

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

175563

**KURBAĞA VENTRİKÜLÜNDE  
ALFA ADRENERJİK RESEPTÖRLER  
VE ALT GRUPLARININ İNCELENMESİ**

**FARMAKOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**Ecz. YUSUF SARIOĞLU**

**ANKARA — 1982**

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

KURBAĞA VENTRİKÜLÜNDE  
ALFA ADRENERJİK RESEPTÖRLER  
VE ALT GRUPLARININ İNCELENMESİ

FARMAKOLOJİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Ecz. YUSUF SARIOĞLU

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ-DOÇ. DR. MUSTAFA İLHAN

ANKARA - 1981

## Ö N S Ö Z

Çalışmalarında değerli desteğini gördüğüm H. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bölüm Başkanı Sayın hocam Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'e, tezin hazırlanmasında büyük katkıları olan Sayın Doç. Dr. Mustafa İlhan'a ve yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

H. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü'nde eğitim ve araştırma çalışmalarım süresince Bölüm arkadaşlarımla göstermiş oldukları yakın ilgiye ve desteklerine ayrıca teşekkür ederim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

BÖLÜM I.	GİRİŞ .....	1
BÖLÜM II.	ARAÇ, GEREÇ ve YÖNTEMLER .....	9
	II. 1. Biyolojik preparatın hazırlanması .....	9
	II. 1. 1. Belli frekansta devamlı olarak uyarılan preparatta ilaçların etkilerinin araştırılması .....	10
	II. 1. 2. Geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışı üzerine ilaçların etkisinin araştırılması .....	11
	II. 2. Deneylerde kullanılan besleyici solüsyon ve ilaçlar .....	11
	II. 3. Deney sonuçlarının değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında kullanılan yöntemler .....	12
BÖLÜM III.	BULGULAR .....	14
	III. 1. Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde çeşitli adrenerjik ilaçların etkilerinin incelenmesi .....	14
	III. 1. 1. Adrenalin'in etkileri .....	14
	III. 1. 2. Noradrenalin'in etkileri .....	15
	III. 1. 3. Fenilefrin'in etkileri .....	16
	III. 1. 4. Klonidin'in etkileri .....	17
	III. 1. 5. Tetrahidrozolin'in etkisi .....	17
	III. 1. 6. Antagonistlerin etkisi .....	17
	III. 1. 7. Pozitif inotropik etkinin zamana göre değişimi .....	17

III. 2. Kurbağa ventrikül şeritlerinde geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışının incelenmesi .....	18
III. 2. 1. Kokain, propranolol ve guanetidin'in etkileri .....	18
III. 2. 2. Klonidin ve yohimbin'in etkileri .....	19
III. 2. 3. Fenilefrin'in etkisi .....	19
BÖLÜM IV. TARTIŞMA .....	47
ÖZET .....	56
KAYNAKLAR .....	58

## B Ö L Ü M I

### G İ R İ Ő

Adrenerjik ilaçların kalpteki pozitif inotropik etkileri beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlıdır. Ahlquist (1948) semptomimetik agonistlerin kalpteki etkilerinden beta-adrenerjik reseptörlerin sorumlu olduğunu bildirmiş ve bu görüş beta-adrenerjik reseptör blokörü dikloroizoproterenol'un (Moran ve Perkins, 1958) kalpte adrenerjik etkileri antagonize etmesiyle kesinleşmiştir. Daha sonra beta-adrenerjik reseptörlerin alt grupları ortaya konmuş ve myokarddaki beta-adrenerjik reseptörlerin beta<sub>1</sub> tipinde oldukları gösterilmiştir (Lands ve diğ., 1967).

Myokarda alfa-adrenerjik reseptörlerin varlığı konusundaki çalışmalar 1966'dan sonra yoğunlaşmıştır. Bazı araştırmacılar (Cotten ve Walton, 1951; Serin, 1952; Cotten ve diğ., 1957) daha önce klasik alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinin adrenalin ve noradrenalin'in pozitif inotropik etkilerini antagonize ettiklerini bildirmişlerse de alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinin bu etkilerinin nonspesifik olduğu kabul edilmiştir (Moran ve Perkins, 1961; Nickerson ve Chan, 1961).

Wenzel ve Su (1966) sıçan ventrikül şeritlerinde, Govier (1967, 1968), Benfey ve Warma (1967) kobay ve tavşan sol atriyum şeritlerinde

fenilefrin'in pozitif inotropik etkisinin alfa-adrenerjik reseptör blokörleri tarafından antagonize edildiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar noradrenalin ve adrenalin'in de alfa-adrenerjik reseptörlerle ilgili pozitif inotropik etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Adrenalin'in pozitif inotropik etkisinde alfa-adrenerjik reseptör stimülasyonunun da kısmen rolü olduğu tavşan atriyumunu (Parr ve Urquilla, 1972), tavşan papiller kası (Schümann ve diğ., 1974, 1977; Endoh ve diğ., 1976b), kobay ventrikül şeritleri (Mugelli ve diğ., 1976) ve insan atriyumunda (Wagner ve diğ., 1980) gözlenmiştir.

Fentolamin'in sıçan atriyumunda (Martinez ve McNeill, 1977b) ve kedi papiller kasında (Rabinowitz ve diğ., 1974) noradrenalin'in etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir. Tavşan papiller kasında fentolamin'in tek başına ve uygun beta-adrenerjik reseptör blokaından sonra noradrenalin'in etkisini değıştirmedeğı, ancak nöronal ve ekstranöronal uptake mekanizmalarının blokaından sonra zayıf antagonistik etki gösterdiği bildirilmiştir (Schümann ve diğ., 1974; Endoh ve diğ., 1976b). İnsan atriyumunda da noradrenalin'in pozitif inotropik etkisinde alfa-adrenerjik reseptör stimülasyonunun katkısı olmadığı gösterilmiştir (Wagner ve diğ., 1980).

Kalpdeki alfa-adrenerjik pozitif inotropik etkinin araştırılmasında sıklıkla kullanılan agonist fenilefrin'dir. Değışik türlerde çeşitli izole myokard preparatlarında fenilefrin'in pozitif inotropik etkisi alfa-adrenerjik reseptör blokörleri (fentolamin ve fenoksibenzamin) tarafından antagonize edilmektedir. Fenilefrin ile ilgili çalışmalar Tablo I'de özetlenmiştir.

TABLO I: Değişik türlerin izole kalp kası preparatlarında fenilef-  
rin'in pozitif inotropik etkisinin fentolamin ve fenoksibenzamin tarafın-  
dan inhibe edildiğini bildiren çalışmalar:

<u>Tür</u>	<u>Doku</u>	<u>Kaynaklar</u>
Kobay	Sol atriyum	Govier, 1967; Wagner ve diğ., 1977
	Ventrikül şeridi	Wagner ve Brodde, 1978
	Perfüze kalp	Verma ve McNeill, 1976
	Papiller kas	Wagner ve Brodde, 1978
Tavşan	Sağ atriyum	Leong ve Benfey, 1968
	Sol atriyum	Benfey ve Verma, 1967; Benfey, 1973; Hamakawa ve diğ., 1973
	Papiller kas	Endoh ve Schümann, 1974; Schümann ve Endoh, 1976
	Ventrikül şeridi	Brodde ve diğ., 1978
	Perfüze kalp	Starke, 1972; Wagner ve diğ., 1974
Sıçan	Sağ atriyum	Bennett ve Kemp, 1978
	Sol atriyum	Nakashima ve diğ., 1971; Kunos ve diğ., 1974; Kunos ve Nickerson, 1977
	Ventrikül şeridi	Wenzel ve Su, 1966; Wagner ve Brodde, 1978
	Perfüze kalp	Osnes ve Øye, 1975
Kedi	Papiller kas	Brückner ve diğ., 1978
	Ventrikül şeridi	Wagner ve Brodde, 1978
	Atriyum şeridi	Wagner ve Brodde, 1978
İnsan	Atriyum şeridi	Schümann ve diğ., 1978



Metoksamin kobay ve tavşan sol atriyumlarında (Wagner ve Reinhardt, 1974), spontan çalışan perfüze sıçan kalbinde (Shanfeld ve diğ., 1975) ve tavşan papiller kasında (yüksek frekansla stimülasyonda) (Schümann ve diğ., 1974) etkisiz bulunurken, elektriksel stimülasyonla çalıştırılan sıçan sol atriyumu (Nakashima ve diğ., 1973), kedi ve tavşan papiller kasında (düşük frekansla stimülasyonda) (Rabinowitz ve diğ., 1975; Endoh ve Schümann, 1975; Schümann ve diğ., 1975; Schümann ve Endoh, 1976) alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ile antagonize edilebilen pozitif inotropik etkiye neden olmuştur.

Klonidin'in tavşan (Schümann ve Endoh, 1976) ve kobay (Washizu, 1972) papiller kaslarında alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ile antagonize edilebilen pozitif inotropik etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Spontan çalışan izole perfüze kobay kalplerinde klonidin'in oluşturduğu pozitif inotropik etki fentolamin ile önlenememiş ve klonidin'in bu etkisinin histamin H<sub>2</sub>-reseptörlerinin stimülasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Csangrady ve Kobinger, 1974). Schümann ve Endoh (1976) tavşan papiller kasında klonidin ve nafazolin'in, fenilefrin'in alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden oluşturduğu pozitif inotropik etkiyi kompetitif olarak antagonize ettiklerini bildirmişlerdir.

Çeşitli izole memeli kalbi preparatlarında yapılan çalışmaların sonuçları alfa-adrenerjik inotropik etkinin agonistlere ve türlere göre değişkenlik gösterebilen bazı özellikleri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu özellikler şu şekilde özetlenebilir.

1) Değişik türlerin atriyum ve ventrikül preparatlarında alfa-adrenerjik pozitif inotropik etkinin beta-adrenerjik pozitif inotropik etkiye

göre zaman bakımından daha yavaş geliştiği gözlenmiştir (Osnes ve Øye, 1975; Endoh ve diğ., 1976a; Wagner ve Brodde, 1978; Schümann, 1977; Martinez ve McNeill, 1977a).

2) Alfa-adrenerjik pozitif inotropik etki beta-adrenerjik etkiden farklı olarak stimülasyon frekansına bağımlılık göstermektedir. Alfa-adrenerjik etki yüksek frekanslı stimülasyonla çalıştırılan preparatlarda azalmakta fakat düşük frekanslı stimülasyonla çalıştırılan preparatlarda artmaktadır. Örneğin, sıçan sol atriyumunda fenilefrin'in pozitif inotropik etkisinin 2 Hz'de en fazla olduğu, 3 Hz'de azaldığı, 4 Hz'de ise kaybolduğu bildirilmiş, buna karşılık izoprenalin'in pozitif inotropik etkisinin bu frekanslarda aynı olduğu gözlenmiştir (Hamakawa ve diğ., 1973).

3) Alfa-adrenerjik etki uygun bir beta-adrenerjik blokajdan sonra belirgin olarak görülmektedir (Osnes, 1976; Brodde ve diğ., 1978; Osnes ve diğ., 1978).

4) Kalbin beta-adrenerjik stimülasyona cevabının hipotiroidizmde azaldığı, hipertiroidizmde ise arttığı bilinmektedir (Young ve McNeill, 1974; Nakashima ve diğ., 1971). Buna karşılık alfa-adrenerjik inotropik etki hipotiroidizmde daha belirgin olmaktadır (Nakashima ve diğ., 1971, 1973; Kunos ve diğ., 1974; Kunos, 1977).

5) Beta-adrenerjik inotropik etkide dokunun cAMP miktarı yükseldiği halde alfa-adrenerjik inotropik etkide dokunun cAMP miktarı değişmemektedir (Osnes ve Øye, 1975; Schümann ve diğ., 1975). Alfa-adrenerjik aktivite sırasında cGMP miktarı artmakta (Amer ve Byrne, 1975; Kunos ve diğ., 1976; Keely ve diğ., 1977) veya değişmemektedir (Osnes ve Øye, 1975; Wagner ve Brodde, 1978).

6) Kardiyak alfa-adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu myokarda yalnız kalsiyumun hücre içine girişini artırdığı halde kardiyak beta-adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu hem hücre içine kalsiyum girişini artırmakta hem de intraselüler depolardan kalsiyum açığa çıkartmaktadır (Schümann, 1980).

Kardiyak alfa-adrenerjik reseptörleri daha kesin ve direkt olarak tanımlamak için spesifik alfa-adrenerjik reseptör antagonistleri ile radyoligand bağlanma çalışmaları yapılmıştır. Kobay myokard membranlarında <sup>3</sup>H-prazosin için bağlanma yerleri gösterilmiştir (Karlinger, 1979). Alfa-adrenerjik reseptör blokörü <sup>3</sup>H-dihidroergokriptin ile yapılan çalışmalarda sıçan (Ciaraldi ve Marinetti, 1977, 1978; Williams ve Lefkowitz, 1978; Sharma ve Banerjee, 1978; Story ve diğ., 1979) ve tavşan (Schümann ve Brodde, 1979) kalplerinde postsinaptik tek bir bağlanma yerinin bulunduğu gösterilmiştir. Buna karşılık Guicheney ve diğ., (1978) sıçan kalplerinde <sup>3</sup>H-dihidroergokriptin için hem presinaptik hem de postsinaptik iki bağlanma yerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Sıçan kalbinde 6-hidroksidopamin ile kimyasal sempatektomi yapılması <sup>3</sup>H-dihidroergokriptin bağlanmasını % 59 oranında azaltmış (Story ve diğ., 1979) fakat daha çok postsinaptik alfa-adrenerjik reseptörlere afinitesi olan WB4101'in bağlanmasını değiştirmemiştir (U'Prichard ve diğ., 1978).

Alfa-adrenerjik reseptörler kurbağa kalbinde memeli kalplerine göre daha az incelenmiştir. Kurbağa kalbinde adrenalin'in inotropik ve kronotropik etkilerinin ergot alkaloidleri tarafından inhibe edildiği bildirilmiş fakat kullanılan ergot alkaloidlerinin konsantrasyonunun fazla

olması nedeniyle bu inhibisyonun alfa-adrenerjik reseptör blokağını yansıtmayacağı ileri sürülmüştür (bak. Benfey, 1980). Kunos ve Szentivanyi (1968) izole kurbağa ventrikülünde yaptıkları çalışmalarda temperaturün düşmesi ile inotropik beta-adrenerjik reseptörlerin alfa-adrenerjik reseptörlere dönüşebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar adrenalin'in pozitif inotropik etkisinin fentolamin tarafından düşük sıcaklıkta önlenmediğini fakat yüksek sıcaklıkta ise önlenmediğini bildirmişlerdir. İzole kurbağa ventrikülünde fenoksibenzamin adrenalin'in pozitif inotropik etkisini 14°C'de inhibe etmiş, 24°C'de inhibitör etkinin devam ettiği gözlenmiş ve araştırmacılar düşük sıcaklıkta "alfa-konformasyonunda" bulunan adrenerjik reseptörlerin fenoksibenzamin tarafından irreversibl olarak bloke edildiğini ve sıcaklığın yükseltilmesi ile adrenerjik reseptörlerin "beta-konformasyonu"na dönüşmediğini ileri sürmüşlerdir (Kunos ve diğ., 1973; Kunos ve Nickerson, 1976). Ancak Benfey (1975) kurbağa ventrikülünde daha düşük konsantrasyonlardaki fenoksibenzamin'in, asetilkolin'in negatif inotropik etkisini alfa-adrenerjik reseptörlere bağımsız olarak inhibe ettiğini ve böylece fenoksibenzamin'in etkisinin nonspesifik olduğunu bildirmiştir. Buckley ve Jordan (1970) izole perfüze kurbağa kalbinde yaptıkları çalışmada adrenerjik reseptör dönüşüm teorisini incelemişler ve alfa-adrenerjik reseptör antagonistlerinin (dibenamin ve fenoksibenzamin) adrenalin'in kalp hızı ve kontraktilitesi üzerindeki etkilerini 7°C'de inhibe ettiğini fakat sıcaklık 24°C'ye yükseltildiğinde bu inhibisyonun ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, inotropik ve kronotropik etkiler esas alındığında agonistlerin etkinliklerinin 27°C'de izoprenalin } adrenalin } noradrenalin şeklin-

de olduğu, 8° C'de ise noradrenalin > adrenalin > izoprenalin şeklinde olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlarını kurbağa kalbinde alfa-adrenerjik ve beta-adrenerjik reseptör popülasyonlarının mevcut olduğu ve temperatüre bağımlı olarak birinin diğerine üstünlük kazanabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Buna karşılık spontan olarak çalışan kurbağa kalbinde ve elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde temperatürün değiştirilmesi ile izoprenalin, adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'in etkinliklerinin değişmediğini gösteren ve kurbağa kalbinde alfa-adrenerjik reseptörlerin varlığını şüpheli bulan araştırmacılar da vardır (Stene-Larsen ve Helle, 1978; Benfey, 1975 ve 1976).

