontraksiyon gücündeki değişmeler izotonik ( Ugo Basile 7006 ) veya izometrik ( Ugo Basile 7003 ) transducer aracılığı ile bir poligrafa ( Gemini 7070 ) kaydedildi. Poligrafın hızı 0.5 cm/dakika'ya ve duyarlılığı 2.0'a ( 20 büyütme ) ayarlandı.

Dört farklı deney grubu oluşturuldu. Birinci deneysel grubun bir alt grubunda dopamin'in ( HCl ) 5 ayrı konsantrasyonu ( 10<sup>-6</sup>, 5x10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 5x10<sup>-5</sup> ve 10<sup>-4</sup> M ), 20 dakikalık aralar ile küçük konsantrasyondan büyük konsantrasyona doğru olmak üzere sırası ile doğrudan banyo içine, doku ile agonistin temas süresi 2 dakika olacak şekilde ilave edildi. ilaç ilavesinden sonra poligraf durduruldu ve doku normal kurbağa Ringer solusyonu ile yıkandı. Böylece yapılan 5 uygulamadan sonra aynı şekilde ikinci bir 5 uygulama daha yapıldı. Ancak birinci 5 uygulama ile ikinci 5 uygulama arasında 20 dakika yerine 30 dakikalık interval bırakıldı. Bu grubun diğer alt gruplarında ilk 5 dopamin uygulaması ile alınan cevaplar kaydedildikten sonra doku

propranolol (  $5 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-8}$  veya  $10^{-7}$  M ) veya metoklopramid (  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  veya  $10^{-5}$  M ) içeren ortama alındı ve yarım saat inkübasyondan sonra ikinci 5 dopamin uygulaması yapılarak hasıl olan agonist cevapları izlendi. Burada propranolol ve metoklopramid'in her konsantrasyonu için ayrı bir alt grup teşkil edildi.

İkinci deneysel grubun bir alt grubunda,  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin 20 dakikalık aralar ile 10 kez uygulandı. Dokunun agonist ile temas süresi 2 dakika idi. Diğer alt gruplarda,  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin ile yapılan 5 uygulamadan sonra, doku  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  veya  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin içeren ortama alındı ve ortamda dopamin mevcut olduğu halde  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin'e verilen cevaplar izlendi. İnkübasyon ortamındaki her farklı dopamin konsantrasyonu için ayrı bir alt grup oluşturuldu.

Üçüncü deneysel grubun bir alt grubunda  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin ( HCl ) 20 dakika aralar ile 10 kez doğrudan banyo içine uygulandı. Doku ile agonistin temas süresi 2 dakika idi. Diğer deneysel alt gruplarda ilk 5 adrenalin uygulanmasından sonra doku, dopamin (  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  veya  $5 \times 10^{-8}$  M ) veya adrenalin (  $10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-8}$  veya  $10^{-7}$  M ) içeren ortama alınarak adrenalin cevapları izlendi. İnkübasyon ortamındaki maddelerin her konsantrasyonu için ayrı alt grup teşkil edildi.

Dördüncü deneysel grupta, banyo içindeki son konsantrasyonları  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  M olacak şekilde kümülatif olarak dopamin veya izoprenalin uygulandı. Bu işlem 30 dakika aralar ile 4 kez tekrarlandı. Sempatomimetik ajanların her bir konsantrasyonu için 2 dakika olmak üzere dokunun ilaç ile toplam temas süresi 8 dakika idi. Cevaplar izometrik olarak ölçüldü. Deneylerin bir kısmında, 3 kez izoprenalin uygulamasından sonra bir kez dopamin, diğer deneylerde ise 3 kez dopamin uygulamasından sonra bir kez izoprenalin uygulaması yapıldı.

Sonuçların değerlendirilmesinde daha önce yapılan bir çalışmada (10) kullanılan farklı yöntemlere benzeyen yöntemler kullanıldı. Agonist ilaç muamelesinden önce atriumun spontan

kasılma boyları saptandı ve  $x$  ile gösterildi ( şekil 1 ). Her preparata agonist ilaç ile 10 kez uygulama yapıldığı için mm cinsinden ayrı ayrı 10 değer ölçüldü. Bunlara sırası ile  $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}$  denildi. Sonra ilk 5 ve son 5 uygulama için 2 ayrı ortalama (  $x_0$  ) saptandı. Bunlara sırasıyla  $x_{01}$  ve  $x_{02}$  denildi.  $x_{01}$  ve  $x_{02}$  değerleri aşağıdaki formüller yardımı ile hesaplandı.

$$x_{01} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + x_4 + x_5}{5}$$

$$x_{02} = \frac{x_6 + x_7 + x_8 + x_9 + x_{10}}{5}$$

Agonist ilaç ile iki dakikalık temas süresi içerisinde dokunun ulaşabildiği maksimum kasılma boyu  $y$  olarak gösterildi ve mm cinsinden saptandı ( şekil 1 ). Her grup için aynı uygulama sırasındaki  $y$  değerlerinin ortalamaları alınarak, toplam 10 uygulamaya ait ortalama  $y$  değerleri elde edildi ve ilgili yerlerdeki hesaplamalar için kullanıldı. Kontrol grupları ile antagonist ve agonist içeren ortamların kullanıldığı gruplar için saptanan  $y$  ortalama değerlerini,  $x_{01}$  ve  $x_{02}$  değerleri ile birarada gösteren sütun grafikleri oluşturuldu. ilave olarak birinci 5 uygulamaya ait her  $y$  değerinin  $x_{01}$ -den farkı alınarak, kasılma boyundaki artışın mutlak değeri (  $y - x_{01}$  ) hesaplandı. Sonra aynı uygulama sırasına ait değerlerin ortalaması alındı (  $\pm SE$  ). Aynı işlem ikinci 5 uygulamaya ait her  $y$  değerinin ayrı ayrı  $x_{02}$ 'den farkı (  $y - x_{02}$  ) alınmak sureti ile tekrar edildi. Bilahere "  $y - x_{01}$  " ve "  $y - x_{02}$  " değerlerinin ortalamaları (  $\pm SE$  ) elde edildi ve teşkil edilen tabloların ilgili yerlerine yerleştirildi. Aynı şekilde birinci 5  $y$  değerlerinin  $x_{01}$ 'e oranı (  $y / x_{01}$  ) ve ikinci 5  $y$  değerlerinin  $x_{02}$ 'ye göre oranı



(  $y / x_{02}$  ) saptandı. Yine aynı uygulama sırasındaki değerlerin ortalaması alındı ve bu ortalama değerler (  $\pm SE$  ) tabloların ilgili yerlerine kaydedildi. Değişik konsantrasyonlarda propranolol içeren ortamların kullanıldığı gruplarda, yukarıda bahsedildiği şekilde dopamin'in her konsantrasyonu için antagonist içermeyen ilk 5 uygulamadan elde edilen "  $y - x_{01}$  " ortalama değerlerinin , propranolol içeren ortamda elde edilen "  $y - x_{02}$  " değerlerine oranı (  $y - x_{01} / y - x_{02}$  ) ortalama  $\pm SE$  olarak ilaveten hesaplandı ve propranololün her molar konsantrasyonunun logaritmasına karşı ayrı grafik haline getirildi. Propranolol'ün kullanıldığı 3 alt grubun antagonistsiz ortamdaki ilk 5 dopamin uygulamasına ait "  $y - x_0$  " ortalama değerlerinin tüm grupları kapsayacak şekilde total ortalaması alındı (  $\pm SE$  ) ve her grubun ayrı ayrı ikinci 5 dopamin uygulamasına ait "  $y - x_0$  " ortalama değerleri ile birarada gösterilerek sütun grafikleri oluşturuldu. Aynı işlem metoklopramid için de yapıldı. Ayrıca agonist ortam içinde yürütülen deneysel gruplarda, elde edilen 10 uygulamaya ait individual  $y$  değerlerinin (  $y'$  ) agonist içermeyen ilk 5 uygulamaya ait spontan kasılma boyu ortalamasından (  $x_{01}$  ) farkı alınarak, her uygulama sırası için kendi ortalama değerleri hesaplandı (  $\pm SE$  ). Elde edilen bu ortalama değerler "  $y' - x_{01}$  " olarak isimlendirildi. Daha sonra aynı işlem agonist içeren ortama ait  $x_{02}$  ortalama değerine göre tekrarlandı ve bu ortalama değerler "  $y' - x_{02}$  " olarak gösterildi. Elde edilen "  $y' - x_{01}$  " ve "  $y' - x_{02}$  " ortalama değerleri grafik halinde sunuldu. Bu gruplarda ayrıca agonistli ortamda hasıl olan spontan kasılma boyu ortalamasından (  $x_{02}$  ) agonist içermeyen ilk 5 uygulamaya ait spontan kasılma boyu ortalaması (  $x_{01}$  ) çıkarılarak "  $x_{02} - x_{01}$  " değerleri saptandı ( ortalama  $\pm SE$  ) ve sütun grafikleri oluşturuldu. izometrik ölçümlerin yapıldığı deneylerde aynı doku üzerinde yapılan 4 kümülatif uygulamaya ait spontan kasılma güçlerinin mg cinsinden ortalaması alındı ve  $x_0$  olarak gösterildi. Sonra her kümülatif ilaç uygulamasında her bir konsantrasyona ait oluşan kasılma gücü mg cinsinden ölçüldü

ve  $y$  ile gösterildi. Daha sonra her bir  $y$  değerinin  $x_0$ 'dan farkı alınarak kasılma gücündeki artışın mutlak değeri ( $y - x_0$ ) hesaplandı ( $\pm SE$ ) ve bu değerler sütun grafiği halinde gösterildi.

Sonuçların istatikselsel mukayesesi için eşleştirilmesiz Student t testi kullanıldı.

Deneyslerde dopamin, adrenalin, propranolol, metoklopramid ve isoprenalin'in hidroklorür tuzları kullanıldı. Çalışılan bütün maddeler Sigma'dan satın alındı. Adrenalin'in stok solusyonları pH'sı 3'e ayarlanan distile su içinde hazırlandı; ayrıca 5  $\mu M$  askorbik asid ilavesi yapıldı. Diğer ilaçların stok solusyonları ise doğrudan distile su kullanılarak ve 5  $\mu M$  askorbik asid ilavesi yapılarak hazırlandı.

## BULGULAR

**Kontrol deneyleri:** izole kurbağa atrium preparatına değişik konsantrasyonlarda (  $10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M ) dopamin uygulanması, konsantrasyona bağımlı pozitif inotrop etkiler oluşturdu ( şekil 8 ). İlk 5 dopamin uygulamalarına alınan cevaplar ile ikinci 5 dopamin uygulamalarına alınan cevaplar arasında anlamlı bir fark müşahade edilmedi. Ayrıca deney süresince preparatın spontan kasılma boyunda anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Tek doz tekniğinin kullanıldığı deneysel gruplarda  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin ( şekil 10 ) veya  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin ( şekil 12 ) tekrarlanabilir nitelikte belirgin cevap oluşturdu .

**Dopamin propranolol etkileşmesi ile ilgili sonuçlar:** Propranolol dopamin'e verilen sonuçları konsantrasyona bağımlı bir tarzda inhibe etti ( şekil 6 ve 9 A ).  $5 \times 10^{-8}$  M propranolol, yalnızca  $10^{-8}$  ve  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin konsantrasyonlarına ait "  $y - x_0$  " değerlerini anlamlı ölçüde (  $p < 0.02$  ve  $p < 0.02$  ) inhibe etti ( tablo 1 ). Dopamin'in diğer 3 konsantrasyonuna bağlı etkiler üzerinde gelişen inhibisyon istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. "  $y / x_0$  " parametresinde de "  $y - x_0$  " değerlerine paralel bir değişme gözlemlendi. Dopamin'in ilk 2 konsantrasyonuna alınan cevaplarda anlamlı inhibisyon (  $p < 0.02$  ve  $p < 0.05$  ) saptandı ( tablo 1 ).  $10^{-8}$  M propranolol dopamin'in 5 ayrı konsantrasyonuna ait "  $y - x_0$  " değerlerinin tümünde anlamlı azalmalara ( Sırası ile  $p < 0.005$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.005$  ) yol açtı. "  $y / x_0$  " değerlerinde de benzer değişiklikler gözlemlendi ( sırası ile  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  ve  $p < 0.02$  ).  $10^{-7}$  M Propranolol dopamin'in ölçülen parametreler üzerindeki etkisini daha güçlü bir şekilde inhibe etti. Çalışmada kullanılan konsantrasyonlarda propranolol preparatın spontan kasılma boyunda anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Antagonistsiz ve antagonistli ortamlarda dopamin'in neden olduğu kasılma boyundaki artışların oranı (  $y - x_{01} / y - x_{02}$  ) propranolol'ün molar konsantrasyonlarının logaritmasına karşı

grafik edildiğinde gözlenen eğrilerin aşağı yukarı bir paralellik arzettiği izlenimi edinildi ( şekil 7 ).

**Dopamin metoklopramid etkileşmesi ile ilgili sonuçlar:**  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  ve  $10^{-5}$  M metoklopramid dopamin cevaplarında anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Ayrıca preparatın spontan kasılma boyunda (  $x_{02}$  ) anlamlı bir etki oluşturmadı ( şekil 8 ve 9 B, tablo 2 ).

**Dopamin inkübasyonunun dopamin ve adrenalin cevapları üzerindeki etkisi:** Dokunun değişik konsantrasyonlarda (  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  ve  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin ile inkübe edilmesi preparatın spontan kasılma boyunda (  $x_{02}$  ) konsantrasyona bağımlı artışlara neden oldu ( şekil 10 ).  $5 \times 10^{-7}$  M ve  $10^{-8}$  M dopamin inkübasyonu dopamin'e ait "  $y - x_0$  " ve "  $y / x_0$  " değerlerinde önemli değişiklik yapmadı ( tablo 3 ).  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin inkübasyonu ise aynı değerlerde anlamlı ölçüde azalma oluşturdu ( tablo 3 ). Dopamin içeren ve içermeyen ortamlarda  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin uygulanması ile ulaşılan kasılma boylarından (  $y'$  ) dopamin içermeyen ortamdaki spontan kasılma boyu (  $x_{01}$  ) çıkartılarak "  $y' - x_{01}$  " değerleri hesaplandığında  $5 \times 10^{-8}$  M dışındaki konsantrasyonlarda dopamin inkübasyonunun söz konusu parametreleri anlamlı olarak değiştirmedeği saptandı ( şekil 11 ). Buna paralel olarak "  $y' - x_{02}$  " değerleri yönünden de benzer durum olduğu kaydedildi ( şekil 11 ).