Memeli kalplerinde alfa-adrenerjik reseptörlerin varlığını gösteren çok sayıda çalışma olmasına karşılık bu konuda kurbağa kalbinde yapılan çalışmalar oldukça azdır ve sonuçları birbirleriyle çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı kurbağa ventrikül şeritlerinde alfa-adrenerjik mekanizmaların daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve nisbeten spesifik agonist ve antagonistler kullanılarak alfa-adrenerjik reseptörlerin alt gruplarının araştırılmasıdır.

## B Ö L Ü M II

### ARA Ç, GERE Ç VE Y Ö N T E M L E R

#### II. 1. Biyolojik preparatın hazırlanması:

Deneylerde 25-75 g ağırlığında her iki cinsten kurbağalar kullanıldı. Kurbağaların başları kesilerek öldürüldükten sonra 10 cm uzunluğunda çelik bir tel ile omurilikleri tahrip edildi. Göğüs boşluğu süratle açılarak perikard kesildi ve kalp % 100 O<sub>2</sub> ile sürekli olarak gazlandırılan kurbağa Ringer solüsyonu içine kondu. Burada kalbin ventrikülü, atriyum ve çevre dokulardan özenle ayrıldı. Ventrikül spiral olarak kesilip şerit haline getirildikten sonra besleyici solüsyon içeren 40 ml hacmindeki organ banyosuna alındı. Organ banyosunda vertikal iki platin tel elektrod arasına yerleştirilen ventriküllerin bir ucu banyo içerisindeki organ askısına, diğer ucu ise Grass Model FTO3C "force-displacement" transdüsörüne bağlandı. Preparata 0.5 g'lık istirahat gerilimi uygulandı. Ventrikül kasılmaları Grass Model 79C poligrafına kaydedildi.

Ventriküller 0.5 Hz (24°C'de) ve 0.2 Hz (14°C'de), devam süresi 3 msan olan supramaksimal (10-30 V) şiddette stimuluslar ile uyarıldı. Banyo sıcaklığı 24°C olduğunda 0.2 Hz ile uyarılan preparatlarda sıklıkla aritmi olduğundan 0.5 Hz uygulandı. Stimuluslar Grass SIU5 stimulus izolasyon

ünitesi ve Grass S88 stimülatörü kullanılarak uygulandı. Deneye hazır olan preparat ilk 20 dakika içinde 3 kez besleyici solüsyon ile yıkandı. Stimülasyon sonucu oluşan ventrikül kasılmalarının kararlı duruma gelmesi için en az bir saat beklendikten sonra amaca uygun olarak aşağıdaki işlemler yapıldı:

II. 1. 1. Belli frekansda devamlı olarak uyarılan preparatta ilaçların etkilerinin araştırılması:

İlaçların kümülatif konsantrasyonlarında cevaplar alındıktan sonra stimülasyon sona erdirilip preparat 5 dak ara ile 3 kez yıkandı ve tekrar stimülasyona başlandı. Agonist-antagonist etkileşmesinin incelendiği deneylerde antagonistlerin organ banyosuna ilavesinden 35-40 dak sonra agonistin kümülatif konsantrasyonlarına bağlı cevaplar alınmıştır. Antagonist ilaçlar genellikle 2 farklı konsantrasyonda kullanılmıştır. Agonist ilaçların etkileri 14°C ve 24°C'lerde ve her bir agonist ilaç için ayrı preparatlarda incelenmiştir.

Bir seri deneyde spontan olarak kasılan ventrikül kasında agonist ve antagonist ilaçların etkilerinin araştırılması amaçlanmış fakat agonist ilaçların kümülatif uygulanmaları sırasında veya preparatın yıkanmasından sonra spontan kasılmaların durması nedeniyle bu tip preparatlarda çalışılamamıştır.

Bu çalışmada, agonistlerin çeşitli konsantrasyonlardaki etkileri aynı agonistin oluşturduğu maksimum cevabın % si olarak değerlendirilmiştir.

II. 1. 2. Geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışı üzerine ilaçların etkisinin araştırılması:

Bu grup deneylerdeki amaç transmural stimülasyonla adrenerjik sinir uçlarının uyarılması ve buna bağlı cevaplar üzerinde adrenerjik agonistlerin etkilerinin incelenmesidir. Daha önce belirtilen stimulus parametreleri ile devamlı olarak uyarılan preparatlara değişik frekanslarda (2, 5 ve 10 Hz) 5 msan devam süreli 100 V şiddetindeki elektriksel uyarılar 10 saniye süre ile "train" şeklinde uygulanmıştır. Bu şekildeki stimülasyondan sonra preparatlar tekrar eski parametrelerle devamlı olarak uyarılmıştır. Frekansla orantılı olarak kasılma amplitüdünde görülen geçici artışlar kontrol olarak alınmış, ilaç uygulanmasından sonra aynı frekanslarda yinelenen elektriksel stimülasyonlara bağlı kasılma amplitüdünün artmasındaki değişiklikler kontrolün % si olarak değerlendirilmiştir. Bu gruptaki deneyler yalnız 24<sup>o</sup> C'de yapılmıştır.

II. 2. Deneylerde kullanılan besleyici solüsyon ve ilaçlar:

Deneylerde kullanılan glükozsuz kurbaga Ringer solüsyonunun içeriği mM olarak şöyledir:

NaCl	.....	111.00
KCl	.....	1.90
CaCl <sub>2</sub>	.....	1.10
NaHCO <sub>3</sub>	.....	2.40
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	.....	0.07

Deneylerde aşağıdaki ilaçlar kullanılmıştır: Adrenalin (Winthrop), noradrenalin (Winthrop), fenilefrin (Winthrop), klonidin (Geigy), tetrahidrozolin (Pfizer), propranolol (Ayerst), fentolamin (Ciba), prazosin (Pfizer), yohimbin (Merck), kokain (Roques) ve guanetidin.



Deneylerde kullanılan katekolaminlerin oksidasyonunu önlemek için stok solüsyonlarının içine  $10^{-4}$  M askorbik asid ilave edilmiştir. Prazosin 0.01 N metanolik HCl içinde çözünmüştür. Prazosin ile yapılan deneylerde agonist ilaçların kontrol kümülatif konsantrasyon-cevaplari ortamda aynı konsantrasyonda 0.01 N metanolik HCl varken alınmıştır.

II. 3. Deney sonuçlarının değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında kullanılan yöntemler:

Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur. Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık derecesi Student'in "t" testi ile değerlendirilmiştir (Goldstein, 1971). P değerinin 0.05 den küçük olması halinde ortalamalar arası farkın anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Agonist ilaçların, oluşturdukları maksimum cevabın % 50'sini oluşturmak için gerekli konsantrasyonları ( $EX_{50}$ ) her bir deneyin log konsantrasyon-cevap eğrilerinden elde edilip aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterilmiştir.

İlaçların  $pd_2$  ve  $pa_2$  değerleri aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır (Van Rossum, 1977):

$$pd_2 = -\log [A] - \log \left( \frac{E_{A \text{ max.}}}{E_A} - 1 \right)$$

[A] = Agonistin molar konsantrasyonu

$E_{A \text{ max.}}$  = Agonistin oluşturduğu maksimum etki

$E_A$  = Agonistin belirli bir konsantrasyonda oluşturduğu etki

$$pA_2 = -\log [B] + \log \left( \frac{[A_2]}{[A_1]} - 1 \right)$$

[B] = Antagonistin molar konsantrasyonu

[A<sub>1</sub>] = Maksimum cevabın % 50'sini oluşturan agonistin molar konsantrasyonu

[A<sub>2</sub>] = Ortamda antagonist varken maksimum cevabın % 50'sini oluşturan agonistin molar konsantrasyonu

## B Ö L Ü M III

### B U L G U L A R

III. 1. Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde çeşitli adrenerjik ilaçların etkilerinin incelenmesi:

III. 1. 1. Adrenalin'in etkileri:

Adrenalin  $14^{\circ}\text{C}$  ve  $24^{\circ}\text{C}$ 'de konsantrasyona bağımlı olarak pozitif inotropik etkiye neden olmuştur (Şekil 1, 2 ve 3). Adrenalin için  $\text{pD}_2$  değeri  $14^{\circ}\text{C}$ 'de  $6.143 \pm 0.085$ ,  $24^{\circ}\text{C}$ 'de  $6.302 \pm 0.108$  olarak hesaplanmış ve sıcaklık değişikliğinin adrenalin'in  $\text{pD}_2$  değerini etkilemediği görülmüştür (Tablo II). Adrenalin'in  $\text{pD}_2$  değerinin her iki sıcaklıkta da noradrenalin ve fenilefrin'in  $\text{pD}_2$  değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo II).

Ortama alfa-adrenerjik reseptör blokörleri (fentolamin, yohimbine ve prazosin) tek başlarına buldukları zaman hem  $14^{\circ}\text{C}$  hem de  $24^{\circ}\text{C}$ 'de adrenalin'in konsantrasyon-cevap eğrisini ve  $\text{pD}_2$  değerini anlamlı olarak etkilememişlerdir (Şekil 4 ve 5; Tablo III).

Propranolol, konsantrasyonla orantılı olarak,  $14^{\circ}\text{C}$  ve  $24^{\circ}\text{C}$ 'de adrenalin'in konsantrasyon-cevap eğrisini paralel olarak sağa kaydır-

makta ve  $pd_2$  değerini anlamlı olarak azaltmaktadır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 6; Tablo III). Ortamda fentolamin ve propranolol'un birlikte bulunması, tek başına propranolol'un adrenalin konsantrasyon-cevap eğrisi ve  $pd_2$  değeri üzerindeki inhibitör etkisini değiştirmemiştir (Şekil 6; Tablo III).

Adrenalin-propranolol ikilisi için  $pa_2$  değeri  $24^\circ C$ 'de  $8.988 \pm 0.184$ ,  $14^\circ C$ 'de  $7.494 \pm 0.132$  olarak hesaplanmış ve temperaturün düşürülmesi sonucu  $pa_2$  değerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Tablo VI).

### III. 1. 2. Noradrenalin'in etkileri:

Noradrenalin  $14^\circ C$  ve  $24^\circ C$ 'de konsantrasyona bağımlı olarak pozitif inotropik etkiye neden olmuştur (Şekil 1, 2 ve 3). Noradrenalin için  $pd_2$  değeri  $14^\circ C$ 'de  $5.331 \pm 0.064$ ,  $24^\circ C$ 'de  $5.417 \pm 0.081$  olarak hesaplanmış ve temperatur değişikliğinin noradrenalin'in  $pd_2$  değerini etkilemediği, ayrıca noradrenalin'in  $pd_2$  değerinin her iki temperaturde de adrenalin'in  $pd_2$  değerinden anlamlı olarak düşük olduğu, fenilefrin'in  $pd_2$  değeri ile aynı olduğu saptanmıştır (Tablo II).

Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri  $14^\circ C$  ve  $24^\circ C$ 'de noradrenalin'in konsantrasyon-cevap eğrisini ve  $pd_2$  değerini anlamlı olarak etkilememişlerdir (Şekil 7 ve 8; Tablo IV). Ayrıca klonidin de  $24^\circ C$ 'de noradrenalin'in  $pd_2$  değerini değiştirmemiştir (Tablo IV).

Propranolol konsantrasyonla orantılı olarak  $14^\circ C$  ve  $24^\circ C$ 'de noradrenalin'in konsantrasyon-cevap eğrisini paralel olarak sağa kaydırmış ve  $pd_2$  değerini anlamlı olarak azaltmıştır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 9; Tablo IV). Ortamda fentolamin ve propranolol'un birlikte bulunması tek başına propranolol'un noradrenalinin konsantrasyon-cevap eğrisi ve  $pd_2$  değeri üzerindeki inhibitör etkisini değiştirmemiştir (Şekil 9; Tablo IV).

Noradrenalin-propranolol ikilisi için  $PA_2$  değeri  $24^\circ C$ 'de  $8.252 \pm 0.066$ ,  $14^\circ C$ 'de  $7.149 \pm 0.210$  olarak hesaplanmış ve temperaturün düşürülmesi sonucu  $PA_2$  değerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Tablo VI).

### III. 1. 3. Fenilefrin'in etkileri:

Fenilefrin  $14^\circ C$  ve  $24^\circ C$ 'de konsantrasyona bağımlı olarak pozitif inotropik etkiye neden olmuştur (Şekil 1, 2 ve 3). Fenilefrin için  $PD_2$  değeri  $14^\circ C$ 'de  $5.411 \pm 0.048$ ,  $24^\circ C$ 'de  $5.346 \pm 0.056$  olarak hesaplanmış ve temperatur değişikliğinin fenilefrin'in  $PD_2$  değerini etkilemediği, ancak fenilefrin  $PD_2$  değerinin her iki temperaturde de adrenalin'in  $PD_2$  değerinden anlamlı olarak düşük olduğu, noradrenalin'in  $PD_2$  değeri ile aynı olduğu saptanmıştır (Tablo II).

Ortama alfa-adrenerjik reseptör blokörlerinin veya klonidin'in tek başına bulunması  $14^\circ C$  ve  $24^\circ C$ 'de fenilefrin'in konsantrasyon-cevap eğrisini ve  $PD_2$  değerini anlamlı olarak etkilememişlerdir (Şekil 10, 11 ve 13; Tablo V).

Ortama propranolol bulunduğu zaman konsantrasyonla orantılı olarak,  $14^\circ C$  ve  $24^\circ C$ 'de fenilefrin'in konsantrasyon-cevap eğrisinin paralel olarak sağa kaydığı ve  $PD_2$  değerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 12; Tablo V). Ortama fentolamin veya propranolol'un birlikte bulunması, tek başına propranolol'un fenilefrin'in  $PD_2$  değeri üzerindeki inhibitör etkisini değiştirmemiştir (Tablo V).

Fenilefrin-propranolol ikilisi için  $PA_2$  değeri  $24^\circ C$ 'de  $8.195 \pm 0.121$ ,  $14^\circ C$ 'de  $8.396 \pm 0.094$  olarak hesaplanmış ve temperaturün  $14^\circ C$ 'ye

düşürülmesi sonucu  $pA_2$  değerinin arttığı, fakat bu artışın anlamsız olduğu saptanmıştır (Tablo VI).

Guanetidin'in ( $10^{-5}$  ve  $10^{-4}$  M) fenilefrin'in pozitif inotropik etkisini değiştirmedeği gözlenmiştir (Şekil 14).

### III. 1. 4. Klonidin'in etkileri:

Klonidin ( $10^{-7}$  -  $10^{-5}$  M) pozitif inotropik etkiye neden olmamıştır. Ancak  $10^{-4}$  M gibi yüksek konsantrasyonlarda klonidin, her iki sıcaklıkta da de negatif inotropik etki göstermiştir (Şekil 1, 2 ve 3). Klonidin'in bu etkisi fentolamin ( $3 \times 10^{-6}$  M), yohimbin ( $10^{-5}$  M), prazosin ( $10^{-5}$  M), propranolol ( $10^{-6}$  M) ve simetidin ( $10^{-5}$  M) tarafından değiştirilmemiştir. Noradrenalin ve fenilefrin'in pozitif inotropik etkilerini klonidin ( $10^{-5}$  M) değiştirmemiştir.

### III. 1. 5. Tetrahidrozolin'in etkisi:

Tetrahidrozolin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  M) her iki sıcaklıkta da pozitif inotropik etki oluşturmamıştır (Şekil 2 ve 3).

### III. 1. 6. Antagonistlerin etkileri:

Fentolamin, yohimbin, prazosin, propranolol ve simetidin kullanıldıkları konsantrasyonlarda tek başlarına ventrikül şeritlerinde inotropik etkiyi değiştirmemişlerdir.

### III. 1. 7. Pozitif inotropik etkinin zamana göre değişimi:

Kümülatif konsantrasyon-cevap eğrilerinde maksimum etkiye neden olan konsantrasyonlarda adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'in bir defada uygulanması ile cevabın maksimumuna ulaşması için geçen süreler

aşağıda gösterilmektedir:

Agonist	24°C	n	14°C	n
Adrenalin (10 <sup>-5</sup> M)	0.66 ± 0.07 <sub>1</sub>	10	2.37 ± 0.22	14
Noradrenalin (10 <sup>-4</sup> M)	1.14 ± 0.09 <sub>1</sub>	15	3.16 ± 0.34	7
Fenilefrin (10 <sup>-4</sup> M)	1.43 ± 0.20	18	3.26 ± 0.22	17

Süre dak olarak ifade edilmiştir.

1 = P/ 0.05 (14°C'de elde edilen değerlere göre)

2 = P/ 0.05 (14°C ve 24°C'de noradrenalin ve fenilefrin değerlerine göre)

Her iki temperatürde de maksimum etkinin oluşması için geçen süre adrenalin uygulanişında fenilefrin ve noradrenalin uygulanişındakine göre anlamlı derecede kısadır. Noradrenalin ve fenilefrin'in maksimum etkilerinin oluşması için gerekli süreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Üç agonistin etkilerinin maksimuma ulaşması için geçen süre 14°C'de 24°C'dekine göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur.

Ayrıca bir seri deneyde 14°C'de 0.5 Hz ile stimüle edilen preparatlarda (n = 15) adrenalin'in maksimum etkisinin oluşması için geçen süre 2.35 ± 0.20 dak olarak bulunmuştur.

III. 2. Kurbağa ventrikül şeritlerinde geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışının incelenmesi:

III. 2. 1. Kokain, propranolol ve guanetidin'in etkileri:

Kokain (10<sup>-5</sup>M) kullanılan bütün frekanslarda kontraktilite artışını anlamlı olarak potansiyalize etmiştir (P/ 0.05)(Şekil 15; Tablo VII).

Kontrol deneylerde kontraktilite artışına neden olmayan düşük frekanslı stimülasyonlar da kokain varlığında belirgin kontraktilite artışına neden olmuştur.

Propranolol ( $10^{-6}$  M) ve guanetidin ( $10^{-4}$  M) ise tüm frekanslarda görülen kontraktilite artışlarında anlamlı bir inhibisyona neden olmuşlardır ( $P < 0.05$ ) (Şekil 15; Tablo VII).

### III. 2. 2. Klonidin ve yohimbin'in etkileri:

Klonidin ( $10^{-5}$  M) tüm stimülasyon frekanslarında oluşan kontraktilite artışlarını potansiyalize etmiştir (Şekil 16 ve 17; Tablo VIII). Stimülasyon frekansı ile orantılı olan bu artma 2 Hz'de anlamlı bulunmamış, 5 ve 10 Hz'de anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.05$ ).

Stimülasyona bağlı cevaplarda tek başına anlamlı bir etki oluşturmayan yohimbin ( $10^{-5}$  M) 5 ve 10 Hz'de görülen klonidin etkisini antagonize etmiş, ayrıca 5 Hz'de ise cevaplarda azalmaya neden olmuştur (Tablo VIII, Şekil 17).

### III. 2. 3. Fenilefrin'in etkisi:

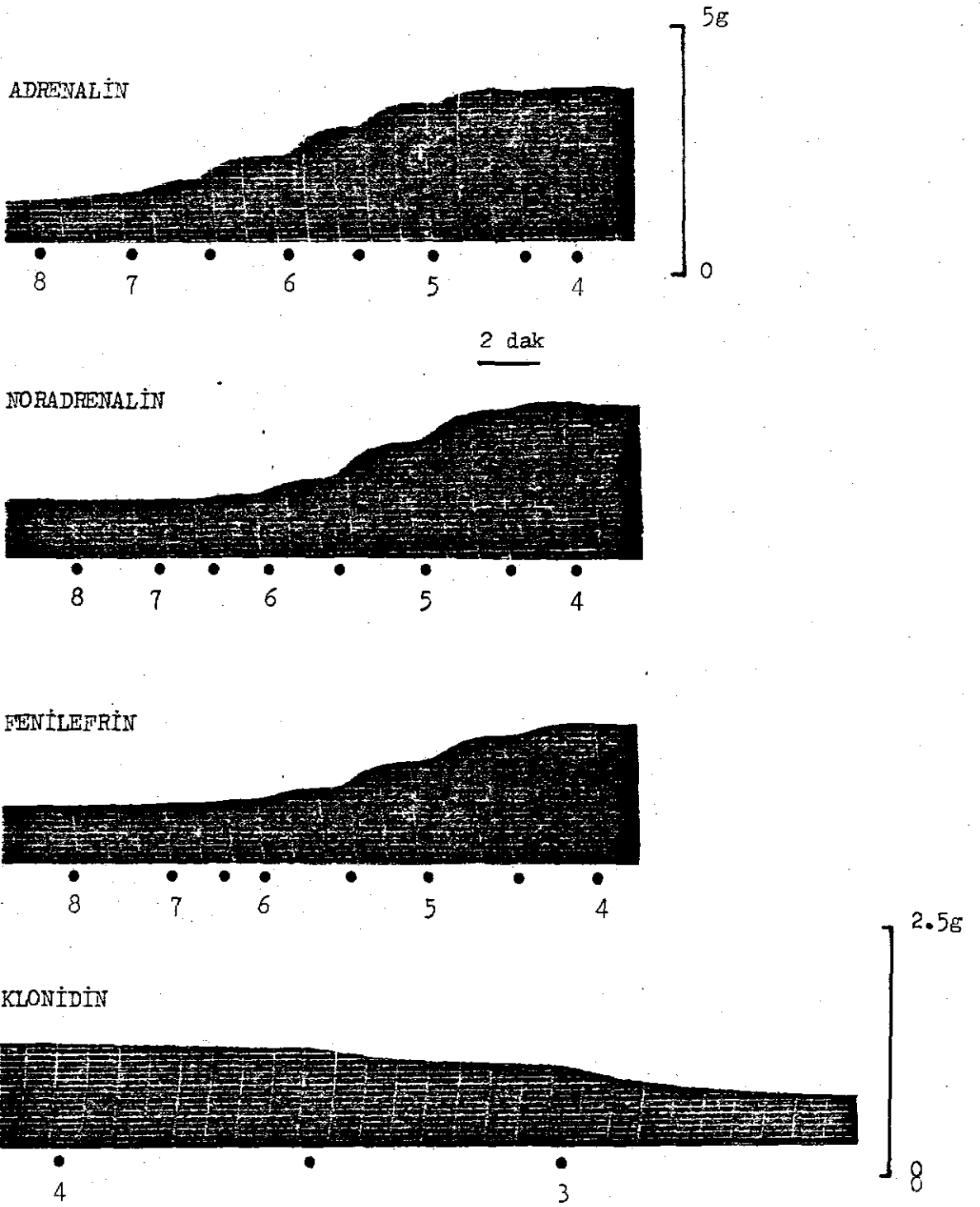
Fenilefrin ( $10^{-5}$  M) kontraktilite artışını yalnız 2 Hz'de anlamlı olarak azaltmış, 5 ve 10 Hz'de anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Tablo IX).

Ortamda kokain ( $10^{-5}$  M) varken fenilefrin'in oluşturduğu inhibisyon belirginleşmiş ve tüm stimülasyon frekanslarında anlamlı bulunmuştur (Şekil 16 ve 18; Tablo IX). Kokainli ortamda fenilefrine bağlı bu inhibisyonun düşük frekanslı stimülasyonlarda, yüksek frekanslı stimülasyonlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır.



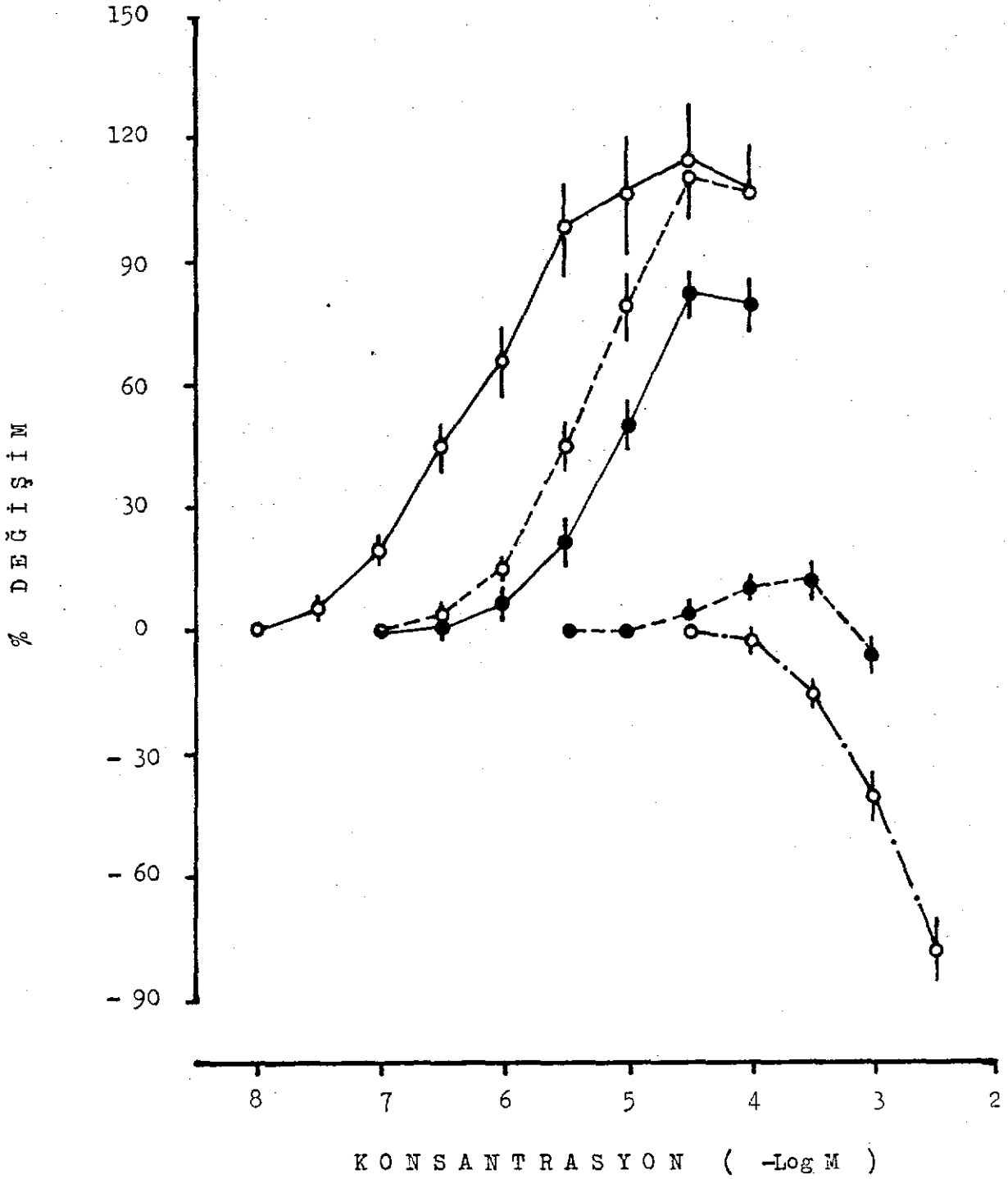
Kokainli ortamda prazosin ( $10^{-5}$  M) tüm frekanslarda stimülasyona bağlı kontraktilite artışlarında değişikliğe neden olmamıştır (Tablo IX). Tüm frekanslarda görülen fenilefrin'in inhibitör etkisini prazosin antagonize etmemiştir (Şekil 18).

Fenilefrin'in inhibitör etkisi kullanılan tüm frekanslarda klonidin ( $10^{-5}$  M) ve 2 ve 5 Hz'de propranolol ( $10^{-8}$  M) tarafından değiştirilmemiştir. Ancak 10 Hz ile oluşturulan kontraktilite artışı üzerinde fenilefrin'in inhibitör etkisi, propranolol ( $10^{-8}$  M) tarafından anlamlı derecede potansiyalize edilmiştir. Kullanılan konsantrasyonda propranolol tek başına stimülasyona bağlı kontraktilite artışını etkilememiştir (Şekil 18).

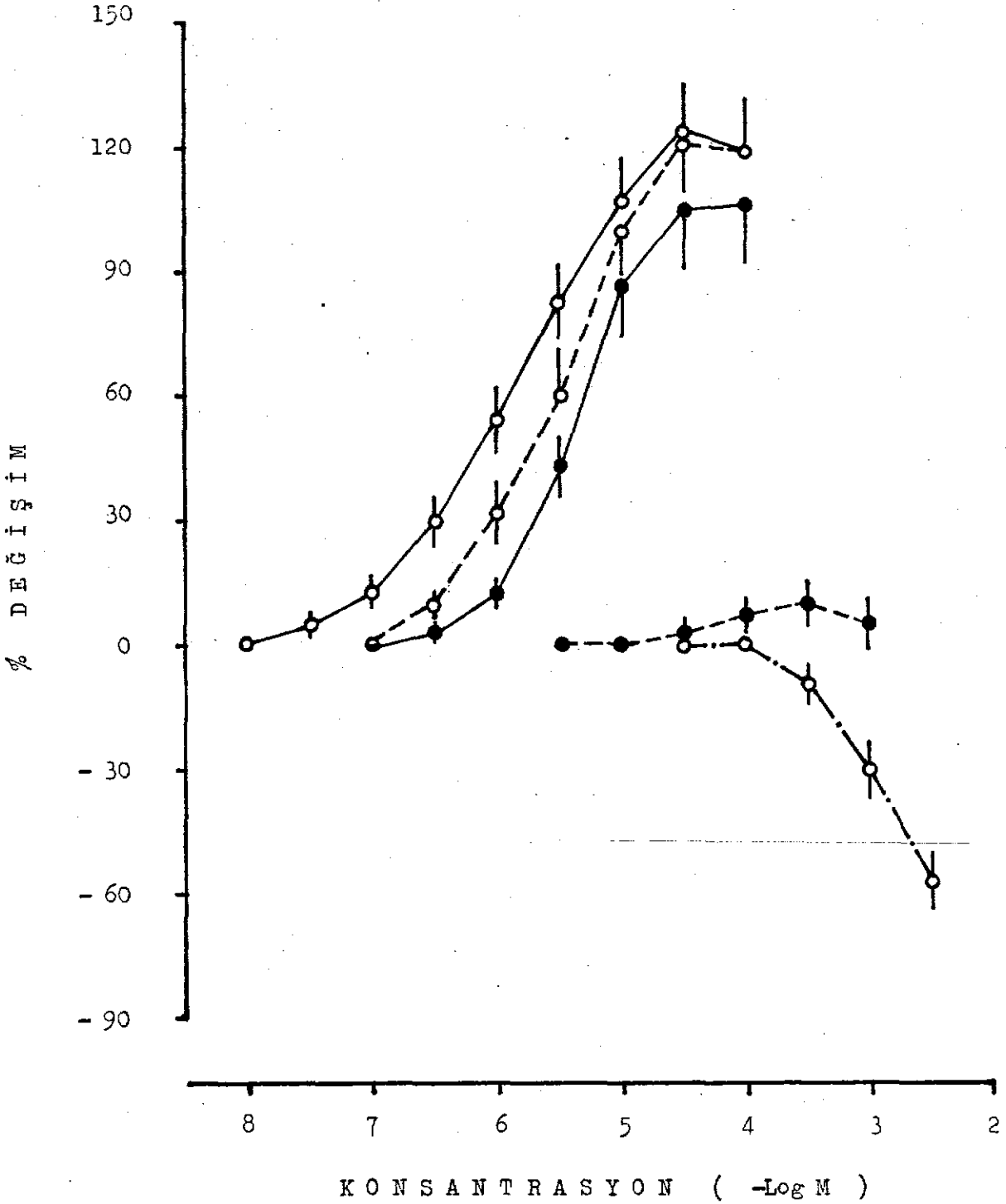


KONSANTRASYON ( - Log M )

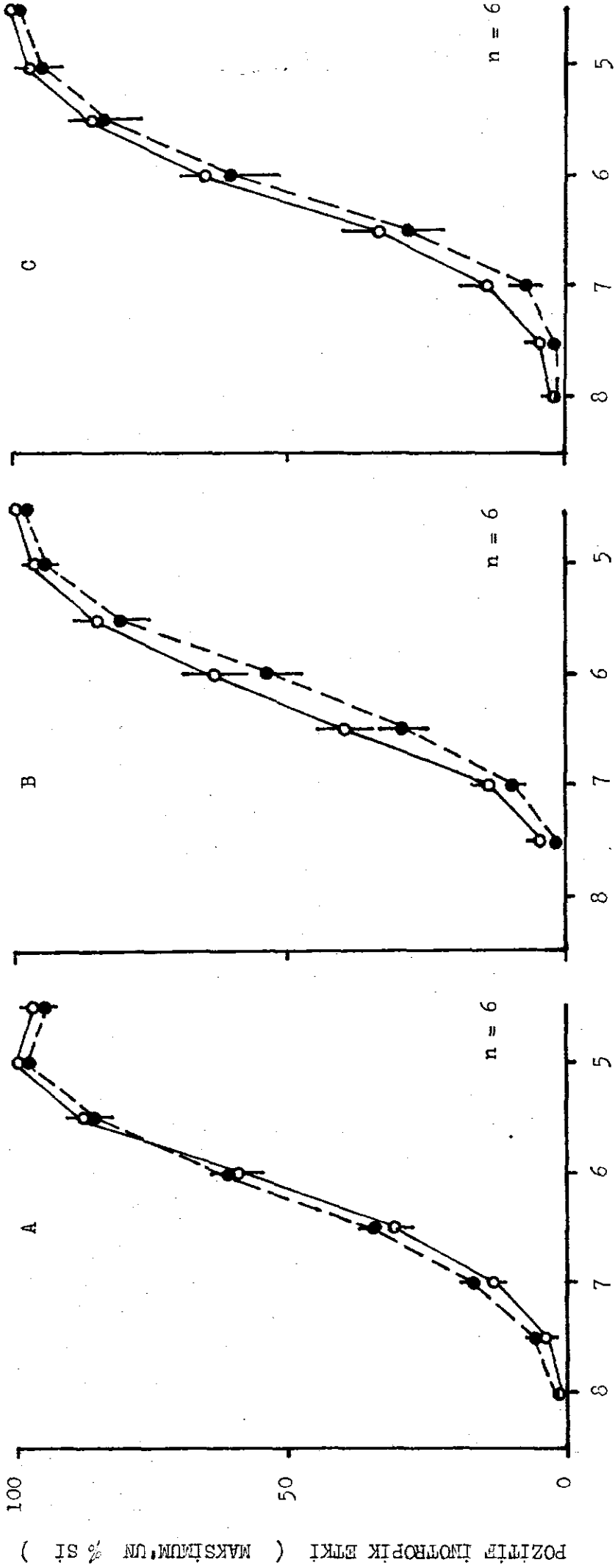
Şekil 1: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde (24°C) adrenalin, noradrenalin, fenilefrin ve klonidin etkileri. İlaçların konsantrasyonları - log M olarak gösterilmiştir.