Dokunun değişik konsantrasyonlarda dopamin ile inkübasyonu  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin uygulamalarına verilen cevaplar üzerinde de benzer etkiler sergiledi ( şekil 12 ). Adrenalin ile ilgili "  $y - x_0$  " ve "  $y / x_0$  " değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( tablo 4 ). Ancak "  $y' - x_{01}$  " ve "  $y' - x_{02}$  " değerlerinde en yüksek konsantrasyonda (  $5 \times 10^{-8}$  M ) dopamin inkübasyonunun anlamlı bir artışa neden olduğu gözlemlendi ( şekil 13 ).

**Adrenalin inkübasyonunun adrenalin cevaplarına etkisi:** Adrenalin inkübasyonu spontan kasılmayı (  $x_{02}$  ) doza bağımlı olarak artırdı ( şekil 14 ).  $10^{-8}$  M adrenalin içeren ortam kısa süreli  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin uygulamaları ile ilgili "  $y - x_0$  " ve

"  $y / x_0$  " değerleri üzerinde anlamlı değişiklik yapmadı ( tablo 5 ).  $5 \times 10^{-8}$  M ve  $10^{-7}$  M adrenalin inkübasyonu "  $y - x_0$  " ve "  $y / x_0$  " değerlerinde ise anlamlı inhibisyon oluşturdu ( tablo 5 ). "  $y' - x_{01}$  " ve "  $y' - x_{02}$  " değerlerinde de ise belirgin bir değişiklik görülmedi ( şekil 15 ).  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin inkübasyonunun atrium dokusunun kasılma boyunda neden olduğu artış,  $10^{-7}$  M adrenalin ile gözlenen artıştan farklı değildi ( şekil 16 A ).

**Kümülatif izoprenalin veya dopamin uygulamaları:** Sırasıyla  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M nihayi konsantrasyonlarda kümülatif olarak 2. ve 3. kez uygulanan izoprenaline verilen cevaplar, ilk uygulamaya alınan cevaplar ile karşılaştırıldığında pozitif inotrop etkinin anlamlı olarak azaldığı görüldü. Aynı şerit üzerinde kümülatif dopamin uygulamasına verilen cevaplarda da bu anlamlı azalmanın devam ettiği gözlemlendi ( şekil 17 ). Diğer yandan 3 kez kümülatif dopaminin uygulamasından sonra kümülatif izoprenalin uygulandığı grupta ise cevaplar arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı ( şekil 17 ).

## TARTIŞMA

Dopamin'in izole kurbağa atriumunda konsantrasyona bağımlı tarzda pozitif inotrop etkiler oluşturması beklenen bir durumdur (4,15). Sempatomimetik maddenin etkisinin  $10^{-6}$  M gibi yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkması etkinin kendi spesifik reseptörleri aracılığı ile gelişmediği izlenimi vermektedir.  $5 \times 10^{-6}$  M adrenalin'in belirgin pozitif inotrop etki oluşturması da beklenen bir husustur. Bu etkisinin  $\beta$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile geliştiği daha önce aynı türün ventrikül dokusunda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2,8).

Çalışmamızda gözlenen dopamin'e bağımlı pozitif inotrop etki bir dopamin antagonisti olan metoklopramid'den etkilenmemiş, fakat propranolol tarafından güçlü ve doza bağımlı bir tarzda inhibe edilmiştir. Bu bulgu dopamin etkisinde  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiğini kuvvetle telkin etmekte ve daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Kobay atriumu kullanılmak sureti ile yapılan çalışmalarda dopamin'in pozitif inotrop etkisinin dopamin antagonistleri olan SCH 23390 ve domperidon'dan etkilenmediği fakat selektif  $\beta_1$ -adrenoseptör antagonisti praktolol, selektif  $\beta_2$ -adrenoseptör antagonisti ICI 118,551 ve non-selektif  $\beta$ -adrenoseptör antagonisti olan propranolol tarafından antagonize edildiği gösterilmiştir (6,18). Aynı doku üzerinde yapılan bir başka çalışmada dopamin'in pozitif inotrop etkisinin pimozid'e duyarlı olduğu gözlemlenmiştir (20). Ancak burada dopaminerjik reseptörlerden ziyade pimozid'in  $Ca^{++}$  kanallarını bloke edici özelliğinin rol oynaması muhtemel gibi gözükmektedir (13). İnsan ventrikül ve atriumundan hazırlanan preparatlar kullanılmak sureti ile yapılan çalışmalarda dopamin etkisinin  $D_1$  ve  $D_2$  dopaminerjik reseptör antagonistleri tarafından inhibe edilmediği fakat propranolol ve praktolol'e duyarlı olduğu saptanmıştır (1,3). İnsan sağ atriumu üzerinde yapılan bir başka çalışmada fenoksibenzamin ile uptake blokajı yapıldığında dopamin etkisinin azaldığı gözlemlenmiştir (7). Bu bulgular dopamin'e bağımlı cevabın

başlıca  $\beta_1$ -adrenerjik reseptörler aracılığı ile geliştiği ve indirekt etkinin önemli katkısının olduğu izlenimini vermektedir. Soğukkanlılarda yürütülen çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Kara kaplumbağası ve kertenkele sol atriumunun dopamin'e verdiği cevap propranolol ve daha düşük derecede fentolamin tarafından antagonize edilmiştir (20). Bu çalışmanın sonuçları dopamin etkisinde  $\beta$ -adrenerjik reseptörler yanında  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin de rol oynayabileceği izlenimini vermektedir.

Propranolol içermeyen ortamda dopamin ile elde edilen cevabın muhtelif konsantrasyonlarda propranolol içeren ortamda elde edilen cevaplara oranı, logaritma propranolol konsantrasyonlarına karşı dopamin'in her dozu için ayrı ayrı grafik edildiğinde eğrilerin bir ölçüde paralellik göstermesi ilginçtir. Bu durum araştırmaya değer bir konu gibi gözükmektedir. Daha fazla sayıda farklı antagonist konsantrasyonları kullanılmak ve aralarında kompetitif veya nonkompetitif antagonizma olduğu bilinen agonist ve antagonist ilaçlar farklı dokularda denenmek suretiyle eğrilerin durumu ve anlamları daha detaylı bir şekilde araştırılabilir.

İnkübasyon ortamındaki dopamin konsantrasyonuna bağımlı olarak preparatın kasılma boyunda artış gözlenmesi beklenen bir durumdur.  $5 \times 10^{-6}$  M dopamin'in ölçülen parametrelerde neden olduğu değişiklikler üzerinde  $5 \times 10^{-7}$  ve  $10^{-6}$  M dopamin inkübasyonunun bir etkisi görülmemiştir. Bu durum  $5 \times 10^{-6}$  M dopamin etkisi ile aynı maddenin  $5.5 \times 10^{-6}$  M ve  $6 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonları ile oluşturulan etkiler arasında istatistiksel yönden bir fark olmadığını göstermektedir. Diğer yandan  $5 \times 10^{-6}$  M dopamin inkübasyonunun söz konusu değerlerde belirgin değişiklik yapması beklenen bir durumdur, zira dopamin'in  $5 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonu ile inkübasyon ortamındaki total konsantrasyon olan  $10^{-5}$  M arasında etki yönünden fark olması beklenebilir. Dolayısı ile uzun süreli dopamin inkübasyonunun preparatın bu semptomimetik maddeye duyarlılığını değiştirmedeği söylenebilir. Dopamin inkübasyonu adrenal cevabları ile ilgili parametreler üzerinde

de belirgin bir değişiklik yapmamıştır. Ancak kontraktilite artışı  $x_{01}$  ve  $x_{02}$  temel alınarak değerlendirildiğinde değerler arasında anlamlı fark,  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin inkübasyonu sırasında görülmüştür. Bu da süpriz değildir. Zira  $5 \times 10^{-8}$  M dopamin preparatın kasılma boyunda belirgin bir artışa neden olmakta ve adrenalin etkisi artmış olan kontraktiliteyi daha fazla artırmaktadır. Bir anlamda bir sumasyon sergilemektedir. Bu durumu dokuda bir duyarlık artışı şeklinde değerlendirmek mümkün gözükmemektedir.

Dokunun adrenalin ile inkübasyonu da yukarıda sayılan nedenlerden ötürü dokunun duyarlığında anlamlı bir değişiklik yapmadığı şeklinde yorumlanabilir. Özellikle  $5 \times 10^{-8}$  ve  $10^{-7}$  M adrenalin inkübasyonu sırasında kısa süreli  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin uygulanmasına bağlı etkilerde gözlenen azalma  $10^{-7}$  M ve  $1.5 \times 10^{-7}$  M konsantrasyonlarda adrenalin ile maksimum cevaba yaklaşıldığı veya ulaşıldığı anlamına gelebilir. Özellikle doz-cevap eğrisinin yukarı kısımlarına uyan konsantrasyonda dozun iki kat artması cevapta aynı oranda artış oluşturmaz.

Üç kez kümülatif izoprenalin uygulamasına alınan cevapların giderek azalması bir desensitizasyon olayına işaret etmektedir. Benzer durum kaplumbağa ventrikül şeritleri ve kurbağa ventrikül şeritleri üzerinde yapılan başka çalışmalarda da gözlenmiştir (9,10). Bu deneysel çalışmalarda ilk kümülatif izoprenalin uygulamasından veya dokunun bir saat izoprenalin inkübasyonuna tabi tutulmasından sonra bu ajanın pozitif inotrop etkilerinde azalma olduğu saptanmıştır. İncelenen diğer dokularda duyarlık azalmasının reseptör düzeyinde gelişen değişikliklerin bir sonucu olduğu ve erken safhada  $\beta$ -reseptör ile adenilat siklaz kenetsizlenmesinin ortaya çıktığı belirlenmiştir (21). Çalışmamızdaki gözlemler de bu yöndedir. Nitekim dokuda izoprenaline karşı gelişen duyarlık azalması, aynı zamanda dopamin etkisinin de azalmasına neden olmuştur. Bu bulgu, duyarsızlık nedeninin reseptör düzeyinde olduğunu telkin ederken, kullanılan dokuda dopamin etkisinin başlıca  $\beta$ -reseptörler aracılığı ile geliştiği görüşünü desteklemektedir. Diğer yandan



dopamin'in 3 kez kümülatif olarak uygulanması doku duyarlılığında anlamlı bir değişme yapmamıştır. Bu durum agonist efikasitesi ile desensitizasyon fenomeni arasında bir ilişki olabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen bulgular spontan çalışan izole kurbağa atrium şeritlerinde dopamin'in pozitif inotrop etkisinin  $\beta$ -reseptörler aracılığı ile geliştiğini ve dopaminerjik reseptörlerin katkısının bulunmadığını kuvvetle telkin etmektedir. Kullandığımız deneysel modelde  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörler dominanttır ve adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin değil, adrenalin salıverilmektedir (14). Diğer yandan dopamin'in  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörler üzerindeki etkisinin çok zayıf olduğu iyi bilinen bir husustur (14). Bu durumda dopamin etkisinden sorumlu mekanizmanın başlıca sempatik sinir uçlarından adrenalin salıverilmesi ile ilgili indirekt bir mekanizma olması kuvvetle muhtemeldir. Ancak daha önce aynı türün sinoauriküler liflerinde çift sukroz gap yöntemi ile yapılan bir çalışmada dokunun bir saat rezepin ön muamelesine tabi tutulması işleminin dopamin'in içe yönelik yavaş akımları artırıcı etkisini önlemediği fakat pindolol'ün bu etkiyi önlediği saptanmıştır (17). Bu gözlem dopaminin  $\beta$ -adrenerjik reseptörler üzerinde direkt bir etkisinin olabileceğini telkin etmektedir. Direkt etki, kullanılan dokuda popülasyonunun az olmasına rağmen  $\beta_1$ -adrenerjik reseptör aktivasyonundan kaynaklanabilir. Bazı memeli türlerinde benzer dokular üzerinde daha önce yapılan çalışmalar,  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin tümü içerisindeki oranı düşük olmasına rağmen  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörlerin pozitif inotrop etkiye katkıda bulduklarını göstermiştir (4,11,19). Benzer durum çalışmamızda kullanılan dokuda düşük oranda bulunan  $\beta_1$ -adrenerjik reseptörler için söz konusu olabilir. Esasen her iki alt tipin adenilat siklaz enzimi ile kenetli olması ve aktivasyonları halinde aynı post reseptör olayları tetiklemeleri bu görüşü desteklemektedir (24). izole tavşan atriumunda yapılan bir başka çalışmada dopamin'in pozitif inotrop etkisi ile ilgili doz-cevap eğrisinin ancak fentolamin+pindolol varlığında sağa kaydığı saptanmıştır

(5). Bu bulgu  $\alpha$ -adrenerjik reseptör aktivasyonunun dopamin etkisinde katkısı olabileceğini telkin etmektedir. Ancak çalışmamızda kullanılan dokuda bu olasılık zayıf gibi gözükmemektedir. Zira dopamin etkisi propranolol tarafından güçlü bir şekilde bloke edilmiştir. Ayrıca aynı türün ventrikül şeritleri ve atriumu kullanılmak sureti ile daha önce yapılan çalışmalarda  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin pozitif inotropik etkiye katkısının bulunduğu anlamına gelebilecek herhangi bir bulgu elde edilememiştir (10,23). Bununla birlikte izole kurbağa atriumunda dopamin etkisinden sorumlu direkt ve indirekt mekanizmaların katkı oranları ve aracılık eden adrenerjik reseptörlerin alt tiplerinin saptanması için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

## ÖZET

Çalışmamızda spontan çalışan izole kurbağa atriumunda dopamin etkilerinin muhtemel mekanizması araştırıldı. Bu amaçla sağ ve sol atriumlar bütünlüğü bozulmadan uçlarından bağlanarak, ısısı 20°C de sabit tutulan ve kurbağa Ringer solusyonu içeren izole organ banyosuna 0.15 g tansiyon altında asıldı. Spontan çalışan dokunun kontraksiyon boyundaki veya gücündeki değişmeler izotonik ve izometrik transducerler aracılığı ile bir poligrafa kaydedildi.

Dopamin'e bağlı pozitif inotrop etki propranolol tarafından güçlü ve doza bağımlı bir tarzda inhibe edildi; ancak dopamin antagonisti bir madde olan metoklopramid'den anlamlı bir şekilde etkilenmedi. Preparatın dopamin veya adrenalin ile yarım saat ön inkübasyona maruz bırakılması işlemi, anılan iki agonist ilaca karşı doku duyarlılığında bir değişikliğe neden olmadı. 30 dk aralar ile 3 kümülatif izoprenalin (  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M ) uygulanması cevaplarda giderek bir azalmaya yol açtı. Bundan sonra aynı dokuya uygulanan dopamin'in etkilerinde de belirgin azalma gözlemlendi. Diğer yandan 3 kez kümülatif dopamin (  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M ) uygulanması dokuda desensitizasyona neden olmadı.