Şekil 2: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalin ( o—o ), noradrenalin ( o- -o ), fenilefrin ( ●—● ), klonidin ( o-.-o ) ve tetrahydrozolin ( ●- -● ) ile elde edilen konsantrasyon-cevap eğrileri. Dikey eksen ilaç öncesi kontraktiliteye göre % değişimi göstermektedir ( 24°C ).

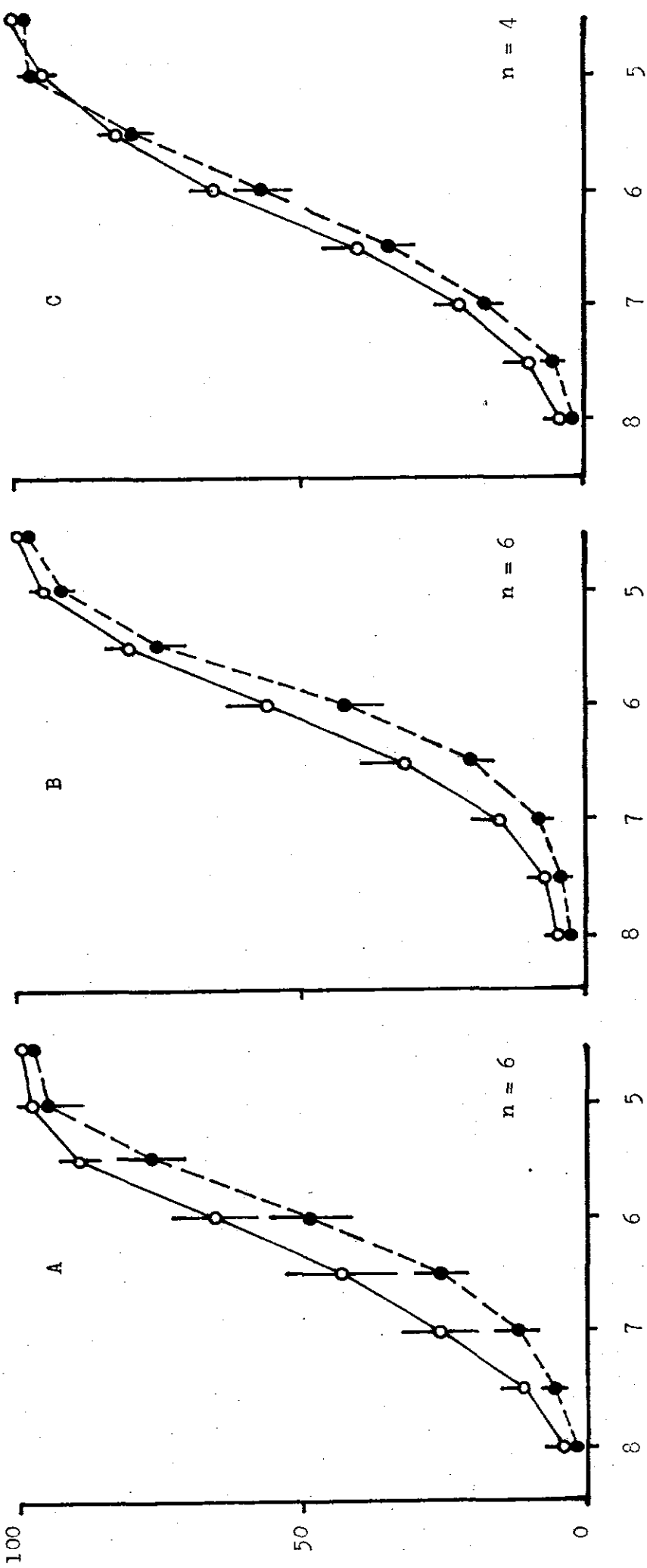


Şekil 3: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan ( $14^{\circ}C$ ) kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalin ( o—o ), noradrenalin ( o—o ), fenilefrin ( ●—● ), klonidin ( o—o ) ve tetrahydrozolin ( ●—● ) ile elde edilen konsantrasyon-cevap eğrileri. Dikey eksen ilaç öncesi kontraktiliteye göre % değişimi göstermektedir.



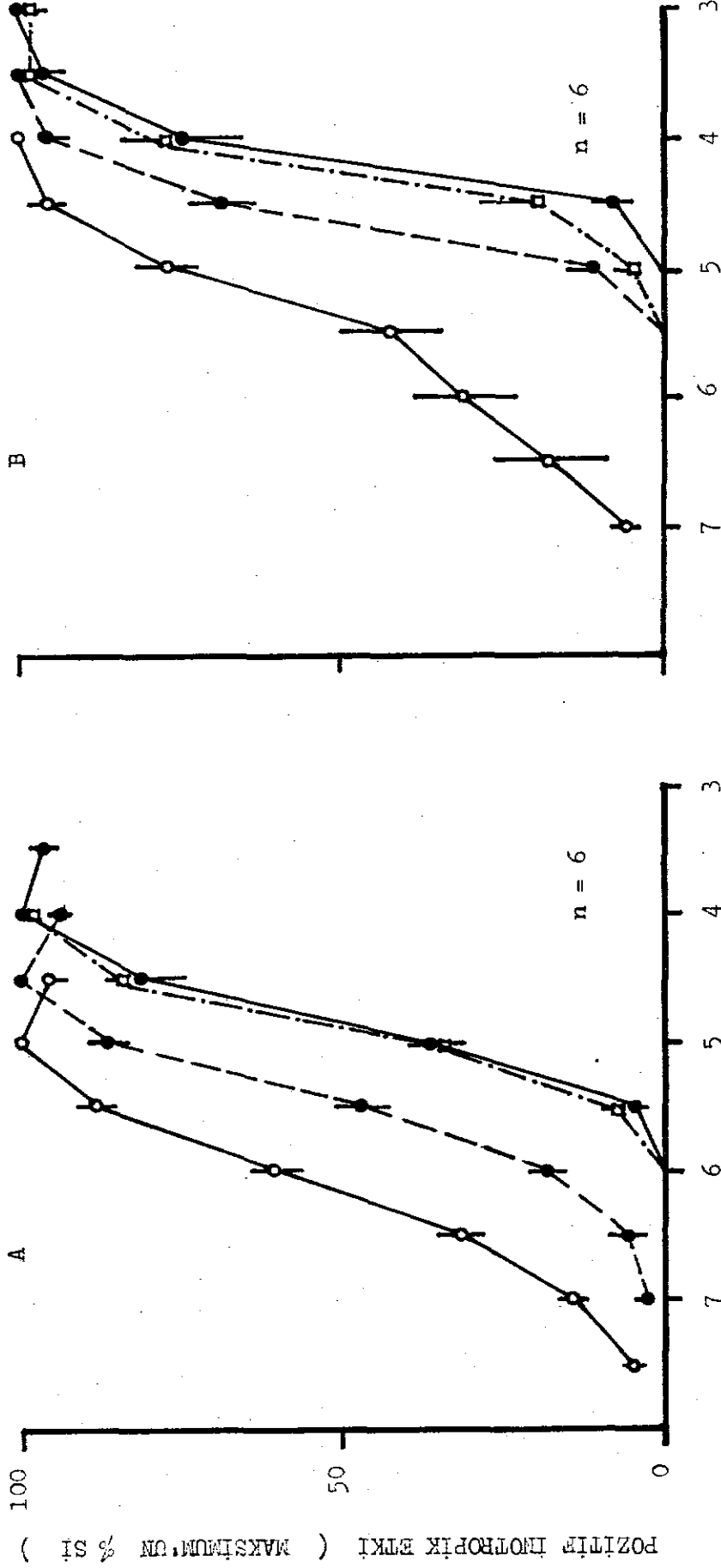
Şekil 4: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan (24°C) kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalinin etkisi (○-○) ve çeşitli antagonistlerle etkileşimi (●-●). A, fentolamin (  $3 \times 10^{-6}$  M ); B, yohimbine (  $10^{-5}$  M ); C, prazosin (  $10^{-5}$  M ).

POZİTİF İNOTROPİK ETKİ ( MAKSİMUMUN % SI )

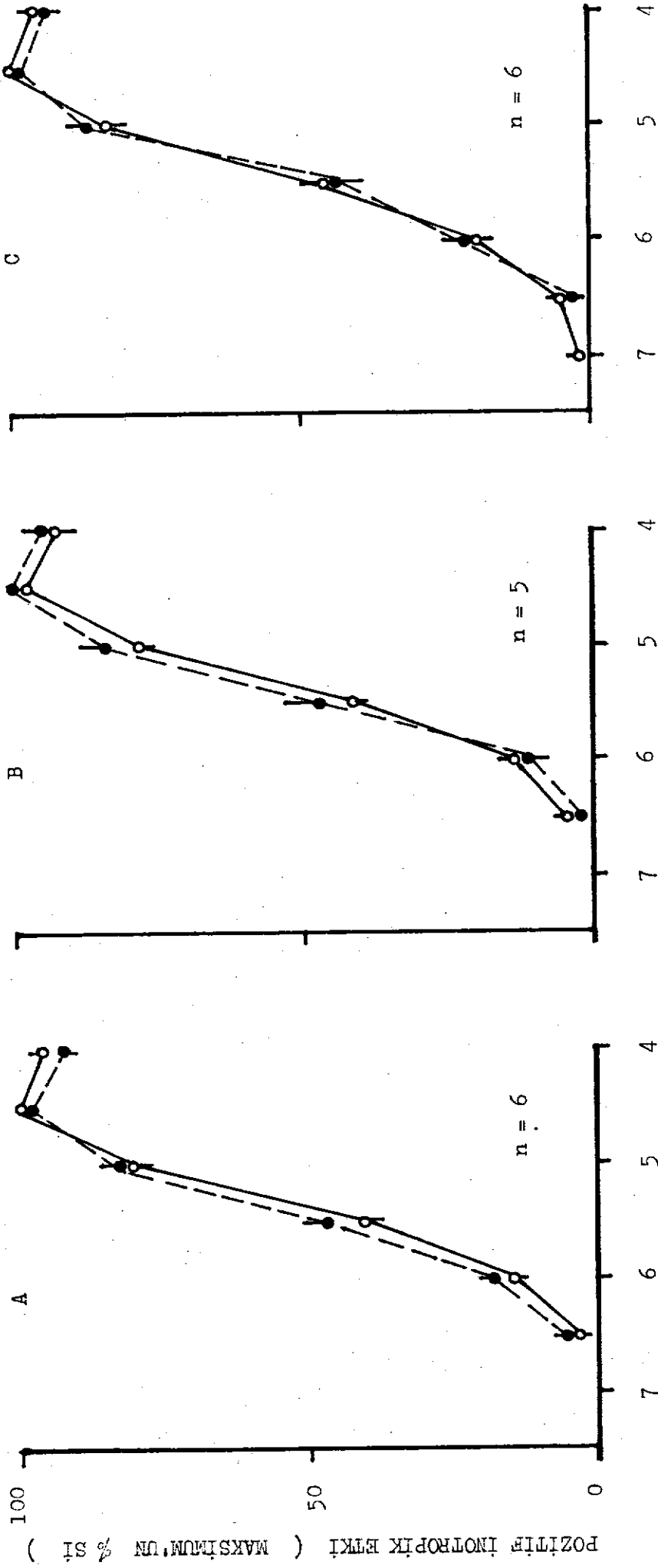


ADRENALİN KONSANTRASYONU ( -Log M )

Şekil 5: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan (14°C) kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalinin etkisi ( o---o ) ve çeşitli antagonistlerle etkileşimi ( ●---● ). A, fentolamin ( 3 x 10<sup>-6</sup> M ); B, yohimbin ( 10<sup>-5</sup> M ); C, prazosin ( 10<sup>-5</sup> M ).

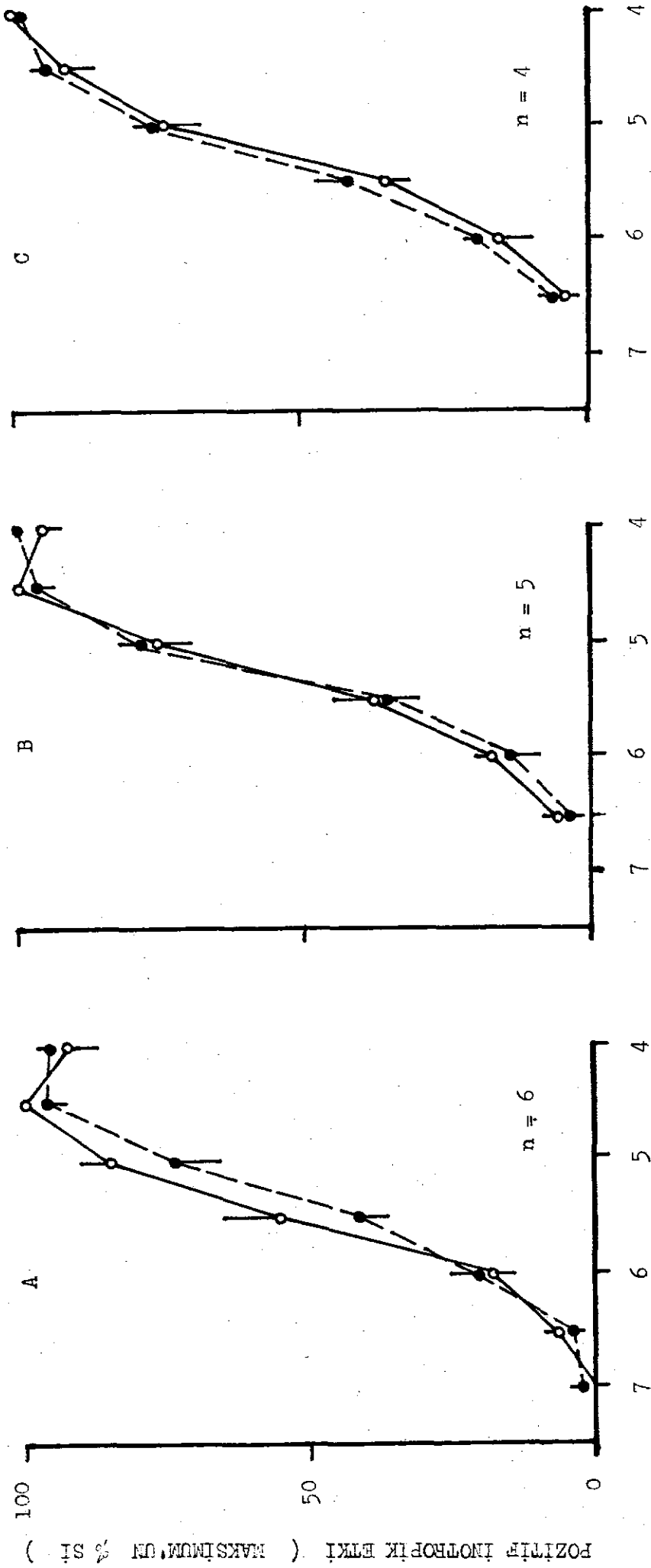


Şekil 6: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalinin etkisi ( ○-○-○ ) ve antagonistlerle etkileşimi. A (24°C); propranolol  $10^{-8}$  M ( ●-●-● ), propranolol  $10^{-7}$  M ( ■-■-■ ), propranolol  $10^{-7}$  M + fentolamin  $3 \times 10^{-6}$  M ( □-□-□ ). B (14°C); propranolol  $10^{-7}$  M ( ●-●-● ), propranolol  $10^{-6}$  M ( ○-○-○ ), propranolol  $10^{-6}$  M + fentolamin  $3 \times 10^{-6}$  M ( □-□-□ ).