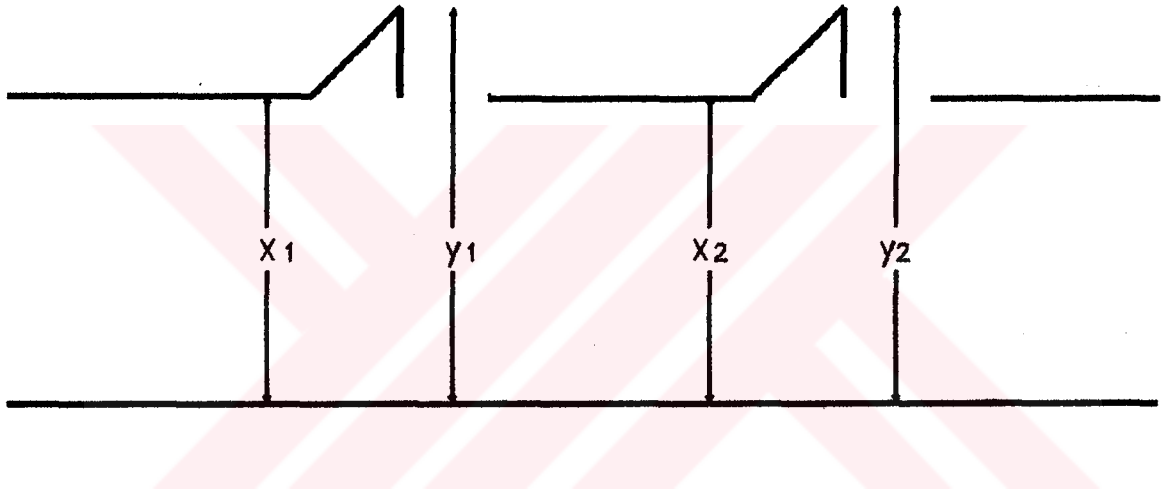
Bu bulgular spontan çalışan izole kurbağa atrium dokusunda dopamin'in pozitif inotrop etkisinin  $\beta$  reseptörler aracılığı ile geliştiğini telkin etmektedir.

## SUMMARY

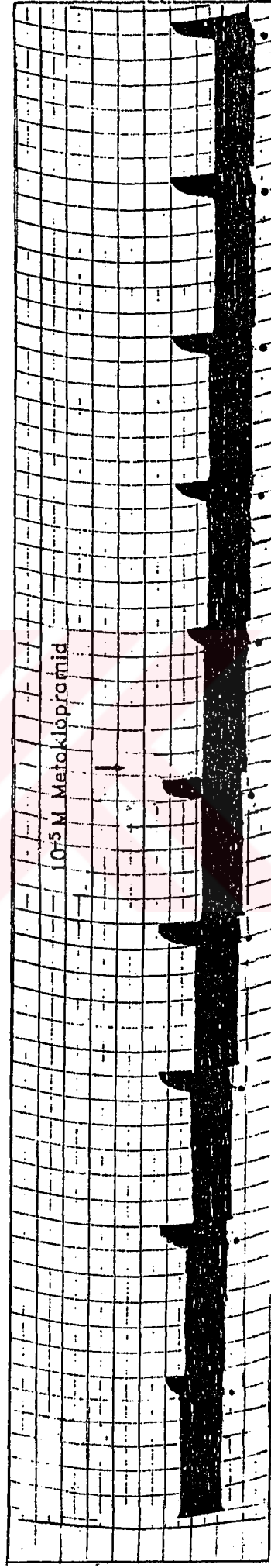
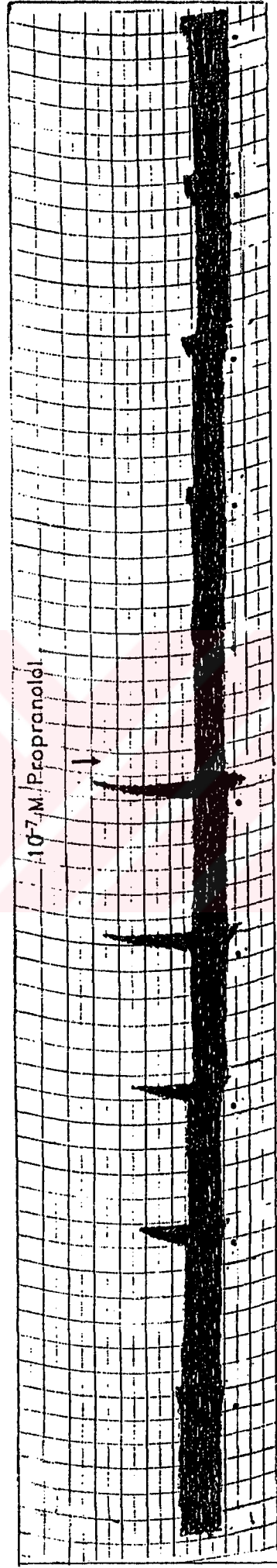
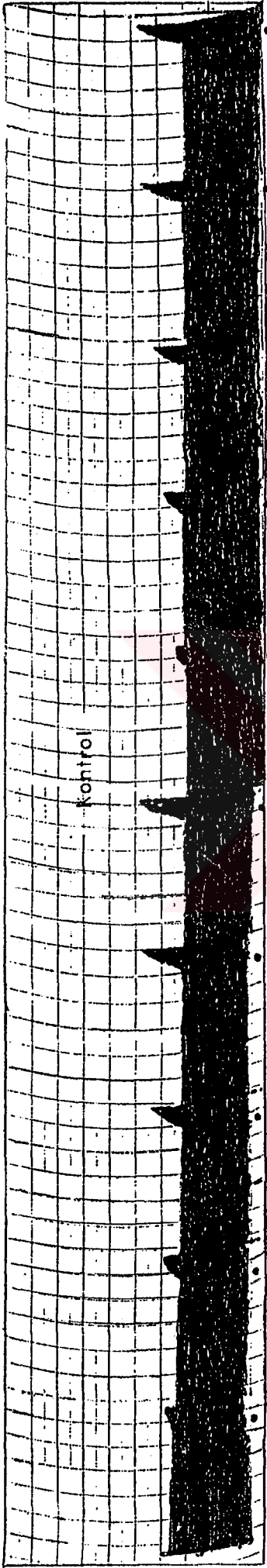
In this study, possible mechanism of dopamine effects on the isolated spontaneously beating frog atrium was investigated. Both left and right atrium were wholly removed and mounted under 0.15 g tension in an organ bath containing Ringer solution. The temperature of the bathing medium was kept at 20°C and continuously bubbled with oxygen. Changes in contraction length or contractility were recorded on a polygraph via an isotonic or isometric transducer.

Positive inotropic action of dopamine was antagonized by propranolol in a dose-dependent manner but not by metoclopramide, a dopamine antagonist. Preincubation of the preparation for 30 minutes with dopamine or adrenalin did not alter tissue sensitivity to these agents. Cumulative isoprenaline (  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  and  $10^{-4}$  M ) administrations three times at 30 minutes intervals caused a decrease in responses to both isoprenaline and dopamine, while cumulative dopamine (  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  and  $10^{-4}$  M ) administrations three times at 30 minutes intervals did not produce any significant change.

These findings suggest that positive inotropic action due to dopamine on the isolated spontaneously beating frog atrium is probably mediated by  $\beta$ -adrenergic receptors.

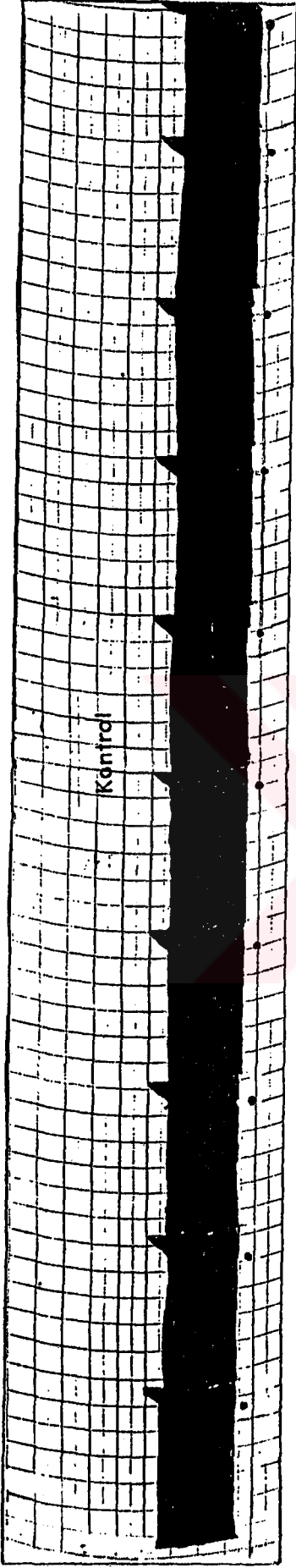


Şekil 1. Sonuçların değerlendirilmesinde kullanılan parametreler şematik olarak gösterilmiştir. (x) spontan kasılma boyunu, (y) semptomimetik ilaç uygulamasıyla oluşan kasılma boyunu ifade etmektedir.

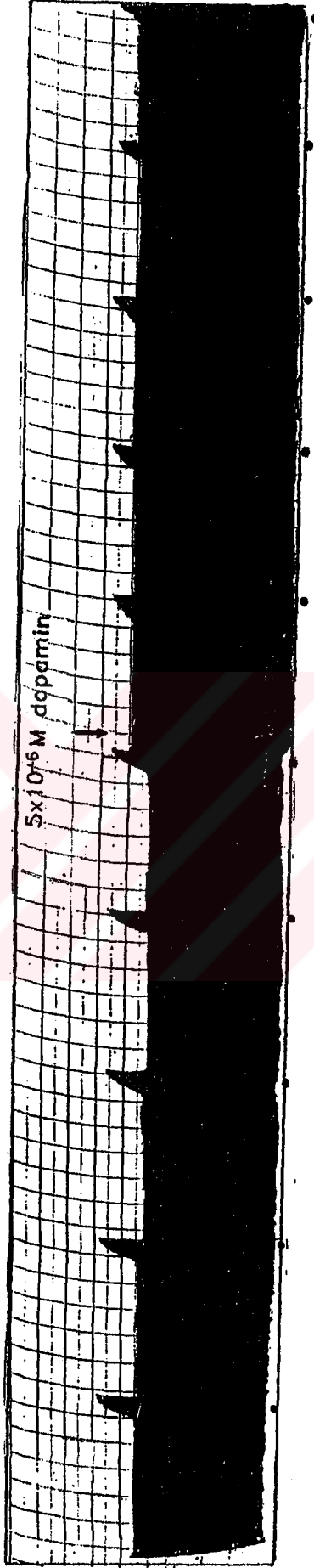


Şekil 2. İzole kurbaga atrium dokusu üzerinde sırası ile 10<sup>-8</sup>, 5x10<sup>-8</sup>, 10<sup>-5</sup>, 5x10<sup>-5</sup> ve 10<sup>-4</sup> M konsantrasyonda ve birbirini izleyen 2 seri halinde uygulanan dopamine verilen cevaplar. (A) Kontrol, (B) ve (C) ise 2. seri uygulamadan 30 dk. önce dokunun antagonist içine alındığı gruplar ile ilgili trase örnekleri gösterilmiştir.

• Dopamin uygulamasını, ↓ Antagonistin ortama tatbik edilmesini göstermektedir.



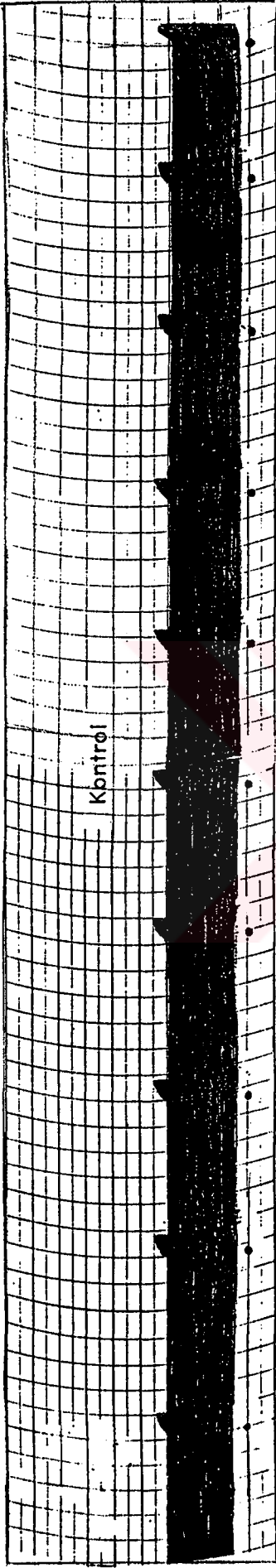
A



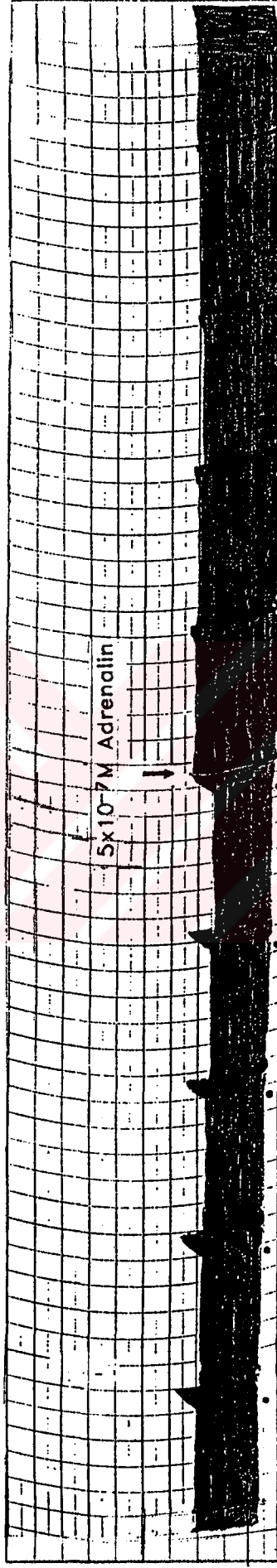
B

Şekil 3. izole kurbağa atrium dokusu üzerinde 5x10<sup>-6</sup> M konsantrasyonda ve birbirini izleyen 2 seri halinde uygulanan dopamine verilen cevaplar. (A) Kontrol, (B) ise 2. seri uygulamadan 30 dk. önce dokunun agonist içine alındığı gruplar ile ilgili trase örnekleri gösterilmiştir.

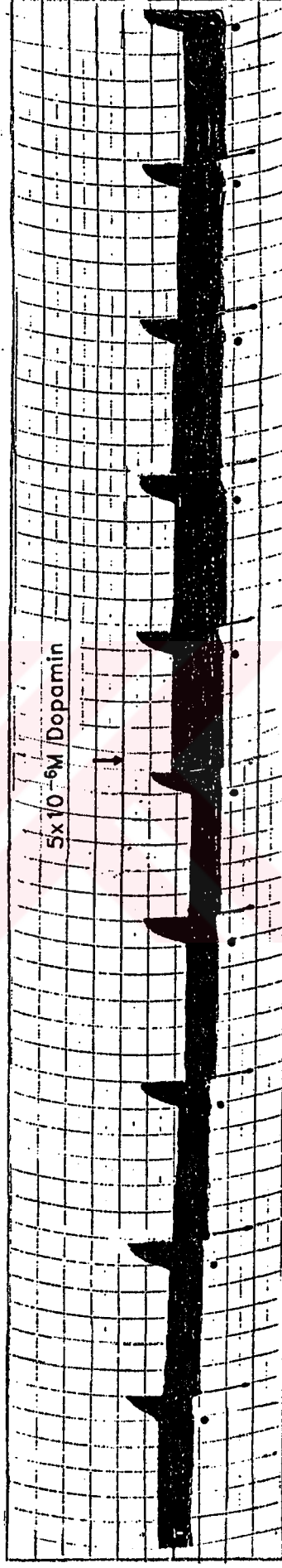
- Dopamin uygulamasını, ↓ Agonistin ortama tatbik edilmesini göstermektedir.



A



B



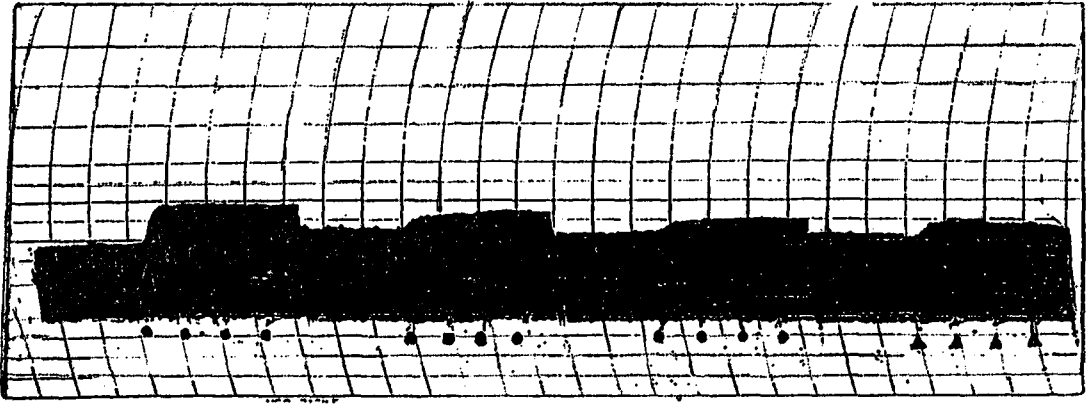
C

Şekil 4. izole kurbağa atrium dokusu üzerinde  $5 \times 10^{-8} M$  konsantrasyonda ve birbirini izleyen 2 seri halinde uygulanan adrenaline verilen cevaplar. (A) Kontrol grubunu, (B) ve (C) ise 2. seri uygulamadan 30 dk. önce dokunun agonist içine alındığı gruplar ile ilgili trase örnekleri gösterilmiştir.

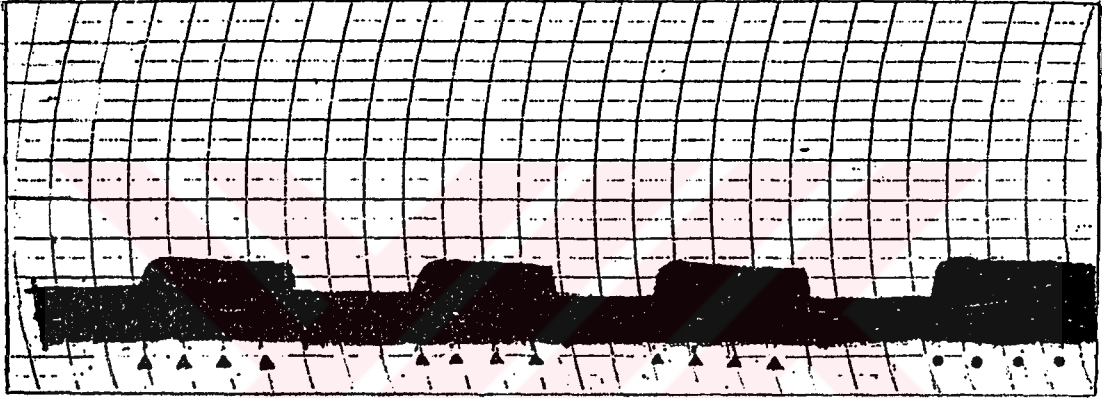
• Adrenalin uygulamasını, ↓ Agonistin ortama tatbik edilmesini göstermektedir.



A

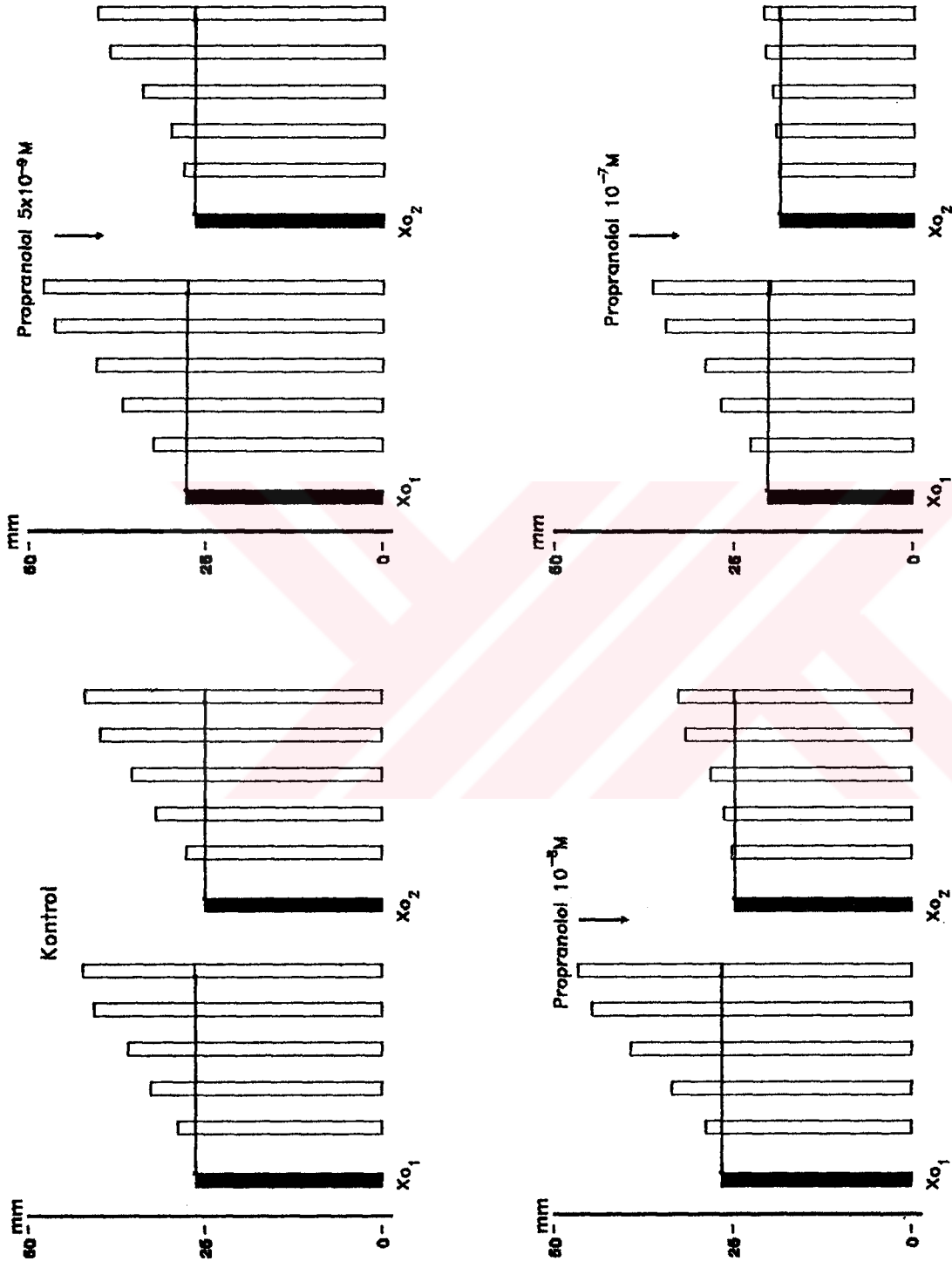


B

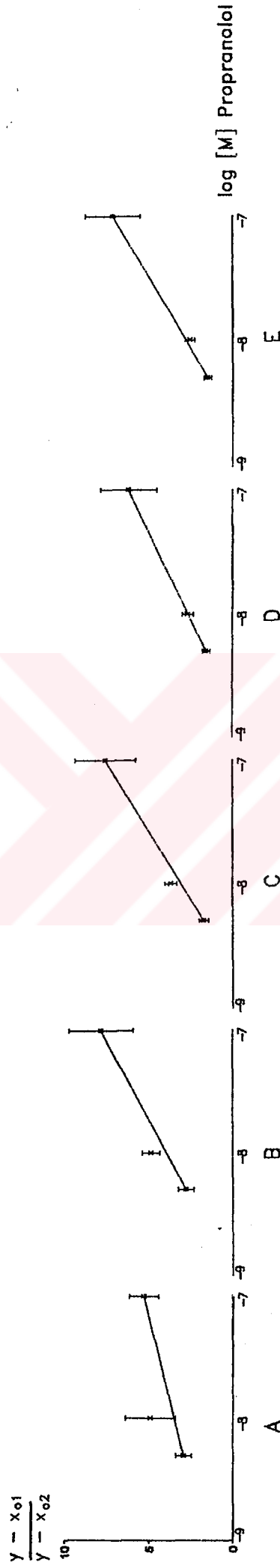


Şekil 5. izole kurbağa atrium dokusu üzerinde sırası ile  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-5}$ , ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonda kümülatif olarak izoprenalin veya dopamin uygulamasına verilen cevaplar ile ilgili trase örnekleri gösterilmiştir. (A) ilk 3 uygulamanın izoprenalin, son uygulamanın dopamin ve (B) ise ilk 3 uygulamanın dopamin, son uygulamanın izoprenalin olduğu gruplara ait trase örneklerini teşkil etmektedir.

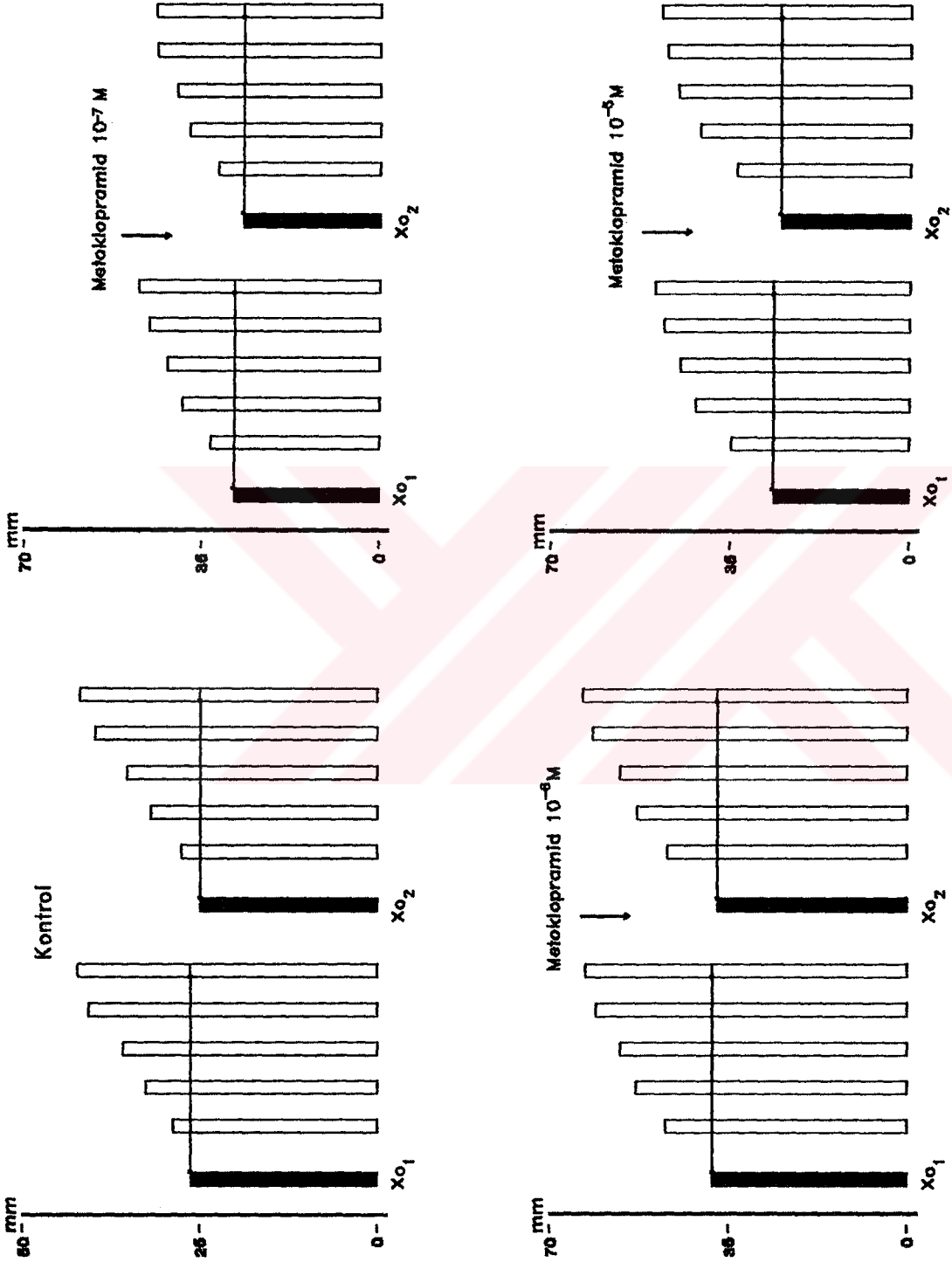
● izoprenalin, ▲ ise dopamin uygulamasını işaret etmektedir.