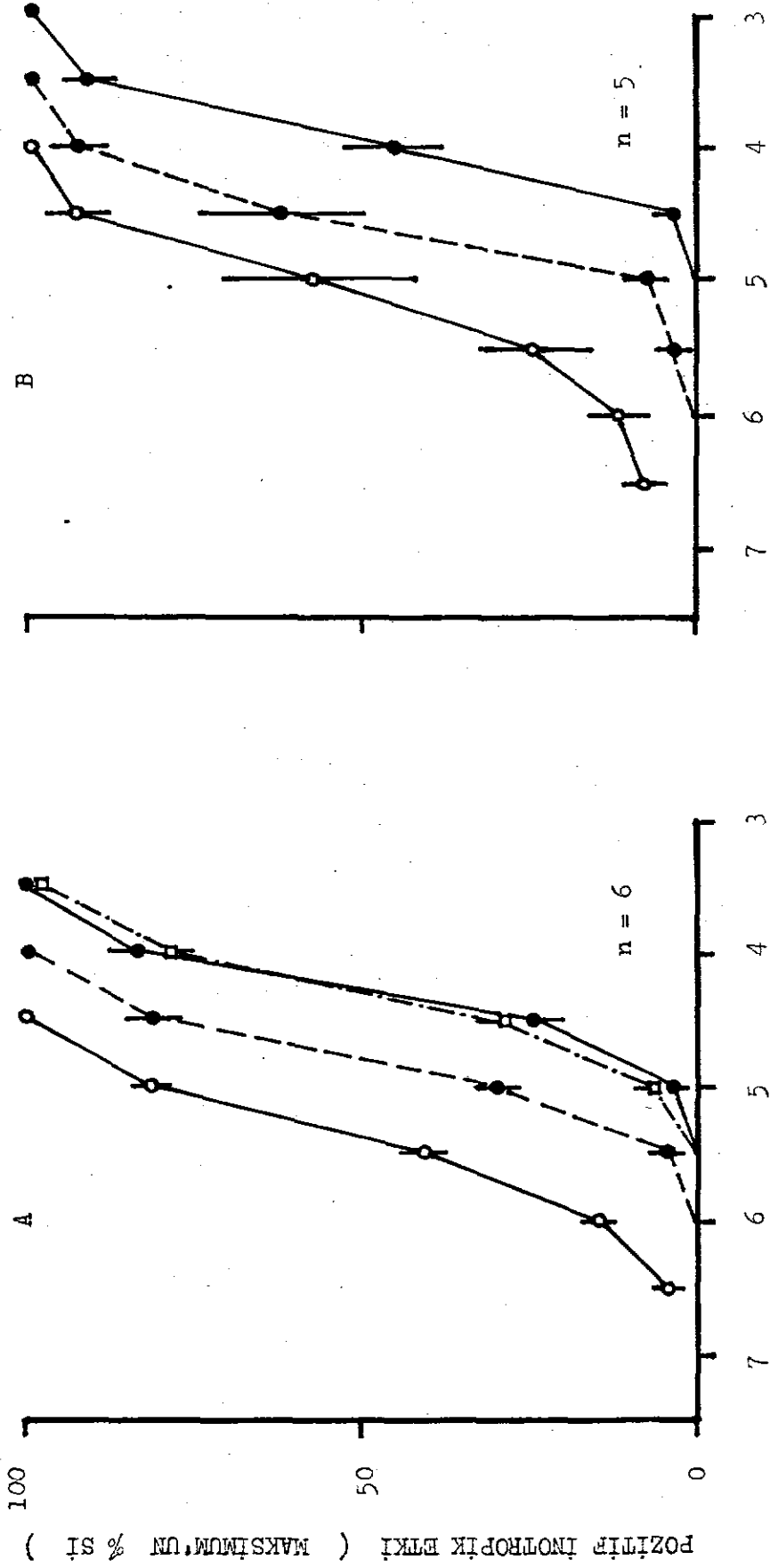


Şekil 7: Elektriksel stimülasyonla geliştirilen (24°C) kurbağa ventrikül şeritlerinde noradrenalinin etkisi (○-○) ve çeşitli antagonistlerle etkileşimi (●-●). A, fentolamin (  $3 \times 10^{-6}$  M ); B, yohimbin (  $10^{-5}$  M ); C, prazosin (  $10^{-5}$  M ).



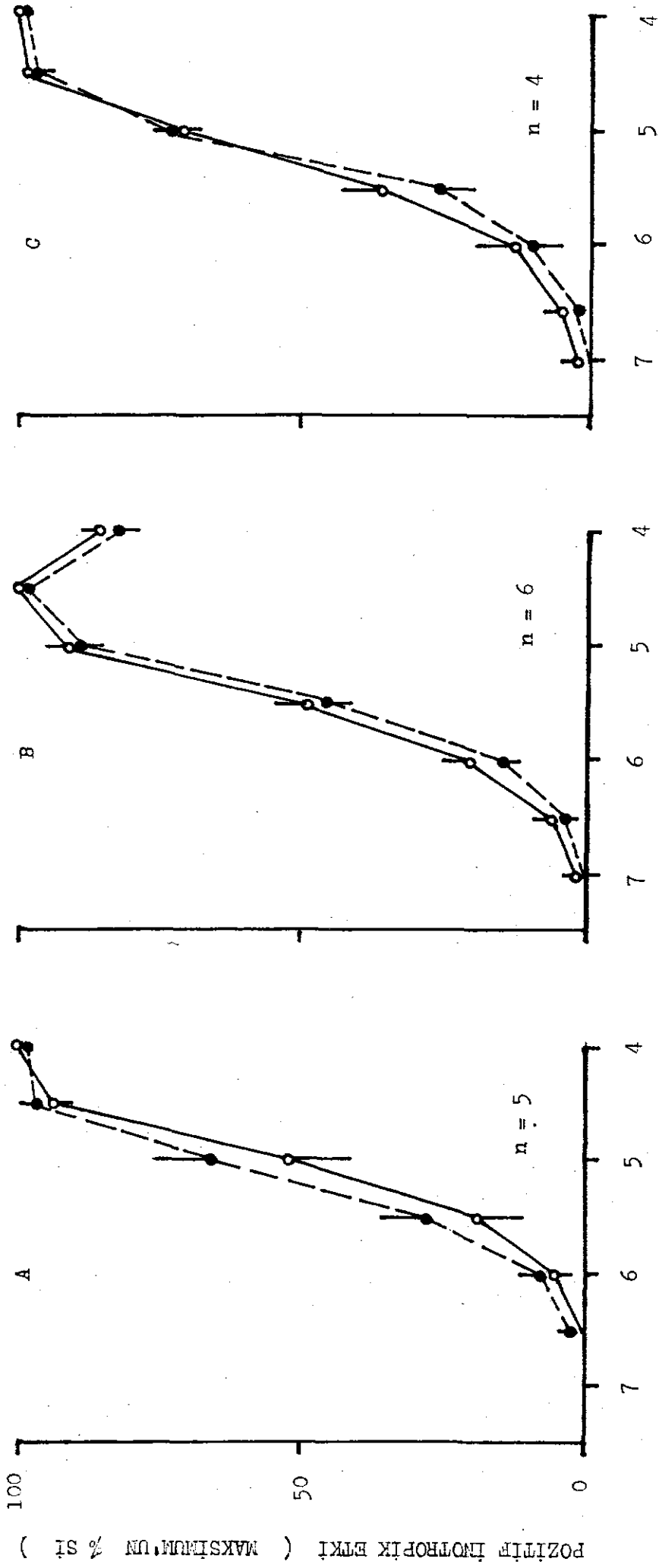


Şekil 8: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan (14°C) kurbağa ventrikül şeritlerinde noradrenalinin etkisi ( o---o ) ve çeşitli antagonistlerle etkileşimi ( ●---● ). A, fentolamin (  $3 \times 10^{-6}$  M ); B, yohimbin (  $10^{-5}$  M ); C, prazosin (  $10^{-5}$  M ).



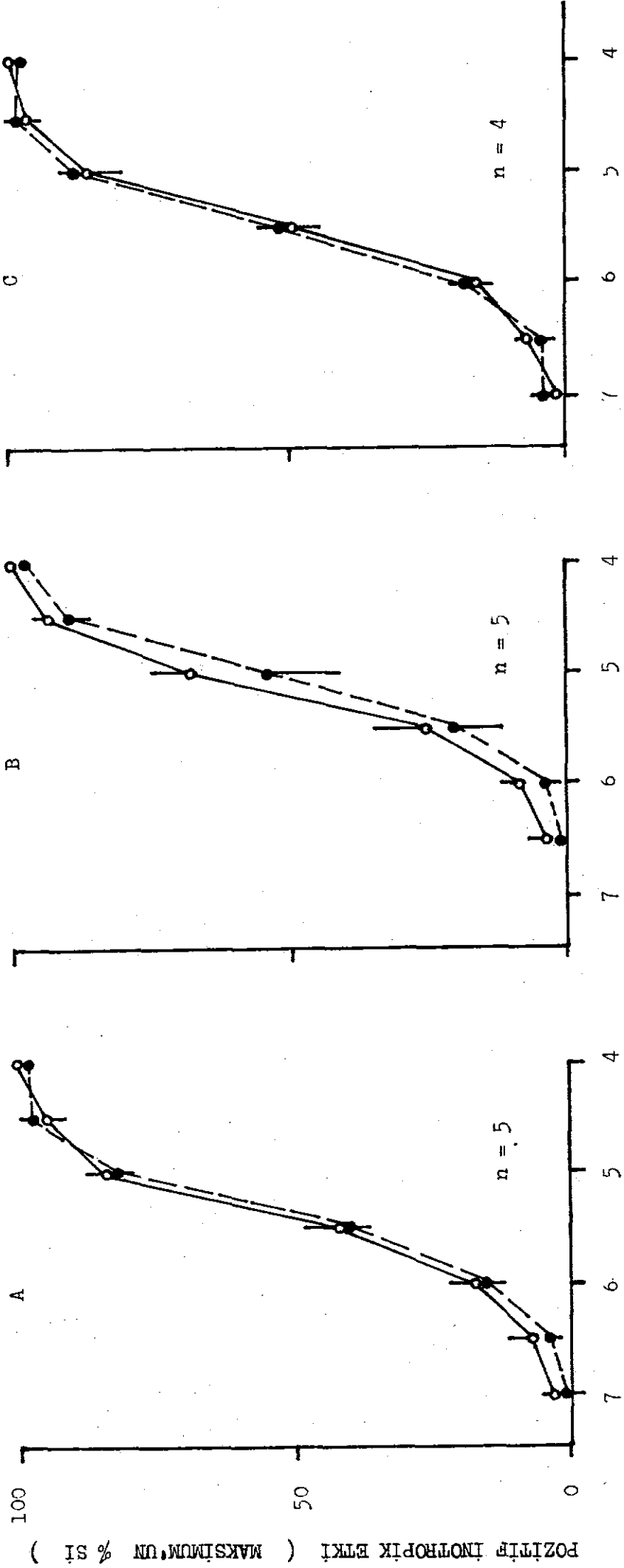
NORADRENALİN KONSANTRASYONU ( -Log M )

Şekil 9: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde noradrenalinin etkisi ( o—o ) ve antagonistlerle etkileşimi. A (24°C); propranolol 10<sup>-8</sup> M ( ●—● ), propranolol 10<sup>-7</sup> M ( ●—● ), propranolol 10<sup>-6</sup> M + fentolamin 3 x 10<sup>-7</sup> M ( ■—■ ). B (14°C); propranolol 10<sup>-7</sup> M ( ●—● ) ve 10<sup>-6</sup> M ( ●—● ).



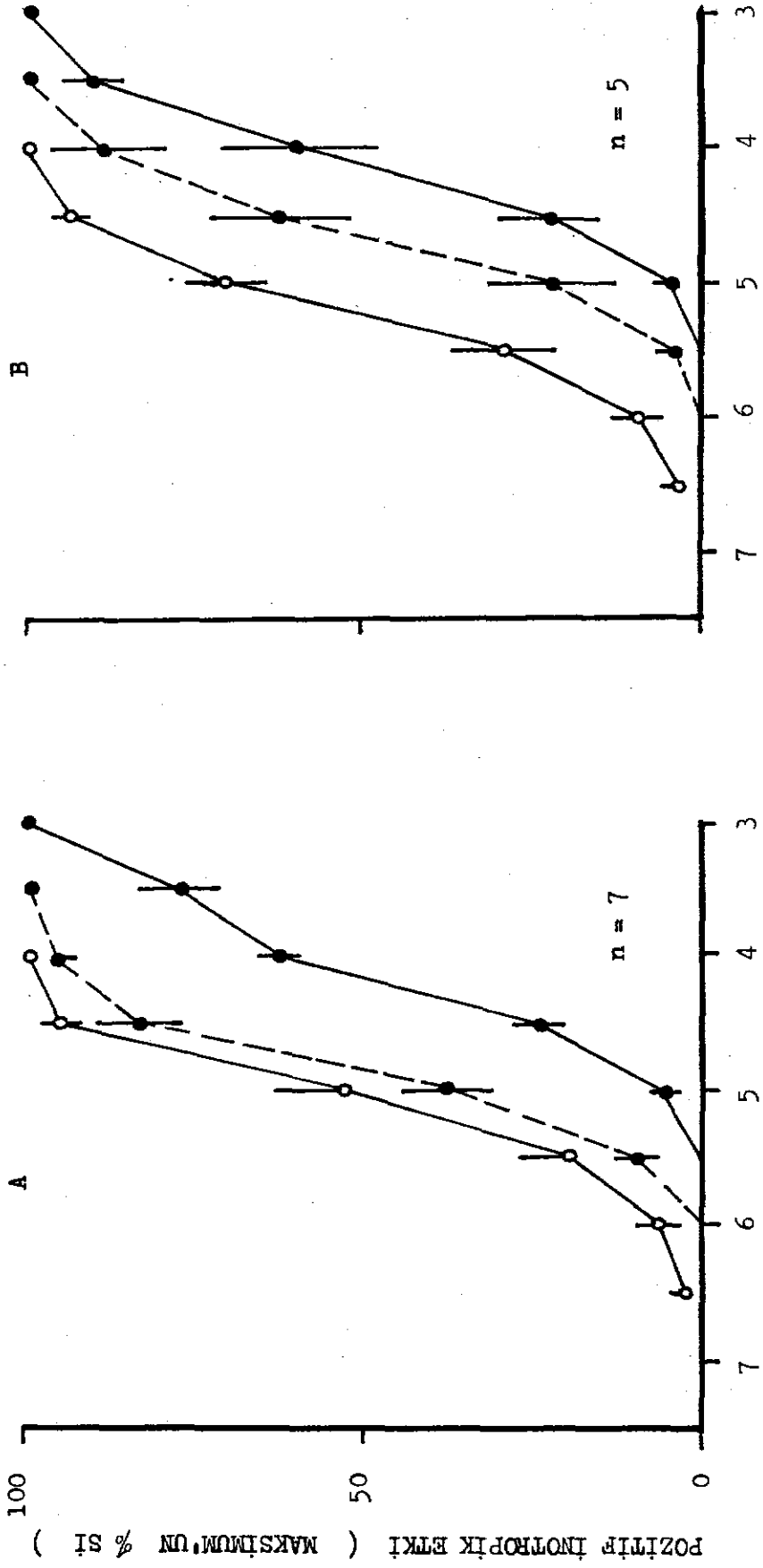
FENİLEFRİN KONSANTRASYONU (  $-\text{Log M}$  )

Şekil 10: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan (24°C) kurbağa ventrikül şeritlerinde fenilefrinin etkisi (  $\circ-\circ$  ) ve çeşitli antagonistlerle etkileşimi (  $\bullet-\bullet$  ). A, fentolamin (  $3 \times 10^{-6}$  M ); B, yohimbin (  $10^{-5}$  M ); C, prazosin (  $10^{-5}$  M ).