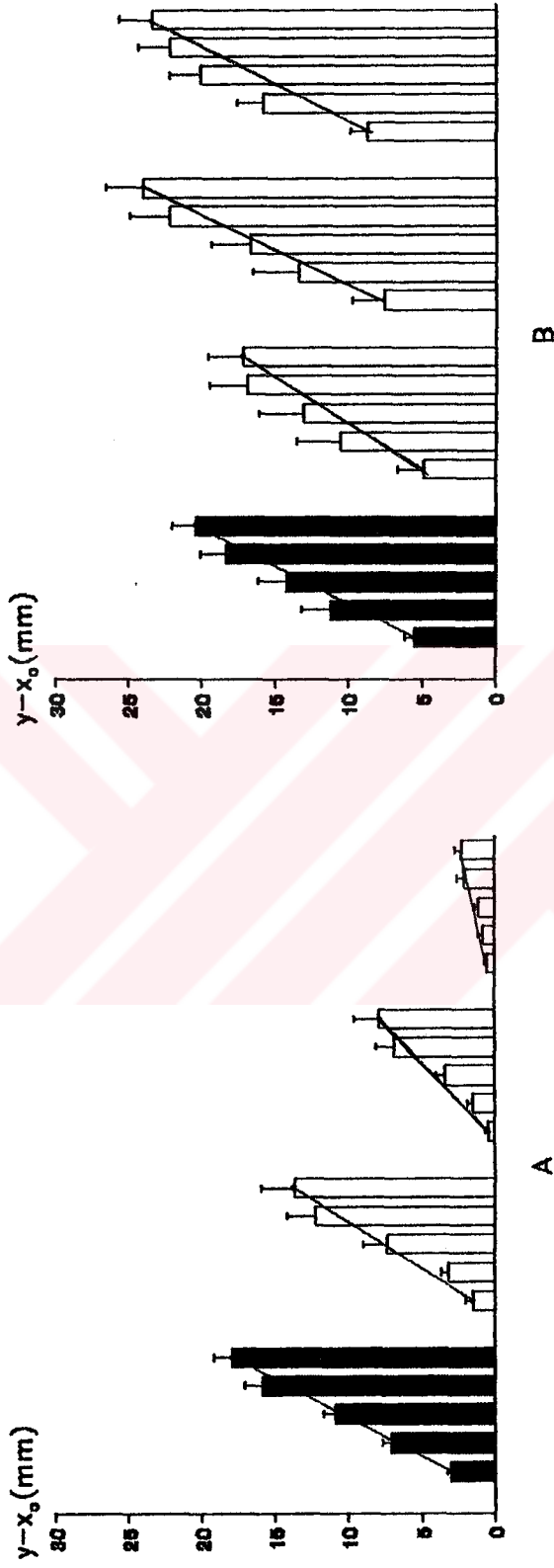
Şekil 6. izole kurbaga atrium dokusu üzerinde değişik konsantrasyonlarda propranolol içeren ortamların dopamin cevablarına etkisi. Birbirini izleyen iki seri dopamin ( sırası ile  $10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4} M$  ) uygulamalarından sonra oluşan kasılma boyları açık renk, dopamin uygulamasından önceki kasılma boyları ise koyu renk sütunlar şeklinde gösterilmiştir. Her sütun ortalama değerleri ifade etmektedir.  $X_{01}$  birinci seri,  $X_{02}$  ise ikinci seri uygulamalarda gözlenen spontan kasılma boylarını ifade etmektedir.



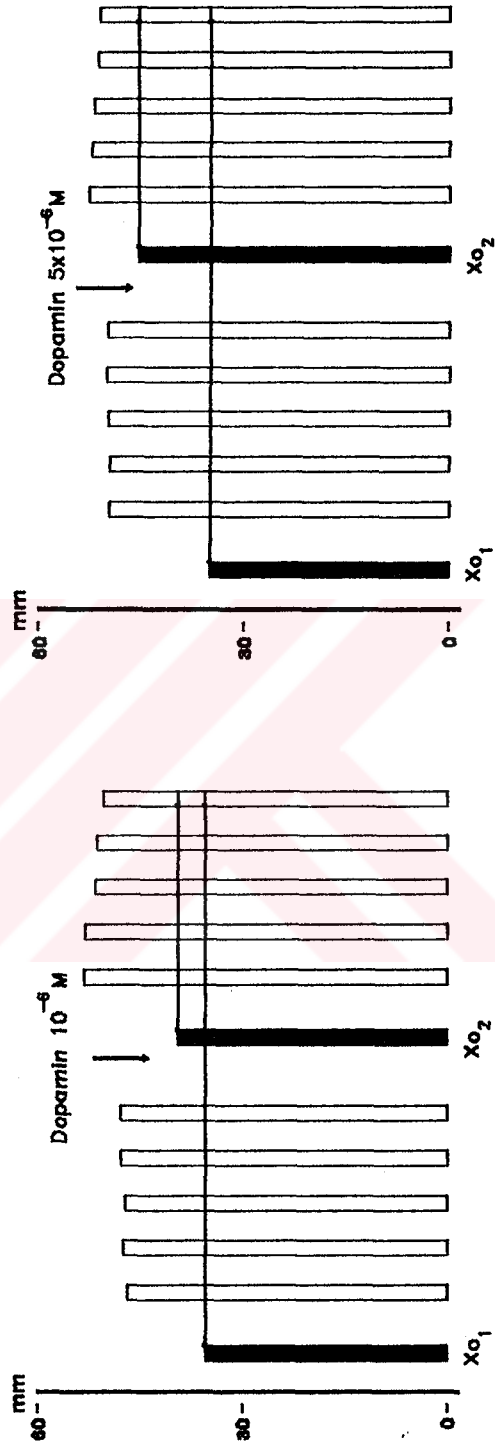
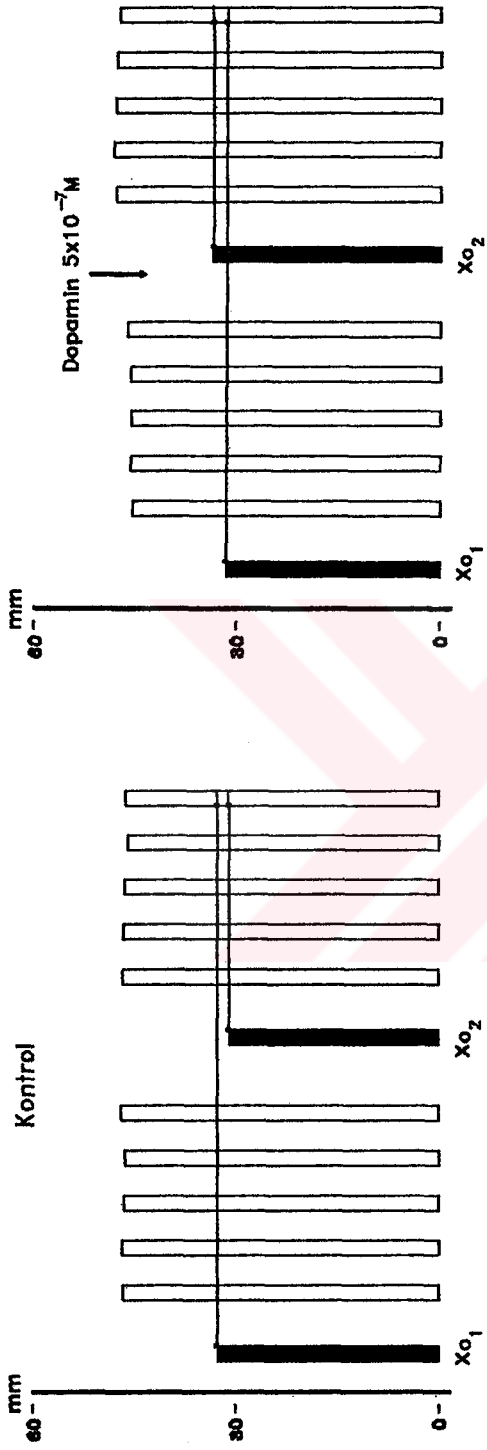
Şekil 7. Propranolol içermeyen ortamda dopamine verilen cevabın, antagonistli ortamda gözlenen cevaba oranı log propranolol molar konsantrasyonlarına karşı dopaminin her konsantrasyonu için ayrı ayrı grafik halinde sunulmuştur. (A) $10^{-6}$ , (B) $5 \times 10^{-5}$ , (C) $10^{-5}$ , (D) $5 \times 10^{-5}$  ve (E) $10^{-4}$  M dopamin konsantrasyonlarını ifade etmektedir.



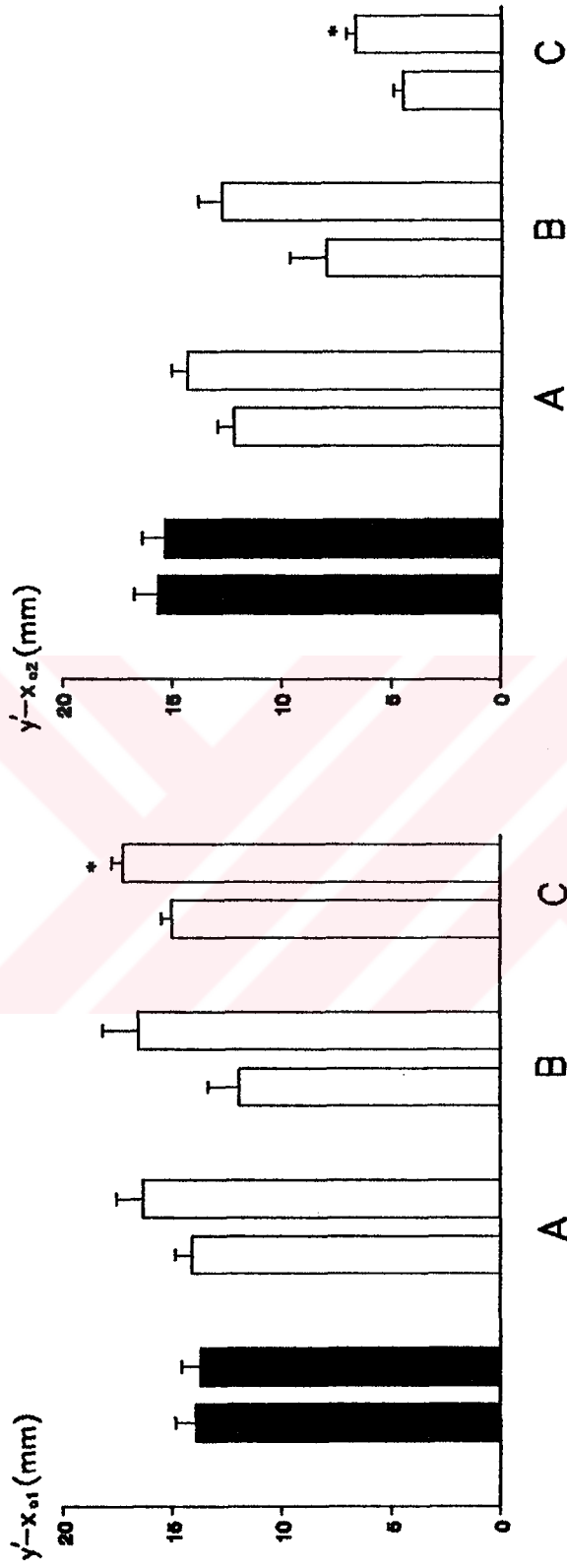
Şekil 8. izole kurbaga atrium dokusu üzerinde değişik konsantrasyonlarda metoklopramid içeren ortamların dopamin cevablarına etkisi. Birbirini izleyen iki seri dopamin ( sırası ile  $10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M ) uygulamalarından sonra oluşan kasılma boyları açık renk, dopamin uygulamasından önceki kasılma boyları ise koyu renk sütunlar şeklinde gösterilmiştir. Her sütun ortalama değerleri ifade etmektedir.  $X_{01}$  birinci seri,  $X_{02}$  ise ikinci seri uygulamalarda gözlenen spontan kasılma boylarını ifade etmektedir.