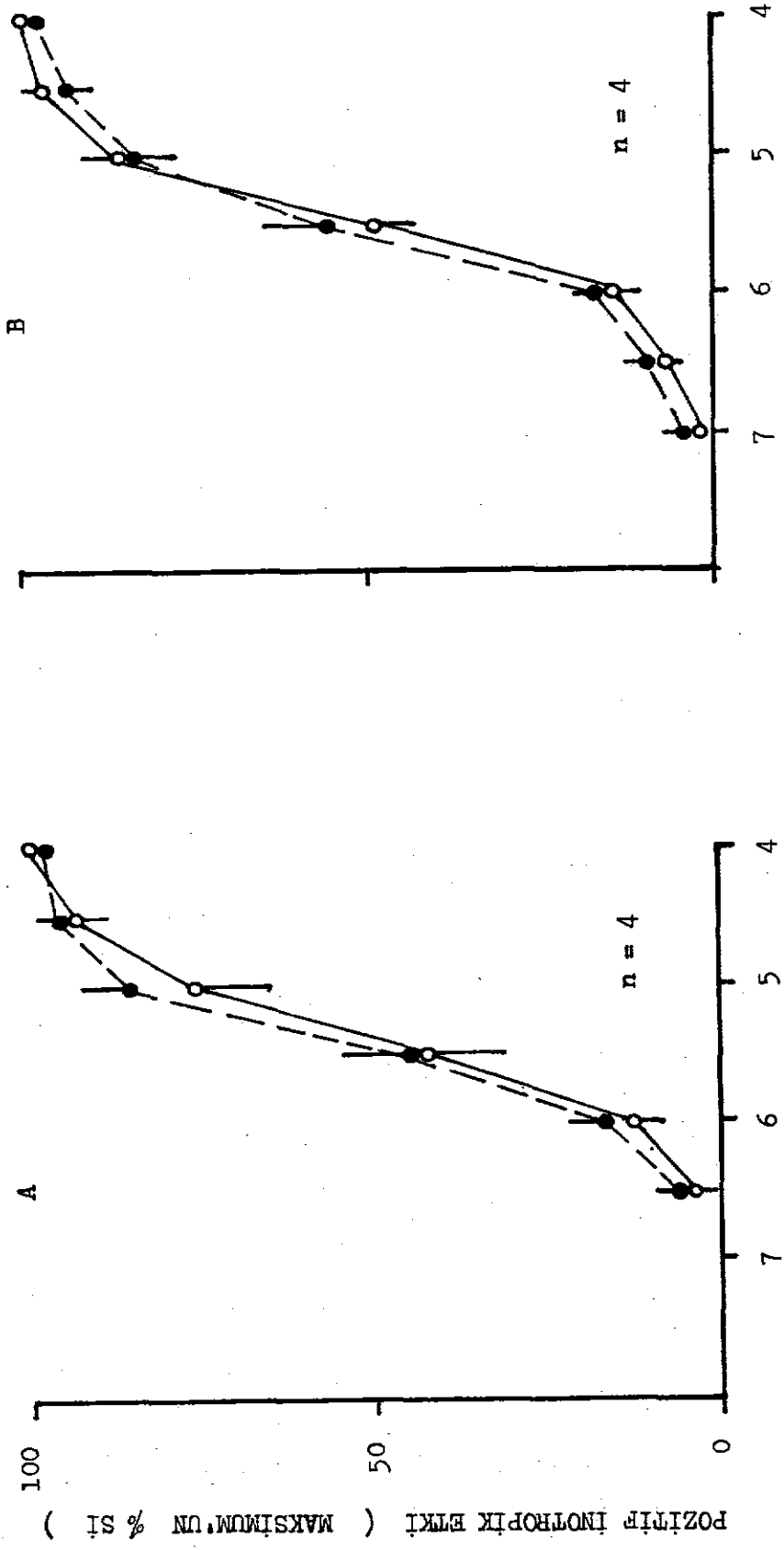
FENİLEFRİN KONSANTRASYONU (  $-\log M$  )

Şekil 11: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan ( $14^{\circ}C$ ) kurbağa ventrikül şeritlerinde fenilefrinin etkisi (  $\circ-\circ$  ) ve çeşitli antagonistlerle etkileşimi (  $\bullet-\bullet$  ). A, fentolamin (  $3 \times 10^{-6} M$  ); B, yohimbin (  $10^{-5} M$  ); C, prazosin (  $10^{-5} M$  ).



FENİLEFRİN KONSANTRASYONU ( -Log M )

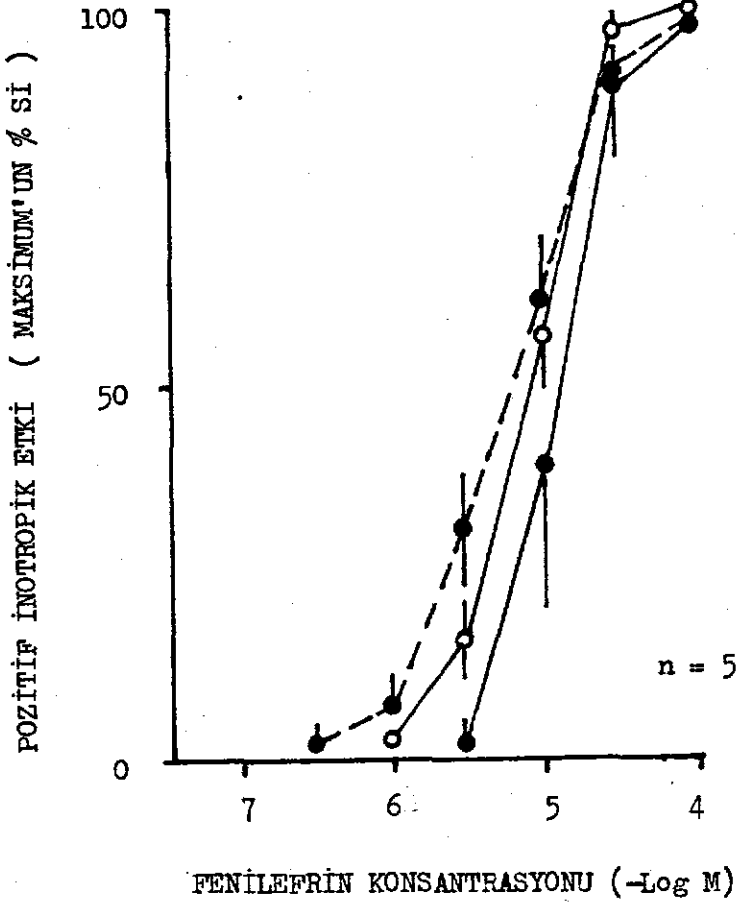
Şekil 12: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbaga ventrikül şeritlerinde fenilefrinin etkisi ( o---o ) ve propranolol ile etkileşimi. A (24°C); propranolol 10<sup>-8</sup> M ( ●---● ) ve 10<sup>-7</sup> M ( ●---● ). B (14°C); propranolol 10<sup>-7</sup> M ( ●---● ) ve 10<sup>-6</sup> M ( ●---● ).



FENİLEFRİN KONSANTRASYONU

( -Log M )

Şekil 13: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbaga ventrikül şeritlerinde fenilefrinin etkisi ( o---o ) ve klonidin ile etkileşimi ( ●---● ). A, 24°C; B, 14°C.



Şekil 14: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan (24°C) kurbağa ventrikül şeritlerinde fenilefrinin etkisi (o—o) ve guanetidin ile etkileşimi. Guanetidin 10<sup>-5</sup> M (●—●) ve 10<sup>-4</sup> M (●—●).

TABLO II: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'in 14°C ve 24°C'deki  $pd_2$  değerleri.

Agonist	$pd_2$			
	14°C	n	24°C	n
Adrenalin	$6.143 \pm 0.085^1$	28	$6.302 \pm 0.108^1$	36
Noradrenalin	$5.331 \pm 0.064$	26	$5.417 \pm 0.081$	29
Fenilefrin	$5.411 \pm 0.048$	41	$5.346 \pm 0.056$	40

1 = P < 0.05 ( Noradrenalin ve fenilefrin'in  $pd_2$  değerlerine göre ).



TABLO III: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde 14°C ve 24°C'de antagonistlerin adrenalin'in  $pD_2$  değerlerinde yaptıkları değişme.

Antagonist	14°C		24°C	
	Kontrol	Antagonist varlığında n	Kontrol	Antagonist varlığında n
Fentolamin ( $3 \times 10^{-6} M$ )	5.226 ± 0.246	5.517 ± 0.236	6.213 ± 0.046	6.180 ± 0.071
Yohimbin ( $10^{-5} M$ )	6.873 ± 0.138	6.731 ± 0.224	6.092 ± 0.109	6.274 ± 0.070
Prazosin ( $10^{-5} M$ )	6.362 ± 0.165	6.325 ± 0.109	6.137 ± 0.104	6.423 ± 0.109
Propranolol ( $10^{-8} M$ )	-----	-----	6.180 ± 0.071	5.486 ± 0.051 <sup>1</sup>
Propranolol ( $10^{-7} M$ )	5.807 ± 0.167	4.680 ± 0.034 <sup>1</sup>	6.180 ± 0.071	4.837 ± 0.051 <sup>1</sup>
Propranolol ( $10^{-6} M$ )	5.807 ± 0.167	4.162 ± 0.064 <sup>1</sup>	-----	-----
Propranolol ( $10^{-6} M$ ) + Fentolamin ( $3 \times 10^{-6} M$ )	5.807 ± 0.167	4.202 ± 0.098 <sup>1</sup>	-----	-----
Propranolol ( $10^{-7} M$ ) + Fentolamin ( $3 \times 10^{-6} M$ )	-----	-----	6.180 ± 0.071	4.844 ± 0.020 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> = P / 0.05 ( Kontrol  $pD_2$  değerlerine göre ).

TABLO IV: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbaga ventrikül şeritlerinde 14°C ve 24°C'de antagonistlerin noradrenalin'in pD<sub>2</sub> değerlerinde yaptıkları değişme.

Antagonist	pD <sub>2</sub>					
	14°C		24°C			
	Kontrol	Antagonist varlığında	Kontrol	Antagonist varlığında		
		n	n			
Fentolamin (3x10 <sup>-6</sup> M)	5.545 ± 0.102	5.354 ± 0.109	6	5.374 ± 0.037	5.490 ± 0.047	6
Yohimbin (10 <sup>-5</sup> M)	5.324 ± 0.077	5.443 ± 0.208	5	5.412 ± 0.029	5.479 ± 0.080	5
Prazosin (10 <sup>-5</sup> M)	5.316 ± 0.075	5.430 ± 0.098	4	5.458 ± 0.046	5.462 ± 0.063	6
Klonidin (10 <sup>-5</sup> M)	—	—	—	5.284 ± 0.132	5.318 ± 0.092	4
Propranolol (10 <sup>-8</sup> M)	—	—	—	5.383 ± 0.032	4.800 ± 0.033 <sup>1</sup>	6
Propranolol (10 <sup>-7</sup> M)	5.100 ± 0.154	4.558 ± 0.103 <sup>1</sup>	5	5.383 ± 0.032	4.293 ± 0.038 <sup>1</sup>	6
Propranolol (10 <sup>-6</sup> M)	5.100 ± 0.154	3.880 ± 0.057 <sup>1</sup>	5	—	—	—
Propranolol (10 <sup>-7</sup> M) +	—	—	—	5.383 ± 0.032	4.301 ± 0.025 <sup>1</sup>	6
Fentolamin (3x10 <sup>-6</sup> M)	—	—	—	—	—	—

1 = P < 0.05 ( Kontrol pD<sub>2</sub> değerlerine göre ).

TABLO V: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbaga ventrikül şeritlerinde 14°C ve 24°C'de antagonistlerin fenilefrin'in pD<sub>2</sub> değerlerinde yaptıkları değişme.

Antagonist	14°C				24°C				
	Kontrol	Antagonist varlığında	n	Kontrol	Antagonist varlığında	n	Kontrol	Antagonist varlığında	n
Fentolemin (3x10 <sup>-6</sup> M)	5.430 ± 0.112	5.411 ± 0.061	5	5.073 ± 0.120	5.249 ± 0.126	5			
Yohimbin (10 <sup>-5</sup> M)	5.215 ± 0.134	5.086 ± 0.167	6	5.525 ± 0.081	5.483 ± 0.054	6			
Prazosin (10 <sup>-5</sup> M)	5.494 ± 0.065	5.513 ± 0.068	4	5.396 ± 0.113	5.228 ± 0.057	4			
Klonidin (10 <sup>-5</sup> M)	5.494 ± 0.065	5.551 ± 0.101	4	5.402 ± 0.152	5.461 ± 0.114	4			
Propranolol (10 <sup>-8</sup> M)	5.295 ± 0.126	4.669 ± 0.166 <sup>1</sup>	7	5.103 ± 0.120	4.668 ± 0.160 <sup>1</sup>	5			
Propranolol (10 <sup>-7</sup> M)	5.295 ± 0.126	4.084 ± 0.192 <sup>1</sup>	7	5.103 ± 0.120	4.169 ± 0.054 <sup>1</sup>	5			
Propranolol (10 <sup>-6</sup> M)	5.295 ± 0.126	3.489 ± 0.100 <sup>1</sup>	7						
Propranolol (10 <sup>-7</sup> M)									
+ Fentolamin (3x10 <sup>-6</sup> M)				5.103 ± 0.120	4.020 ± 0.099 <sup>1</sup>	5			

1 = P / 0.05 ( Kontrol pD<sub>2</sub> değerlerine göre ).

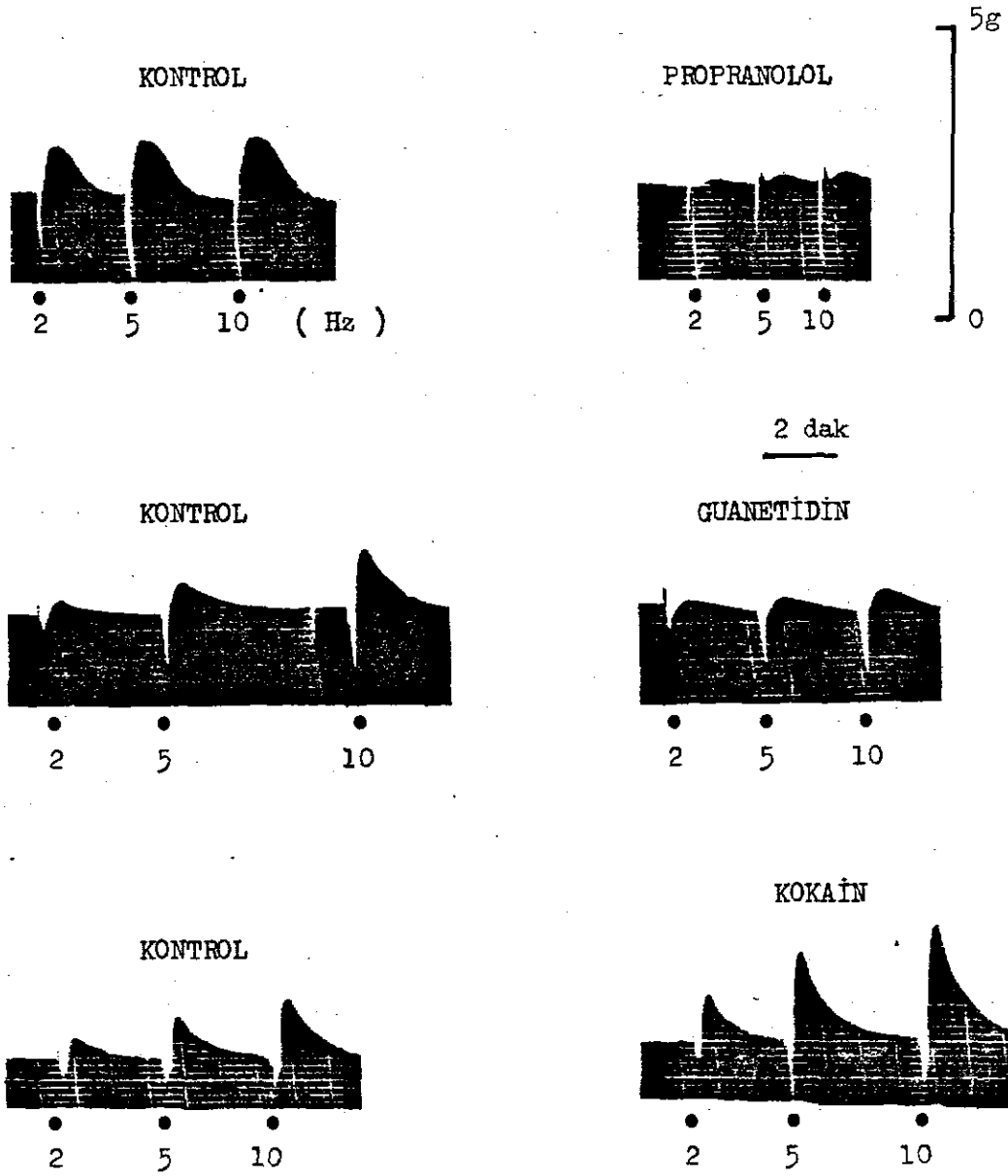
TABLO VI: Elektriksel stimülasyonla çalıştırılan kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'e karşı propranolol'un 14°C ve 24°C'deki  $PA_2$  değerleri.