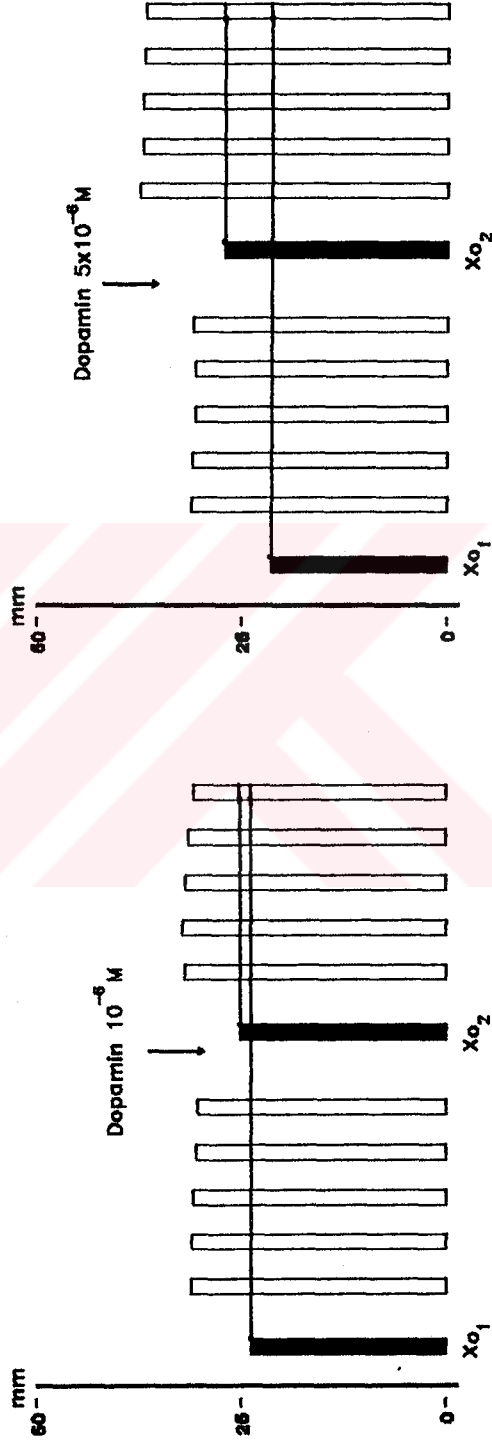
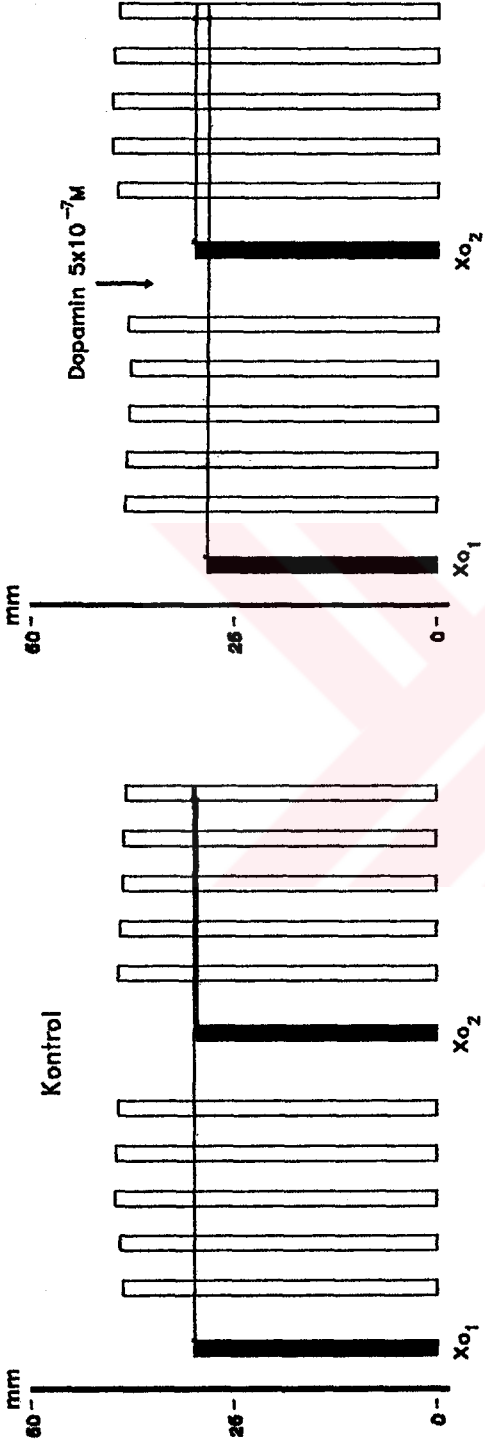
Şekil 9. izole kurbağa atrium dokusu üzerinde dopamin-propranolol ve dopamin-metoklopramid etkileşmeleri. Koyu renk sütunlar kontrol değerlerini, açık renk sütunlar ise (A) propranolol ( sırası ile  $5 \times 10^{-8}$ ,  $10^{-8}$  ve  $10^{-7}$  M ) ve (B) metoklopramid ( sırası ile  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  ve  $10^{-5}$  M ) inkübasyonunda sırası ile  $10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M dopamine verilen cevapları temsil etmektedir ( ortalama  $\pm$  SE ).



Şekil 10. izole kurbağa atrium doku üzerinde değişik konsantrasyonlarda dopamin içeren ortamların dopamin cevablarına etkisi. Birbirini izleyen iki seri dopamin ( $5 \times 10^{-6} M$ ) uygulamalarından sonra oluşan kasılma boyları açık renk, dopamin uygulamasından önceki kasılma boyları ise koyu renk sütunlar şeklinde gösterilmiştir. Her sütun ortalama değerleri ifade etmektedir.  $X_{01}$  birinci seri,  $X_{02}$  ise ikinci seri uygulamalarda gözlenen spontan kasılma boylarını ifade etmektedir.

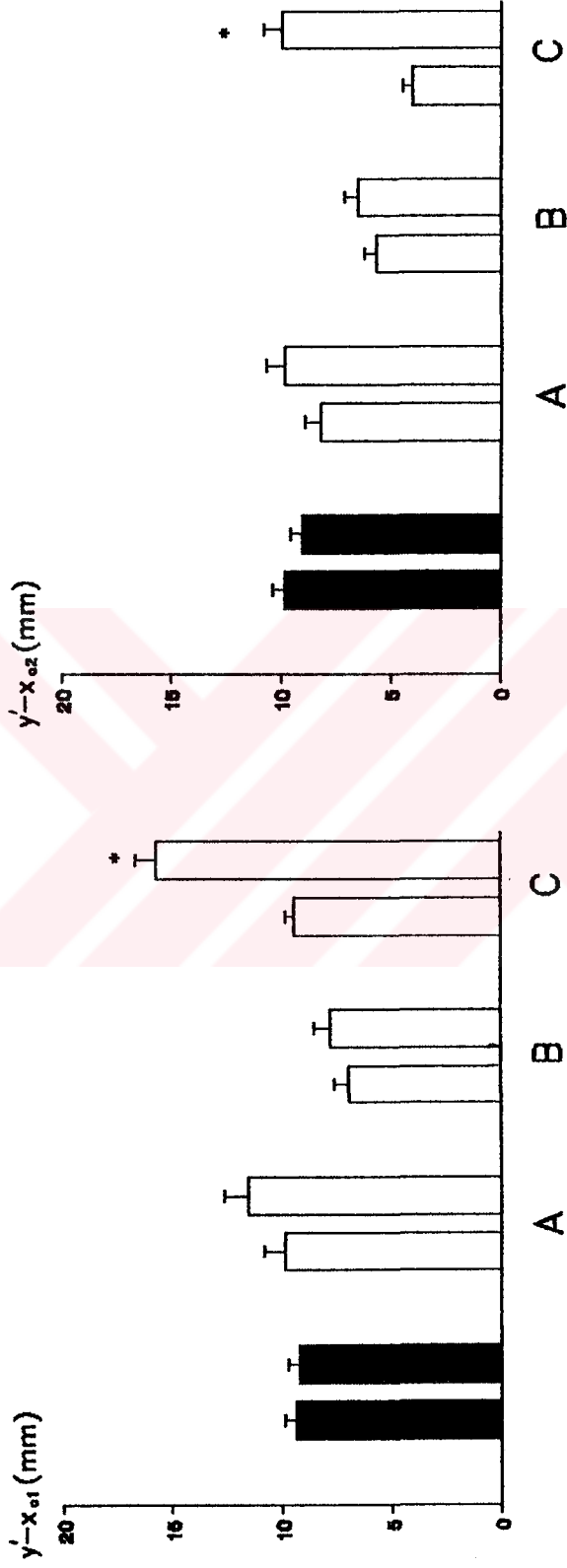


Şekil 11. izole kurbağa atrium dokusunun  $5 \times 10^{-6}$  M dopamin'e verdiği cevaplar ile ilgili  $y'-x_{01}$  ve  $y'-x_{02}$  değerleri. Koyu renk sütunlar kontrol değerlerini, açık renk sütunlardan birincisi dopamin içermeyen ortamda, ikincisi ise (A) $5 \times 10^{-7}$ , (B) $10^{-8}$  ve (C) $5 \times 10^{-6}$  M dopamin içeren ortamda dopamine verilen cevapları temsil etmektedir ( $\pm$  SE).  
\* istatistiksel yönden anlamlılığı belirtmektedir.

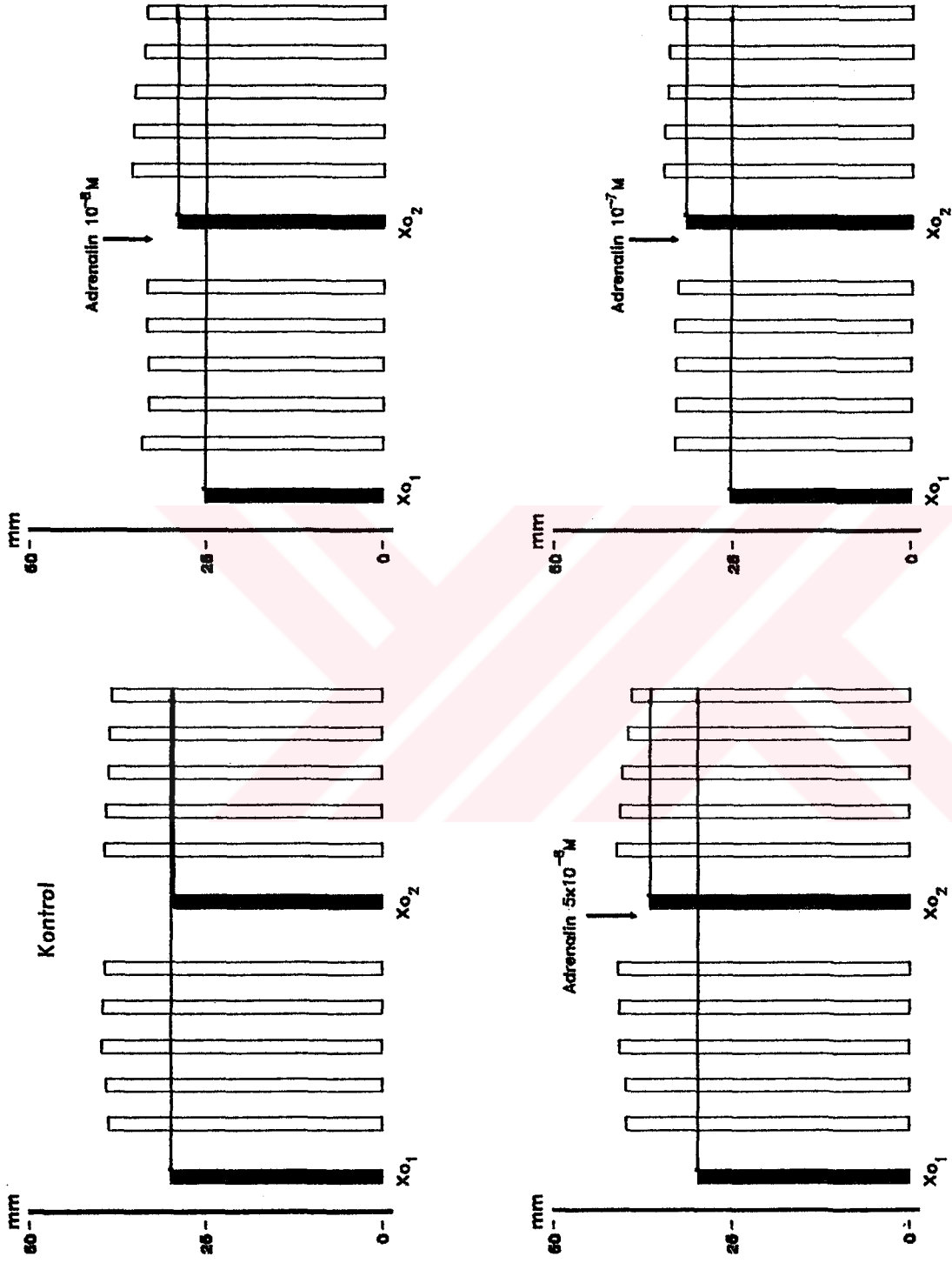


Şekil 12. İzole kurbuğa strium dokusu üzerinde değişik konsantrasyonlarda dopamin içeren ortamların adrenalin cevablarına etkisi. Birbirini izleyen iki seri adrenalin ( $5 \times 10^{-8}$  M) uygulamalarından sonra oluşan kasılma boyları açık renk, adrenalin uygulamasından önceki kasılma boyları ise koyu renk sütunlar şeklinde gösterilmiştir. Her sütun ortalama değerleri ifade etmektedir.  $X_{o1}$  birinci seri,  $X_{o2}$  ise ikinci seri uygulamalarda gözlenen spontan kasılma boylarını ifade etmektedir.

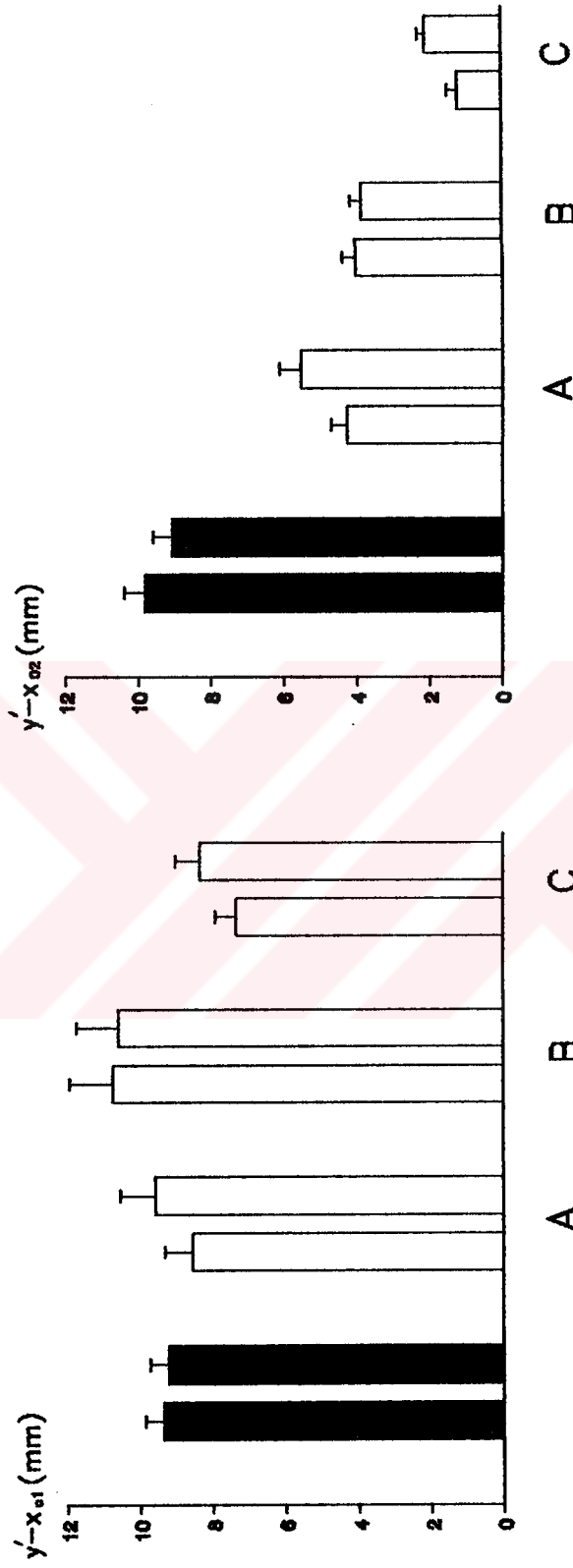




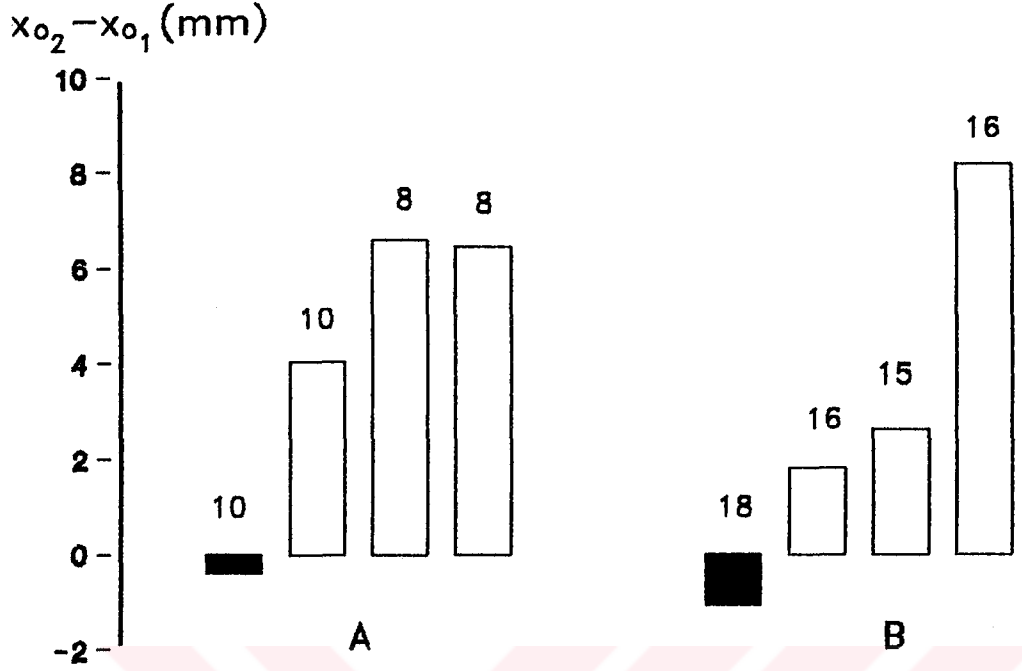
**Şekil 13.** İzole kurbağa atrium dokusunun  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin'e verdiği cevaplar ile ilgili  $y'-x_{01}$  ve  $y'-x_{02}$  değerleri. Koyu renk sütunlar kontrol değerlerini, açık renk sütunlardan birincisi dopamin içermeyen ortamda, ikincisi ise (A) $5 \times 10^{-7}$ , (B) $10^{-8}$  ve (C) $5 \times 10^{-8}$  M dopamin içeren ortamda adrenalin'e verilen cevapları temsil etmektedir ( $\pm$  SE).  
\* istatistiksel yönden anlamlılığı belirtilmektedir.



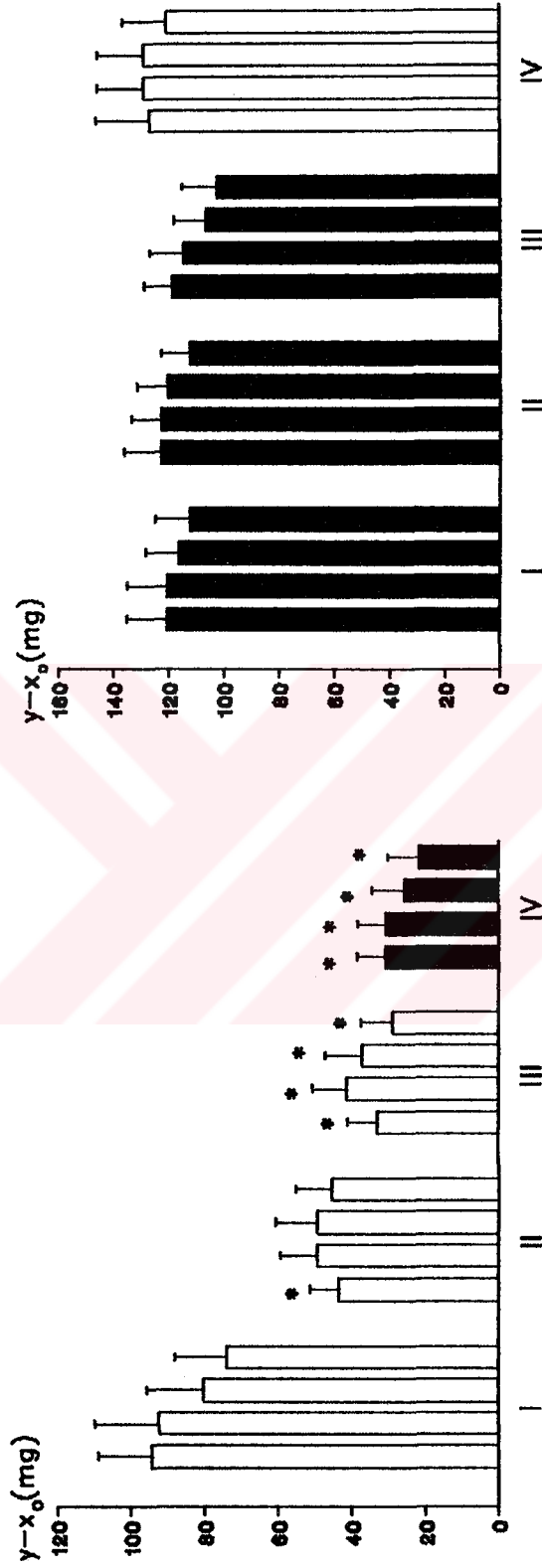
Şekil 14. İzole kurbaga atrium dokusu üzerinde değişik konsantrasyonlarda adrenalin içeren ortamların adrenalin cevablarına etkisi. Birbirini izleyen iki seri adrenalin ( $5 \times 10^{-8} M$ ) uygulamalarından sonra oluşan kasılma boyları açık renk, adrenalin uygulamasından önceki kasılma boyları ise koyu renk sütunlar şeklinde gösterilmiştir. Her sütun ortalama değerleri ifade etmektedir.  $X_{O_1}$  birinci seri,  $X_{O_2}$  ise ikinci seri uygulamalarda gözlenen spontan kasılma boylarını ifade etmektedir.



Şekil 15. izole kurbaga atrium dokusunun  $5 \times 10^{-8}$  M adrenalin'e verdiği cevaplar ile ilgili  $y'-x_{01}$  ve  $y'-x_{02}$  değerleri. Koyu renk sütunlar kontrol değerlerini, açık renk sütunlardan birincisi adrenalin içermeyen ortamda, ikincisi ise (A) $10^{-8}$ , (B) $5 \times 10^{-7}$  ve (C) $10^{-6}$  M adrenalin içeren ortamda adrenalin'e verilen cevapları temsil etmektedir ( $\pm$  SE).



Şekil 16. izole kurbağa atrium dokusunun kasılma boyu üzerinde değişik ortamların etkisi. Koyu renk sütunlar kontrol değerlerini, açık renk sütunlar ise (A) Adrenalin (sırası ile  $10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-8}$  ve  $10^{-7}$  M) ve (B) Dopamin (Sırası ile  $5 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-8}$  ve  $5 \times 10^{-8}$  M) inkübasyonu sırasındaki artışları temsil etmektedir (ortalama  $\pm$  SE). Sütunların üzerindeki sayılar değerlendirilen preparat sayısını göstermektedir.



Şekil 17. izole kurbağa atrium dokusu üzerinde kümülatif izoprenalin ( açık sütunlar ) veya dopamin ( koyu sütunlar ) uygulamasının neden olduğu kontraktilite artışları gösterilmiştir. Dörtlü sütunlardan her biri soldan sağa doğru sırası ile 10-7, 10-8, 10-5 ve 10-4 M konsantrasyona verilen cevabı temsil etmektedir ( ortalama  $\pm$  SE ). Roman rakamları aynı doku üzerinde uygulama sırasını ifade etmektedir.

\* istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 1. Değişik konsantrasyonlarda uygulanan dopamin ile ilgili y - x<sub>c</sub> ve y / x<sub>c</sub> değerleri (±SE) ve bu değerler üzerinde propranolol'un etkisi.

	10 <sup>-8</sup> **	5x10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-5</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-6</sup>	5x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup> M
y - x <sub>c</sub>	2.63±0.43	6.25±0.84	9.49±1.09	14.3±1.43	16.6±1.51	2.70±0.56	6.94±1.15	10.3±1.69	15.0±1.50	17.1±1.55
y / x <sub>c</sub>	1.10±0.02	1.24±0.03	1.36±0.03	1.56±0.05	1.65±0.06	1.11±0.02	1.26±0.03	1.43±0.05	1.61±0.06	1.70±0.06
n = 15										
5x10 <sup>-8</sup> M										
y - x <sub>c</sub>	4.63±0.73	9.06±1.53	12.8±2.21	18.8±2.93	20.5±2.84	1.55±0.54*	3.23±0.50*	7.37±1.63	12.0±2.22	13.7±2.27
y / x <sub>c</sub>	1.19±0.04	1.37±0.08	1.50±0.09	1.78±0.15	1.86±0.15	1.05±0.02*	1.14±0.02*	1.29±0.04	1.51±0.10	1.59±0.11
n = 7										
10 <sup>-8</sup> M										
y - x <sub>c</sub>	2.26±0.49	7.60±0.80	12.7±1.25	18.3±2.30	20.2±2.30	0.46±0.20*	1.56±0.31*	3.44±0.65*	6.89±1.25*	7.89±1.67*
y / x <sub>c</sub>	1.11±0.03	1.31±0.04	1.53±0.06	1.76±0.11	1.84±0.11	1.00±0.00*	1.07±0.01*	1.15±0.03*	1.31±0.07*	1.37±0.10*
n = 9										
10 <sup>-7</sup> M										
y - x <sub>c</sub>	2.88±0.47	6.58±1.60	8.78±2.10	13.4±3.60	16.6±3.75	0.54±0.16*	0.84±0.30*	1.16±0.29*	2.16±0.45*	2.32±0.48*
y / x <sub>c</sub>	1.14±0.04	1.36±0.11	1.48±0.14	1.81±0.23	1.91±0.25	1.05±0.01*	1.06±0.02*	1.07±0.02*	1.14±0.03*	1.16±0.04*
n = 10										

\* İstatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

\*\* Rakamlar uygulanan dopamin'in molar konsantrasyonlarını ve uygulama sıralarını göstermektedir.

↓ Konsantrasyonu molar olarak ilgili yere kaydedilmiş olan propranolol'un ortama ilavesini göstermektedir.

n Değerlendirilen preparat sayısını ifade etmektedir.

Tablo 2. Değişik konsantrasyonlarda uygulanan dopamin ile ilgili  $y - x_0$  ve  $y / x_0$  değerleri ( $\pm SE$ ) ve bu değerler üzerinde metoklopramid'in etkisi.

	10 <sup>-6</sup> *	5x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	5x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-6</sup>	5x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	5x10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-4</sup> M
$y - x_0$	2.63±0.43	6.25±0.84	9.49±1.09	14.3±1.43	16.6±1.51	2.70±0.56	6.94±1.15	10.3±1.69	15.0±1.50	17.1±1.55
$y / x_0$	1.10±0.02	1.24±0.03	1.36±0.03	1.56±0.05	1.65±0.06	1.11±0.02	1.26±0.03	1.43±0.05	1.61±0.06	1.70±0.06
$n = 15$										
<b>10<sup>-7</sup> M</b>										
$y - x_0$	4.53±1.60	10.2±2.32	13.3±2.59	16.9±2.32	18.8±2.52	4.97±1.75	10.6±2.98	13.1±3.05	17.0±2.57	17.2±2.41
$y / x_0$	1.15±0.04	1.34±0.06	1.44±0.06	1.59±0.04	1.67±0.04	1.17±0.05	1.37±0.09	1.47±0.08	1.67±0.08	1.69±0.09
$n = 8$										
<b>10<sup>-6</sup> M</b>										
$y - x_0$	7.27±1.87	13.1±3.61	16.1±3.09	20.9±2.93	22.9±2.68	7.60±2.18	13.4±3.15	16.8±2.66	22.3±2.71	24.1±2.57
$y / x_0$	1.17±0.02	1.31±0.06	1.40±0.04	1.56±0.07	1.65±0.09	1.19±0.04	1.33±0.05	1.47±0.04	1.65±0.10	1.75±0.16
$n = 6$										
<b>10<sup>-5</sup> M</b>										
$y - x_0$	8.40±1.48	15.4±2.02	18.4±2.01	21.5±2.13	23.3±2.34	8.78±1.13	15.9±1.77	20.2±2.08	22.2±2.20	23.5±2.28
$y / x_0$	1.39±0.12	1.67±0.15	1.80±0.15	1.93±0.15	20.0±0.17	1.37±0.05	1.69±0.11	1.86±0.12	1.95±0.12	1.99±0.11
$n = 8$										

\* Rakamlar uygulanan dopamin'in molar konsantrasyonlarını ve uygulama sıralarını göstermektedir.  
 ↓ Konsantrasyonu molar olarak ilgili yere kaydedilmiş olan metoklopramid'in ortama ilavesini göstermektedir.

n Değerlendirilen preparat sayısını ifade etmektedir.

Tablo 3. iki seri halinde tek doz olarak uygulanan dopamin ile ilgili y - x<sub>0</sub> ve y / x<sub>0</sub> değerleri ( $\pm$ SE) ve bu değerler üzerinde dopamin inkübasyonunun etkisi.