Agonist	$PA_2$			
	14°C	n	24°C	n
Adrenalin	7.494 ± 0.132 <sup>1</sup>	12	8.988 ± 0.184 <sup>2</sup>	12
Noradrenalin	7.149 ± 0.210 <sup>1</sup>	8	8.252 ± 0.066	12
Fenilefrin	8.396 ± 0.094 <sup>3</sup>	10	8.195 ± 0.121	8

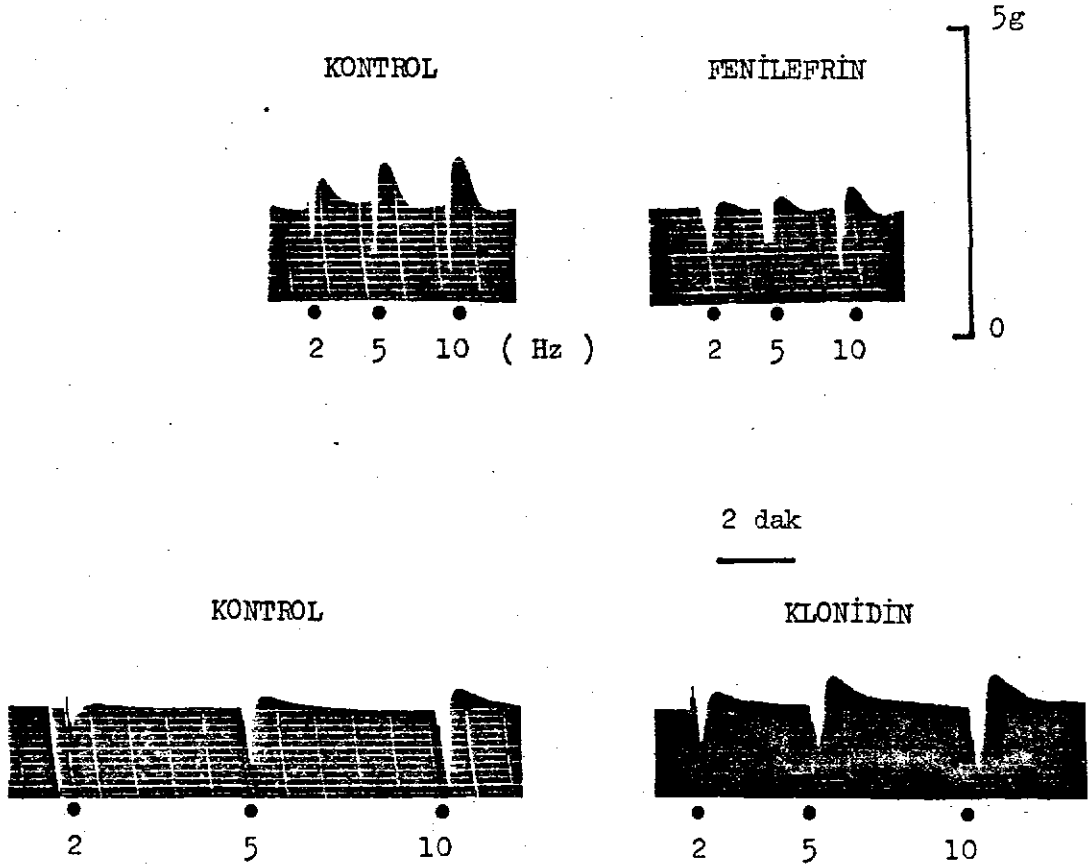
1 = P < 0.05 ( 24°C'deki değerlere göre ).

2 = P < 0.05 ( 24°C'deki noradrenalin ve fenilefrin değerlerine göre ).

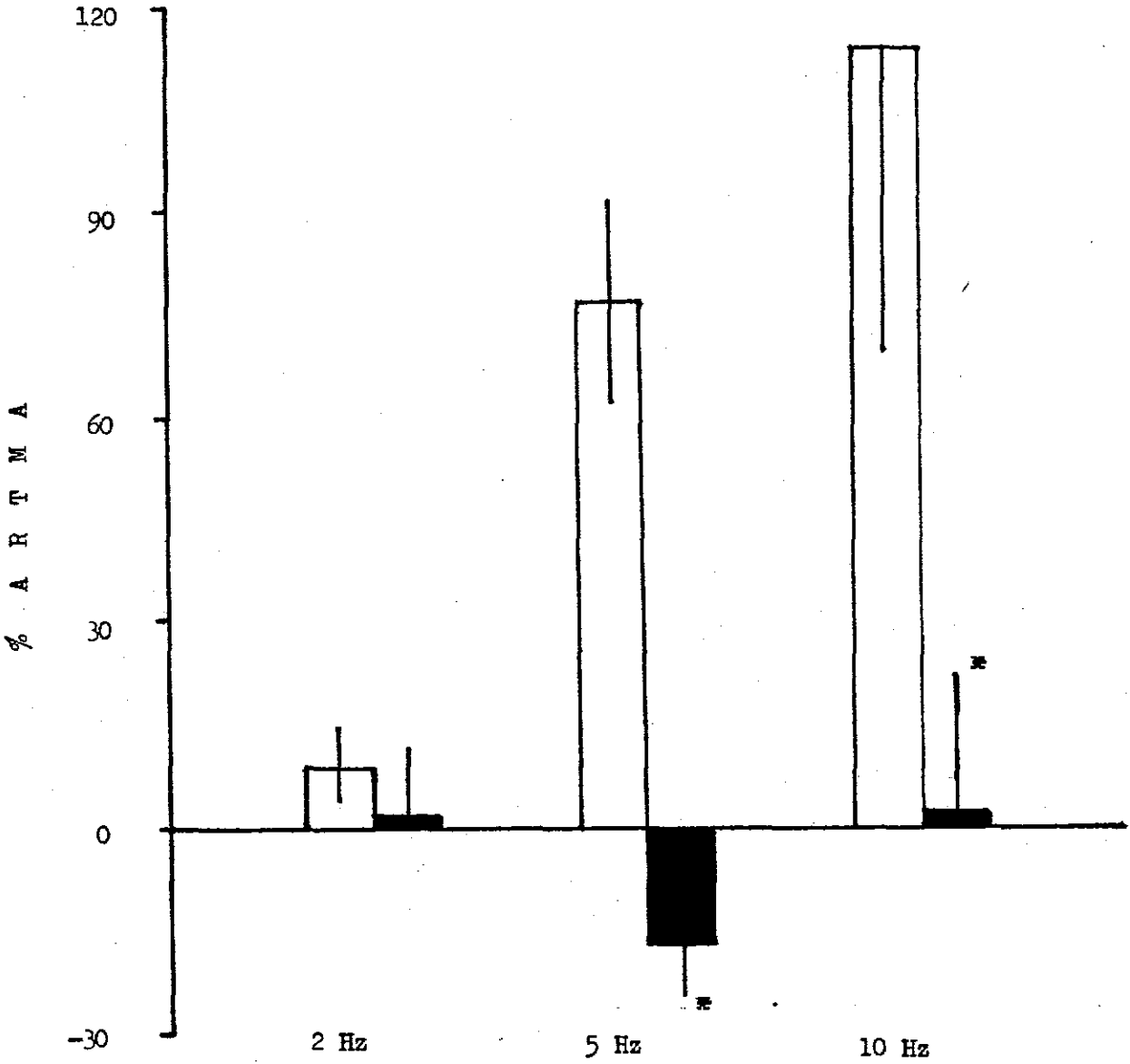
3 = P < 0.05 ( 14°C'deki adrenalin ve noradrenalin değerlerine göre ).



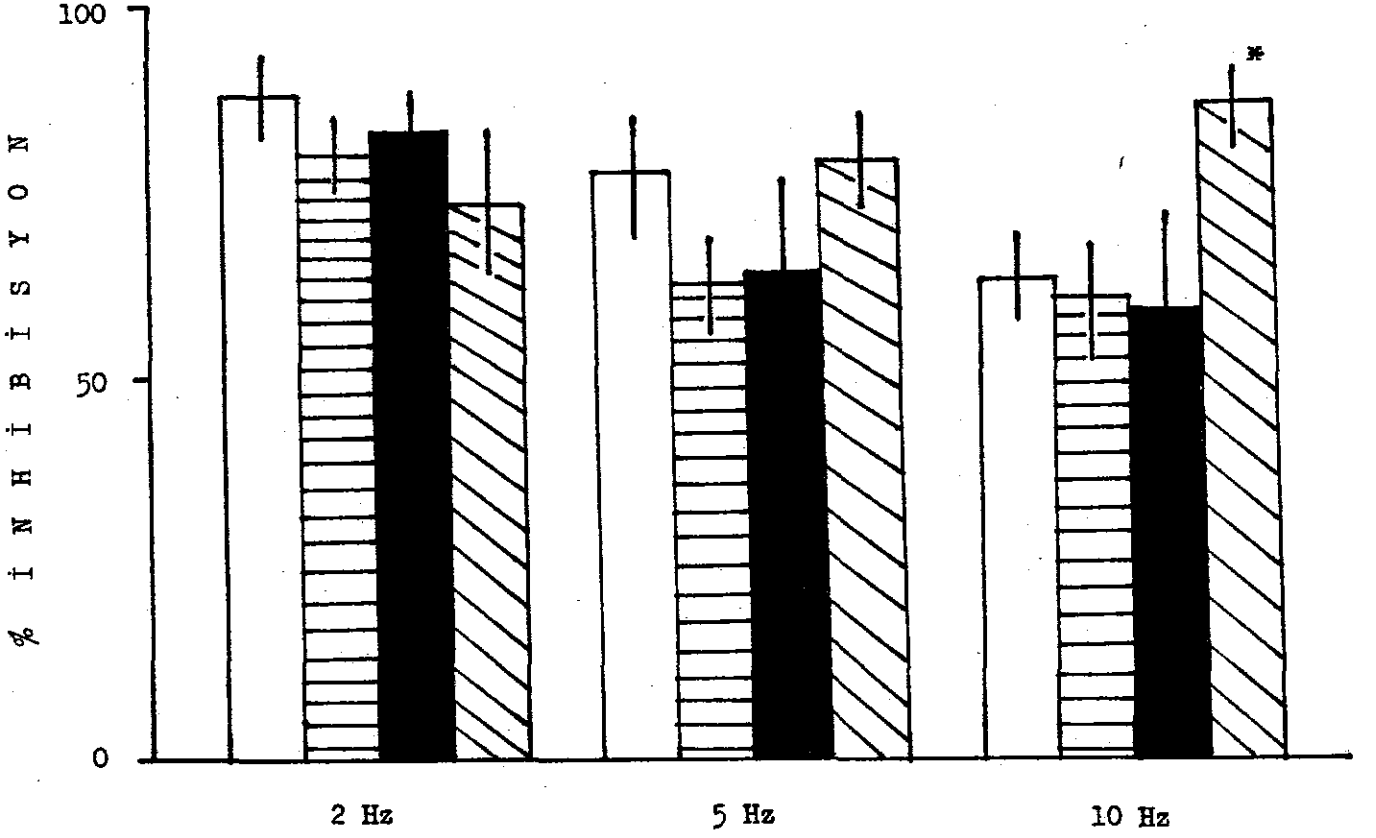
Şekil 15: Kurbağa ventrikül şeritlerinde 2 Hz, 5 Hz ve 10 Hz frekanslarda geçici yoğun stimülasyonla oluşan kontraktilite artışı üzerine propranolol ( $10^{-6}$  M), guanetidin ( $10^{-4}$  M) ve kokainin ( $10^{-5}$  M) etkisi.



Şekil 16: Kurbağa ventrikül şeritlerinde 2 Hz, 5 Hz ve 10 Hz frekanslarda geçici yoğun stimülasyonla oluşan kontraktilite artışı üzerine fenilefrin (  $10^{-5}$  M ) ve klonidinin (  $10^{-5}$  M ) etkisi.



Şekil 17: Kurbağa ventrikül şeritlerinde geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışı üzerine  $10^{-5}$  M klonidinin tek başına ( □ ) ve ortamda  $10^{-5}$  M yohimbin varlığında ( ■ ) etkisi. \* ile işaretli olanlarda  $p < 0.05$ .



Şekil 18: Kurbağa ventrikül şeritlerinde geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışı üzerine  $10^{-5}$  M fenilefrinin tek başına ( □ ) ve ortamda  $10^{-5}$  M prazosin ( ≡ ),  $10^{-5}$  M klonidin ( ■ ) ve  $10^{-8}$  M propranolol ( ▨ ) varlığında etkisi. \* ile işaretli olanda  $p < 0.05$ .



TABLO VII: Kurbağa ventrikül şeritlerinde geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışı üzerine kokain, propranolol ve guanetidin'in etkileri. İlaç öncesi ve sonrası değerler "mg" olarak kasılmayı göstermektedir.

Stimülasyon frekansı	Kokain ( $10^{-5}$ M) (n = 6)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	143.8 ± 22.8	829.2 ± 151.0 <sup>1</sup>	+ 486.7 ± 111.3
5 Hz	206.3 ± 19.3	1479.6 ± 222.6 <sup>1</sup>	+ 624.2 ± 99.0
10 Hz	266.7 ± 15.7	1858.3 ± 199.4 <sup>1</sup>	+ 598.2 ± 65.5

Stimülasyon frekansı	Propranolol ( $10^{-6}$ M) (n = 5)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	640.0 ± 179.0	152.5 ± 59.2 <sup>1</sup>	- 77.4 ± 5.7
5 Hz	1305.0 ± 296.0	325.5 ± 114.6 <sup>1</sup>	- 73.4 ± 7.2
10 Hz	1685.0 ± 278.1	470.0 ± 145.2 <sup>1</sup>	- 72.2 ± 7.1

Stimülasyon frekansı	Guanetidin ( $10^{-4}$ M) (n = 6)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	370.8 ± 165.8	20.8 ± 47.2 <sup>1</sup>	- 73.4 ± 11.7
5 Hz	470.8 ± 174.2	156.3 ± 64.7 <sup>1</sup>	- 65.3 ± 4.9
10 Hz	479.2 ± 173.3	164.6 ± 93.0 <sup>1</sup>	- 76.5 ± 11.4

1 = P / 0.05 ( İlaç öncesi değerlere göre ).

TABLO VIII: Kurbağa ventrikül şeritlerinde geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışı üzerine klonidin ve yohimbin'in etkileri. İlaç öncesi ve sonrası değerler "mg" olarak kasılmayı göstermektedir.

Stimülasyon frekansı	Klonidin ( $10^{-5}$ M) (n = 4)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	212.5 ± 59.9	225.0 ± 56.8	+ 9.0 ± 5.9
5 Hz	312.5 ± 50.5	556.3 ± 112.4 <sup>1</sup>	+ 76.8 ± 15.3
10 Hz	331.3 ± 15.7	712.5 ± 154.9 <sup>1</sup>	+114.0 ± 45.8

Stimülasyon frekansı	Yohimbin ( $10^{-5}$ M) (n = 6)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	391.7 ± 90.9	316.7 ± 74.9	- 12.5 ± 9.5
5 Hz	691.7 ± 171.7	604.2 ± 130.6	- 7.2 ± 6.6
10 Hz	820.8 ± 245.6	620.8 ± 181.4	- 21.4 ± 3.2

1 = P / 0.05 ( İlaç öncesi değerlere göre ).

TABLO IX: Kurbağa ventrikül şeritlerinde geçici yoğun stimülasyona bağlı kontraktilite artışı üzerine fenilefrin ve prazosin'in etkileri. İlaç öncesi ve sonrası değerler "mg" olarak kasılmayı göstermektedir.

Stimülasyon frekansı	Fenilefrin ( $10^{-5}M$ ) (n = 5)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	135.0 ± 12.8	75.0 ± 25.0	- 39.6 ± 15.0 <sup>1</sup>
5 Hz	335.0 ± 56.8	225.0 ± 54.4	- 21.4 ± 18.7
10 Hz	405.0 ± 50.9	435.0 ± 53.9	+ 10.8 ± 14.3

Stimülasyon frekansı	Fenilefrin ( $10^{-5}M$ ) [Kokain ( $10^{-5}M$ ) varlığında] (n=5)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	945.0 ± 268.6	190.0 ± 29.0 <sup>1</sup>	- 88.6 ± 4.5
5 Hz	1415.0 ± 296.0	445.0 ± 111.4 <sup>1</sup>	- 78.4 ± 7.3
10 Hz	1715.0 ± 376.5	775.0 ± 203.0 <sup>1</sup>	- 64.3 ± 6.5

Stimülasyon frekansı	Prazosin ( $10^{-5}M$ ) [Kokain ( $10^{-5}M$ ) varlığında] (n=6)		
	Önce	Sonra	% Değişim
2 Hz	700.0 ± 187.9	1100.0 ± 189.5	+ 99.0 ± 47.0
5 Hz	870.8 ± 168.5	1254.2 ± 199.9	+ 52.0 ± 16.0
10 Hz	962.5 ± 175.8	1333.3 ± 235.6	+ 44.9 ± 9.0

1 = P / 0.05 ( İlaç öncesi değerlere göre ).