	1.**	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.
y - x <sub>0</sub>	14.0 $\pm$ 2.53	14.1 $\pm$ 1.76	13.8 $\pm$ 2.11	13.6 $\pm$ 2.05	14.2 $\pm$ 2.11	15.8 $\pm$ 2.35	15.4 $\pm$ 2.40	15.4 $\pm$ 2.43	14.9 $\pm$ 2.41	15.3 $\pm$ 2.31
y / x <sub>0</sub>	1.44 $\pm$ 0.06	1.44 $\pm$ 0.06	1.44 $\pm$ 0.06	1.43 $\pm$ 0.06	1.45 $\pm$ 0.06	1.52 $\pm$ 0.06	1.52 $\pm$ 0.06	1.52 $\pm$ 0.06	1.50 $\pm$ 0.05	1.52 $\pm$ 0.06
n = 8										
<b>5x10<sup>-7</sup> M</b>										
y - x <sub>0</sub>	14.1 $\pm$ 1.60	14.1 $\pm$ 1.76	14.0 $\pm$ 1.86	14.1 $\pm$ 1.82	14.6 $\pm$ 2.02	14.5 $\pm$ 1.49	14.7 $\pm$ 1.59	14.5 $\pm$ 1.72	14.3 $\pm$ 1.95	13.8 $\pm$ 1.81
y / x <sub>0</sub>	1.55 $\pm$ 0.11	1.55 $\pm$ 0.11	1.53 $\pm$ 0.10	1.53 $\pm$ 0.09	1.55 $\pm$ 0.10	1.49 $\pm$ 0.08	1.51 $\pm$ 0.09	1.49 $\pm$ 0.08	1.48 $\pm$ 0.07	1.47 $\pm$ 0.08
n = 8										
<b>10<sup>-6</sup> M</b>										
y - x <sub>0</sub>	11.5 $\pm$ 2.83	12.0 $\pm$ 3.30	11.7 $\pm$ 3.35	12.3 $\pm$ 3.30	12.3 $\pm$ 3.20	13.8 $\pm$ 2.71	13.7 $\pm$ 2.74	12.2 $\pm$ 2.37	12.0 $\pm$ 2.73	11.0 $\pm$ 2.68
y / x <sub>0</sub>	1.36 $\pm$ 0.11	1.38 $\pm$ 0.12	1.37 $\pm$ 0.12	1.40 $\pm$ 0.12	1.40 $\pm$ 0.12	1.41 $\pm$ 0.08	1.41 $\pm$ 0.09	1.37 $\pm$ 0.08	1.36 $\pm$ 0.08	1.34 $\pm$ 0.08
n = 8										
<b>5x10<sup>-6</sup> M</b>										
y - x <sub>0</sub>	14.9 $\pm$ 1.08	14.8 $\pm$ 1.32	15.0 $\pm$ 1.21	15.3 $\pm$ 1.19	15.1 $\pm$ 1.08	7.33 $\pm$ 1.10*	6.95 $\pm$ 0.95*	6.83 $\pm$ 0.85*	6.33 $\pm$ 0.94*	5.95 $\pm$ 1.04*
y / x <sub>0</sub>	1.56 $\pm$ 0.13	1.56 $\pm$ 0.13	1.56 $\pm$ 0.13	1.56 $\pm$ 0.12	1.57 $\pm$ 0.13	1.21 $\pm$ 0.06*	1.20 $\pm$ 0.06*	1.17 $\pm$ 0.04*	1.16 $\pm$ 0.04*	1.15 $\pm$ 0.04*
n = 8										

\* istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

\*\* Rakamlar 5x10<sup>-6</sup> M dopamin uygulama sıralarını göstermektedir.

! Konsantrasyonu molar olarak ilgili yere kaydedilmiş olan dopamin'in ortama ilavesini göstermektedir.

n Değerlendirilen preparat sayısını ifade etmektedir.



Tablo 4. İki seri halinde tek doz olarak uygulanan adrenalin ile ilgili  $y - x_0$  ve  $y / x_0$  değerleri ( $\pm SE$ ) ve bu değerler üzerinde dopamin inkübasyonunun etkisi.

	1.*	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.
$y - x_0$	8.86 $\pm$ 1.24	9.26 $\pm$ 1.11	9.76 $\pm$ 1.00	9.66 $\pm$ 1.04	9.36 $\pm$ 1.15	9.76 $\pm$ 1.17	9.56 $\pm$ 1.05	9.16 $\pm$ 1.25	9.06 $\pm$ 1.09	8.50 $\pm$ 1.04
$y / x_0$	1.31 $\pm$ 0.04	1.33 $\pm$ 0.04	1.36 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.34 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.34 $\pm$ 0.06	1.35 $\pm$ 0.06	1.33 $\pm$ 0.06
$n = 10$										
$5 \times 10^{-7} M$										
$y - x_0$	10.1 $\pm$ 2.34	9.98 $\pm$ 2.22	9.73 $\pm$ 2.09	9.60 $\pm$ 2.04	9.97 $\pm$ 2.20	9.58 $\pm$ 2.00	10.2 $\pm$ 2.13	10.2 $\pm$ 1.97	10.1 $\pm$ 1.85	9.45 $\pm$ 1.81
$y / x_0$	1.33 $\pm$ 0.05	1.33 $\pm$ 0.05	1.33 $\pm$ 0.05	1.32 $\pm$ 0.04	1.33 $\pm$ 0.05	1.31 $\pm$ 0.04	1.33 $\pm$ 0.04	1.33 $\pm$ 0.04	1.33 $\pm$ 0.04	1.30 $\pm$ 0.03
$n = 8$										
$10^{-6} M$										
$y - x_0$	7.34 $\pm$ 1.42	7.20 $\pm$ 1.38	7.06 $\pm$ 1.65	6.63 $\pm$ 1.59	6.48 $\pm$ 1.39	6.83 $\pm$ 1.47	7.11 $\pm$ 1.53	6.69 $\pm$ 1.40	6.40 $\pm$ 1.40	5.69 $\pm$ 1.31
$y / x_0$	1.34 $\pm$ 0.06	1.34 $\pm$ 0.07	1.33 $\pm$ 0.08	1.31 $\pm$ 0.07	1.31 $\pm$ 0.07	1.30 $\pm$ 0.06	1.31 $\pm$ 0.06	1.30 $\pm$ 0.06	1.28 $\pm$ 0.06	1.26 $\pm$ 0.05
$n = 7$										
$5 \times 10^{-6} M$										
$y - x_0$	9.73 $\pm$ 0.61	9.48 $\pm$ 0.87	9.23 $\pm$ 0.99	9.23 $\pm$ 0.99	9.47 $\pm$ 1.09	10.4 $\pm$ 1.82	11.0 $\pm$ 1.92	10.0 $\pm$ 1.91	9.93 $\pm$ 2.02	9.68 $\pm$ 2.05
$y / x_0$	1.53 $\pm$ 0.09	1.53 $\pm$ 0.10	1.52 $\pm$ 0.11	1.53 $\pm$ 0.11	1.54 $\pm$ 0.12	1.45 $\pm$ 0.10	1.44 $\pm$ 0.11	1.44 $\pm$ 0.11	1.44 $\pm$ 0.11	1.43 $\pm$ 0.12
$n = 8$										

\* Rakamlar  $5 \times 10^{-6} M$  adrenalin uygulama sıralarını göstermektedir.  
 ↓ Konsantrasyonu molar olarak ilgili yere kaydedilmiş olan dopamin'in ortama ilavesini göstermektedir.  
 n Değerlendirilen preparat sayısını ifade etmektedir.

Tablo 5. İki seri halinde tek doz olarak uygulanan adrenalin ile ilgili  $y - x_0$  ve  $y / x_0$  değerleri ( $\pm SE$ ) ve bu değerler üzerinde adrenalin inkübasyonunun etkisi.

	1.**	2.	3.	4.	5.	1.	2.	3.	4.	5.
$y - x_0$	8.86 $\pm$ 1.24	9.26 $\pm$ 1.11	9.76 $\pm$ 1.00	9.66 $\pm$ 1.04	9.36 $\pm$ 1.15	9.76 $\pm$ 1.17	9.56 $\pm$ 1.05	9.16 $\pm$ 1.25	9.06 $\pm$ 1.09	8.50 $\pm$ 1.04
$y / x_0$	1.31 $\pm$ 0.04	1.33 $\pm$ 0.04	1.36 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.34 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.34 $\pm$ 0.06	1.35 $\pm$ 0.06	1.33 $\pm$ 0.06
$n = 10$										
10-s M										
$y - x_0$	8.89 $\pm$ 1.79	8.32 $\pm$ 1.81	8.32 $\pm$ 1.77	8.62 $\pm$ 1.83	8.62 $\pm$ 1.82	6.50 $\pm$ 1.50	6.20 $\pm$ 1.47	6.00 $\pm$ 1.37	4.70 $\pm$ 1.13	4.40 $\pm$ 1.13
$y / x_0$	1.38 $\pm$ 0.09	1.34 $\pm$ 0.09	1.35 $\pm$ 0.09	1.36 $\pm$ 0.09	1.36 $\pm$ 0.09	1.23 $\pm$ 0.05	1.22 $\pm$ 0.05	1.20 $\pm$ 0.05	1.16 $\pm$ 0.04	1.16 $\pm$ 0.04
$n = 10$										
5x10-s M										
$y - x_0$	9.93 $\pm$ 2.60	10.1 $\pm$ 2.40	11.0 $\pm$ 2.90	11.1 $\pm$ 2.99	11.3 $\pm$ 2.99	4.73 $\pm$ 1.22	4.23 $\pm$ 0.93	3.98 $\pm$ 0.64*	3.10 $\pm$ 0.45*	3.10 $\pm$ 0.38*
$y / x_0$	1.31 $\pm$ 0.05	1.33 $\pm$ 0.04	1.35 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.36 $\pm$ 0.05	1.13 $\pm$ 0.02*	1.12 $\pm$ 0.03*	1.12 $\pm$ 0.02*	1.10 $\pm$ 0.02*	1.10 $\pm$ 0.02*
$n = 8$										
10-7 M										
$y - x_0$	7.75 $\pm$ 1.13	7.63 $\pm$ 1.04	7.63 $\pm$ 1.26	7.63 $\pm$ 1.30	7.50 $\pm$ 1.29	3.13 $\pm$ 0.44*	2.88 $\pm$ 0.62*	2.50 $\pm$ 0.75*	2.38 $\pm$ 0.58*	2.25 $\pm$ 0.79*
$y / x_0$	1.35 $\pm$ 0.06	1.35 $\pm$ 0.06	1.34 $\pm$ 0.07	1.34 $\pm$ 0.06	1.33 $\pm$ 0.05	1.11 $\pm$ 0.02*	1.10 $\pm$ 0.02*	1.09 $\pm$ 0.02*	1.09 $\pm$ 0.02*	1.08 $\pm$ 0.02*
$n = 8$										

\* İstatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

\*\* Rakamlar 5x10-s M adrenalin uygulama sıralarını göstermektedir.

↓ Konsantrasyonu molar olarak ilgili yere kaydedilmiş olan adrenalin'in ortama ilavesini göstermektedir.

n Değerlendirilen preparat sayısını ifade etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Amenta F., Gallo P., Rossodivita A., Ricci A.: Radioligand binding and autoradiographic analysis of dopamine receptors in the human heart. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 347:147-154, 1993.
2. Baysal F., Vural H.: Effects of PGE<sub>1</sub> on the frog ventriküler strip. *Experientia*, 30:71, 1974.
3. Bravo G., Ghysel-Burton J., Jaumin P., Godfraind T.: A comparison of the inotropic effects of dopamine and epinine in human isolated cardiac preparations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257(1):439-443, 1991.
4. Brodde O.E.:  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -Adrenoceptors in the human heart: Properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol. Rev.*, 43(2):203-234, 1991.
5. Brodde O.E., Inui J., Motomura S., Schümann H.J.: The mode of direct action of dopamine on the rabbit heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2:567-582, 1980.
6. Brown L.: Pharmacological responses to dopamine in isolated guinea-pig cardiovascular tissues: mechanisms of action. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 308:47-62, 1990.
7. Deighton N.M., Motomura S., Bals S., Zerkowski H.R., Brodde O.E.: Characterization of the beta adrenoceptor subtype(s) mediating the positive inotropic effects of epinine, dopamine, dobutamine, denopamine and xamoterol in isolated human right atrium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 262(2):532-538, 1992.
8. Dikmen A., Baysal F.: Kurbağa ventrikül stripi üzerinde adrenalin-propranolol etkileşmesi. *Ç.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 1(2):106-110, 1976.
9. Dikmen A., Baysal F.: Kaplumbağa ventrikül şeritleri üzerinde izoproterenolün etkisi. *Ondokuzmayıs Tıp Dergisi*, 2:119-127, 1983.
10. Göçmen C., Yaktubay N., Dikmen A., Şingirik E., Önder S., Baysal F.: izole kurbağa ventrikül şeritleri üzerinde dobutamin ve izoprenalin etkileri ile ilgili bir çalışma. *Ç.Ü. Sağlık*

Bilimleri Dergisi (Baskıda).

11. Hayes R., Howard J.C., Nasmyth P.A.: The influence of drugs on the overflow of noradrenaline and the identification of receptors in guinea-pig atria. *Br. J. Pharmacol.*, 76:195-200, 1982.
12. Hoffman B.B., Lefkowitz R.J.: Catecholamines and sympathomimetic drugs. Goodman & Gilman's *The Pharmacol Basis of Therapeutics*. 8 th.Edition. ed. Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S. & Taylor P., pp.187-220, Oxford: Pergamon Press. 1990.
13. Kayaalp S.O.: Nöroleptik ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*, cilt II, s.1911-1945, Feryal Matbaası, 1992.
14. Kayaalp S.O.: Otonomik sinir sistemi ilaçlarına giriş. *Tıbbi Farmakoloji*, cilt III, s.2193-2269, Feryal Matbaası, 1993.
15. Kayaalp S.O.: Sempatomimetik ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*, cilt III, s.2338-2390, Feryal Matbaası, 1993.
16. Kazuno H.: Dopamine-induced cyclic AMP increase in canine myocardium, kidney and superior mesenteric artery. *Acta. Med. Okayama.*, 36(2):99-112, 1982.
17. Kelemen K., Marko R., Kecskemeti V.: Effect of dopamine on the inward membrane currents of the sinoauricular fibers of the frog heart. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 37;421-427, 1985.
18. Martinez M.I., Morales-Olivas F.J., Rubio F.: The lack of the effect DA-1 and DA-2 dopamine agonists on the isolated guinea-pig atria. *J. Auton. Pharmacol.*, 7(2);111-117, 1987.
19. Molenaar P., McPherson G.A., Malta E., Raper C.: Comparison of beta-adrenoceptor populations in cat and guinea-pig left atria. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37(4):257-260, 1985.
20. Ojewole J.A.O., Akinwande K.I.: Effects of sympathomimetic drugs on reptilian atrial muscles. *Meth. and Find Explt. Clin. Pharmacol.*, 6(5):245-253, 1984.
21. Perkins J.P.: Catecholamine-induced modification of the functional state of  $\beta$ -adrenergic receptors. *TIPS*, 2(12):326-328, 1981.
22. Sandrini M., Benelli A., Baraldi M.: Dopamine receptors in the guinea-pig heart: A binding study. *Life Sci.*, 35(18):1839-

1849, 1984.

23. Stene-Larsen G., Helle K.B.: Evidence against a transformation of the  $\beta_2$ -adrenoceptor in the frog heart by changes in temperature or metabolic state. *Life Sci.*, 23:2681-2688, 1978.

24. Watson S., Girdlestone D.: Receptor & ion Channel nomenclature supplement. *TIPS*, fifth edition, 1994.