## B Ö L Ü M IV

### T A R T I Ş M A

Kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalin ve noradrenalin'in konsantrasyona bağımlı pozitif inotropik etkileri alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör blokörü prazosin, alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör blokörü yohimbin ve her iki alfa-adrenerjik reseptörleri bloke eden fentolamin tarafından antagonize edilmemiştir. Ortamda beta-adrenerjik reseptör blokörü propranolol bulunduğu zaman fentolamin, adrenalin ve noradrenalin cevaplarını değiştirmemiştir. Bu sonuçlar kurbağa ventrikülünde adrenalin ve noradrenalin'in pozitif inotropik etkilerinden alfa-adrenerjik reseptör stimülasyonunun katkısı olmadığını göstermektedir. Oysa ki değişik memeli kalp preparatlarında adrenalin ve noradrenalin'in beta-adrenerjik reseptörler yanında alfa-adrenerjik reseptörleri de uyararak pozitif inotropik etki oluşturduğu bildirilmiştir (Parr ve Urquilla, 1972; Muggelli ve diğ., 1976; Rabinowitz ve diğ., 1974). Ayrıca insan atriyumunda adrenalin'in alfa-adrenerjik reseptörleri uyardığı gösterilmiş, fakat noradrenalin'in bu şekilde bir etkisi bulunmamıştır (Wagner ve diğ., 1980). Yapılan bu çalışmalarda adrenalin ve noradrenalin'in kalpteki

alfa-adrenerjik etkilerinin genellikle düşük konsantrasyonlarda, düşük kalp hızlarında ve beta-adrenerjik reseptörlerin blokajından sonra oluştuğu bildirilmektedir.

Adrenalin ve noradrenaline göre kardiyak alfa-adrenerjik reseptörlerin araştırılmasında agonist olarak en fazla tercih edilen fenilefrin (Shibata ve diğ., 1980), sunulan çalışmada kurbağa ventriküllerinde konsantrasyona bağımlı pozitif inotropik etkiye neden olmuştur. Fenilefrin'in bu etkisini, tek başına alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ve ortamda propranolol varken fentolamin önlememiştir. Bu sonuç da fenilefrin'in etkisinde alfa-adrenerjik reseptör stimülasyonunun katkısı olmadığını göstermektedir. Memeli kalbinde yapılan bir çok çalışmada, fenilefrin'in etkisini fentolamin ve fenoksibenzamin'in inhibe ettiği bildirilmesine rağmen (Tablo I) bu inhibisyonun spontan olarak çalışan tavşan atriyumunu (Lee ve Yoo, 1964; Yoo ve Lee, 1970), izole perfüze köpek (Kabela ve diğ., 1969) ve sıçan kalbinde (Weston, 1971) ve yüksek frekansla stimüle edilen kobay ve sıçan sol atriyumlarında (Wagner ve Reinhardt, 1974) oluşmadığı bildirilmiştir. Ancak alfa-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlı pozitif inotropik etkinin stimülasyon frekansına bağımlı olduğu ve özellikle düşük kalp hızlarında oluştuğu akılda tutularak kobay (Wagner ve diğ., 1977) ve tavşan (Wagner ve Brodde, 1978) sol atriyumlarını düşük frekansla stimüle edilmesi sonucu fenilefrinin etkisinin fentolamin tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir. Sunulan çalışmada kurbağa ventrikül şeritleri düşük frekansla stimüle edilmesine rağmen alfa-adrenerjik reseptör blokörleri fenilefrin'in etkisini inhibe etmemiştir. Bu sonuçlar kurbağa ventrikül şeritlerinde fenilefrin'in pozitif inotropik etkisinde alfa-adrenerjik reseptörlerin katkısı olmadığını göstermektedir.

Kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'in etkileri propranolol tarafından kompetitif olarak antagonize edilmesi, bu ilaçların pozitif inotropik etkilerininin tamamen beta-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına bağlı olduğunu göstermektedir.

Memeli kalbinde fenilefrin'in alfa-adrenerjik reseptörler yanında beta-adrenerjik reseptörleri de uyararak pozitif inotropik etki oluşturduğu bildirilmiştir (Govier, 1968; Leong ve Benfey, 1968; Brückner, 1978; Schumann ve diğ., 1978; Wagner ve Brodde, 1978). Genellikle 10  $\mu$ M ve daha yüksek konsantrasyonlarda gözlenen fenilefrin'in beta-adrenerjik agonist etkisini desipramin'in baskılaması nedeniyle Govier (1968), fenilefrinin oluşturduğu bu etkinin endojen kateşolaminlerin salıverilmesine bağlı indirekt bir etki olduğunu ileri sürmüştür. Ancak, rezepin almış deney hayvanlarında fenilefrin'in pozitif inotropik etkisinin değişmemesi nedeniyle ilacın beta-adrenerjik reseptörleri direkt olarak uyardığı bildirilmiştir (Yoo ve Lee, 1970; Verma ve McNeill, 1976; Martinez ve McNeill, 1977a). Sunulan bu çalışmada da fenilefrin'in pozitif inotropik etkisini guanetidin'in değiştirmedığı gözlenmiş ve kurbağa kalbinde fenilefrin'in beta-adrenerjik reseptörler aracılığı ile olan etkisinin direkt bir etki olduğu ortaya konmuştur.

Kurbağa ventrikül şeritlerinde alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör stimülanı klonidin düşük konsantrasyonlarda pozitif inotropik etki oluşturmuş, yüksek konsantrasyonlarda ise negatif inotropik etkiye neden olmuştur. Klonidin'in bu inhibitör etkisininin alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ve propranolol tarafından önlenmemesi, bu etkinin adrenerjik reseptör

törler üzerinden olmadığını göstermektedir. Ayrıca, sunulan bu çalışmada klonidin'in fenilefrine bağlı pozitif inotropik etkiyi değiştirmemesi postsinaptik alfa-adrenerjik reseptörler düzeyinde etkisi olmadığını indirekt bir kanıtı olarak kabul edilebilir. Spontan olarak çalışan perfüze kobay kalplerinde klonidin'in pozitif inotropik etkisini fentolamin önlememiş ve bu etkiden histamin H<sub>2</sub>-reseptörlerinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Csongrady ve Kobinger, 1974). Kurbağa kalbindeki klonidin'in inhibitör etkisinin histamin H<sub>2</sub>-reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülebilir. Ancak, histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörü simetidin, klonidin etkisiyle oluşan negatif inotropik etkiyi önlememiştir. Tavşan papiller kasında pozitif inotropik etkiye neden olan konsantrasyonlarda klonidin (Schümann ve Endoh, 1976), sunulan bu çalışmada kurbağa ventriküllerinde etkisiz bulunmuştur. Bu nedenle klonidin'in yüksek konsantrasyonlarda görülen etkisi nonspesifik bir etki olabilir.

Diğer bir alfa-adrenerjik reseptör stimülanı olan tetrahidrozolin kurbağa ventrikül şeritlerinde inotropik etkiyi değiştirmemiştir.

Adrenalin, noradrenalin, fenilefrin, klonidin ve tetrahidrozolin gibi agonistler, fentolamin, yohimbin ve prazosin gibi antagonistler kullanılarak elde edilen bu sonuçlara göre kurbağa ventrikül şeritlerinde postsinaptik alfa<sub>1</sub> ve postsinaptik alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerin bulunduğu söylenebilir.

Kmos ve Szentivanyi (1968) kurbağa kalbinde temperaturün değişmesine bağlı olarak adrenerjik reseptör tipinin değiştiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre adrenerjik agonistlerin pozitif inotropik ve kronotropik etkilerinden yüksek tempe-

ratürde beta-adrenerjik reseptörlerin, düşük temperaturde ise alfa-adrenerjik reseptörlerin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buckley ve Jordan (1970) perfüze kurbağa kalbinde yaptıkları çalışmada temperatüre bağımlı reseptör dönüşüm teorisini desteklemişler ve farklı sıcaklıklarda adrenerjik agonist ve antagonistlerin etkinliklerinin değiştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise elde edilen sonuçlar temperatüre bağımlı reseptör dönüşüm teorisini desteklememektedir. Kurbağa ventrikül şeritlerinde sıcaklığın 24°C'den 14°C'ye düşürülmesi, pozitif inotropik etki oluşturma yönünden adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'in  $PD_2$  değerlerini değiştirmemiştir.  $PD_2$  değerleri esas alındığında her iki sıcaklıkta da agonistlerin etkinlik sırasının adrenalin > noradrenalin > fenilefrin şeklinde olduğu saptanmıştır. Ayrıca, her iki sıcaklıkta da agonistlerin pozitif inotropik etkilerini alfa-adrenerjik reseptör blokörleri önlememiş, propranolol kompetitif olarak inhibe etmiştir.

Buckley ve Jordan (1970) perfüze kurbağa kalbinde agonistlerin maksimum etkilerinin oluşması için geçen sürenin sıcaklığın düşürülmesi ile uzadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, adrenalin ve noradrenaline karşı propranolol için hesaplanan  $PA_2$  değerlerinin sıcaklığın düşürülmesiyle azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç düşük sıcaklıkta propranolol'un beta-adrenerjik reseptör bloke edici etkinliğinin azaldığını göstermekte, ayrıca adrenalin ve noradrenalin'in pozitif inotropik etkilerinde alfa-adrenerjik reseptörlerin de katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Sıcaklığın düşürülmesi ile propranolol'un beta-adrenerjik reseptör bloke edici etkinliğinin azaldığını bildiren başka çalışmalar da vardır (Kunos ve Szentivanyi, 1968; Buckley ve Jordan, 1970; Harri, 1973). Ancak, düşük sıcaklıkta



alfa-adrenerjik reseptörlerin stimülasyonuna bağlı olarak pozitif inotropik etki oluşuyorsa, propranolol'un etkinliğinin azalması yanında fenilefrin ve fentolamin'in etkinliklerinin artması beklenir. Oysa bu çalışmada adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'in  $PD_2$  değerlerinin temperatur değişikliğinden etkilenmediği, fentolamin'in inhibitör etkisinin görünmediği gibi fenilefrin-propranolol ikilisi için  $PA_2$  değerinin de değişmediği saptanmıştır. Bulgularımız kurbağa ventrikül şeritlerinde adrenerjik agonistlerin pozitif inotropik etkilerinden beta-adrenerjik reseptörlerin sorumlu olduğunu ve temperatur değişikliğinin adrenerjik reseptör tipini etkilemediğini göstermektedir. Kurbağa kalbinde yapılan diğer çalışmalarda da adrenalin ve fenilefrin'in pozitif inotropik etkilerinin alfa-adrenerjik reseptör blokörleri tarafından önlenmediği ve temperatur değişikliğinin bu olguyu etkilemediği bildirilmiştir. Araştırmacılar kurbağa kalbinde inotropik alfa-adrenerjik reseptörlerin bulunmadığını ileri sürmüşlerdir (Leong ve Benfey, 1968; Benfey 1975,1979; Stene-Larsen ve Helle, 1978).

Kurbağa ventriküllerinde adrenerjik sinir uçlarının transmural olarak geçici yoğun stimülasyonla uyarılmasına bağlı, postsinaptik cevaplar değerlendirilerek presinaptik alfa-adrenerjik reseptörler incelenmiştir. Bu metod kobay sol atriyumunda presinaptik alfa-adrenerjik reseptörlerin incelenmesinde de kullanılmıştır (Vizi ve diğ., 1973). Kurbağa kalbinde presinaptik reseptörler araştırılmamıştır. Geçici yoğun stimülasyonla elde edilen, stimülasyon frekansına bağlı, kontraktilite artışlarının kokain ile potansiyalize olması, propranolol ve guanetidin tarafından önlenmesi bu cevapların, stimülasyon sonucu presinaptik adrenerjik sinir uçlarından mediyatör salıverilmesindeki artmaya bağlı olduğunu göstermektedir.

Alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör agonisti olarak bilinen fenilefrin stimülasyonlara bağlı cevapları 2 Hz'de inhibe etmiş, 5 ve 10 Hz'de etkilememiştir. Ancak, ortamda kokain varlığında fenilefrin tüm stimülasyon frekanslarında oluşan cevaplarda anlamlı bir inhibisyona neden olmuştur. Ortamda kokain yokken fenilefrin etkisinin belirgin olmaması, ilacın sinir ucuna girerek adrenerjik mediyatör salıverilmesini artırması ve böylece inhibitör presinaptik alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden olan etkisini maskeleyeceği şeklinde düşünülebilir. Nitekim, fare (Daly ve diğ., 1966) ve tavşan (Starke 1972) kalplerinde fenilefrin'in mediyatör salıverilmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak, sunulan çalışmanın ilk bölümünde guanetidin'in fenilefrin'in pozitif inotropik etkisini değiştirmemesi bunun geçerli olmadığını gösterir. Kurbağa kalbinde adrenerjik mediyatörün "re-uptake" ile inaktivasyonu oldukça önemlidir. Çünkü, normalde kontraktilite artışı yapmayan düşük frekanslı stimülasyonlar bile kokain varlığında belirgin kontraktilite artışına neden olmaktadır. Kokain ile kavşaktan adrenerjik sinir ucuna mediyatörün "re-uptake"inin önlenmesi postsinaptik cevapların daha belirgin hale gelmesine ve fenilefrin'in presinaptik inhibitör etkisinin daha kolay görülmesine olanak sağlamaktadır. Fenilefrin'in sinir stimülasyonuna bağlı cevapları inhibe etmesi presinaptik sinir ucunda mediyatör salıverilmesinden sorumlu alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptörlerin varlığını düşündürülebilir. Memeli kalplerindeki çalışmalarda fenilefrin'in sempatik sinir uçlarında böyle bir etkisi gösterilmemiştir. Fenilefrin'in bu inhibitör etkisinin alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör blokörü prazosin tarafından antagonize edilmemesi bu etkiden alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptörlerin sorumlu olamayacağını düşündürür. Fenilefrin'in pozitif inotropik etkisini kompetitif olarak antagonize eden propranolol,

stimülasyona bağılı cevaplar üzerinde fenilefrin'in inhibitör etkisini de-  
ğiştirmemiştir. Ancak, presinaptik alfa-adrenerjik reseptörlerin karakte-  
ristiklerinin türe göre değişiklik gösterdiği (Verimer, 1981) anımsanırsa  
kurbağa kalbinde mediyatör salıverilmesinin inhibisyonundan sorumlu olan  
fenilefrin'e duyarlı fakat prazosin tarafından bloke edilemeyen bir  
mekanizmanın mevcut olduğu söylenebilir.

Sunulan çalışmada, kurbağa ventrikül şeritlerinde alfa<sub>2</sub>-adrenerjik  
reseptör agonisti olan klonidin'in, stimülasyona bağılı cevapları stimülas-  
yon frekansıyla orantılı olarak artırdığının saptanmış olması oldukça il-  
ginçtir. Klonidin'in etkisini alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör blokörü olan yo-  
himbin tarafından tamamen önlenmesi, kurbağa kalbinde presinaptik alfa<sub>2</sub>-  
adrenerjik reseptörlerin bulunduğunu göstermektedir. Klonidin'in eksojen  
noradrenalin'in pozitif inotropik etkisi<sup>ni</sup> değiştirmemesi de klonidin etki-  
sinin presinaptik düzeyde olduğunu pekiştiren bir bulgudur. Memelilerde  
ise presinaptik alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasının mediyatör  
salıverilmesini inhibe ettiği çok sayıda araştırma ile gösterilmiştir  
(bak. Rand ve diğ., 1980). Bu bulgular memeli noradrenerjik sinir ucunda  
bulunan presinaptik alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerin işlevi ile kurbağa  
kalbindeki presinaptik alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlerin işlevinin tamamen  
zıt yönde olduğunu ve memelilerde bu reseptörlerin inhibitör, kurbağa kal-  
binde ise eksitatör rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, ortamda klo-  
nidin varlığında fenilefrin'in inhibitör etkisinin değişmemesi, kurbağa  
ventrikül şeritlerinde eksitatör ve inhibitör presinaptik alfa-adrener-  
jik reseptörlerin birbirinden bağımsız olduklarını da düşündürmektedir.

Kurbağa kalbinde çeşitli adrenerjik reseptör agonist ve antagonistleri ile elde olunan sonuçlara göre:

- 1) Postsinaptik alfa-adrenerjik reseptörlerin varlığı gösterilememiştir.
- 2) İki tip presinaptik alfa-adrenerjik reseptörün bulunduğu gösterilmiştir:

- a- Presinaptik eksitator alfa-adrenerjik reseptörler: Bu reseptörler alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptör tipine uymaktadır.
- b- Presinaptik inhibitör alfa-adrenerjik reseptörler: Bu reseptörler agonist olarak fenilefrin ile uyarılabilmekte fakat prazosin ile bloke edilememektedir.

Bu çalışmanın diğer ilginç bir yönü de, hazırlanması kolay ve ekonomik olan kurbağa ventrikül şeridi preparatının özellikle alfa<sub>2</sub>-adrenerjik etkinliğin değerlendirilmesi açısından, adrenerjik ilaçların geliştirilmesinde kullanılabilecek önemli bir preparat olabileceğinin ortaya konmasıdır.

## Ö Z E T

Kurbağa ventrikül şeritlerinde alfa-adrenerjik etkileri olan çeşitli agonist ve antagonist ilaçlar kullanılarak elde edilen sonuçlara göre: A- Pozitif inotropik etkileri bakımından kullanılan agonistlerin  $PD_2$  değerleri hesaplanmış ve etkinlikleri adrenalin > noradrenalin > fenilefrin olarak bulunmuştur. Temperatur değişikliği bu etkinlik sırasını değiştirmemiştir. Adrenalin-propranolol, noradrenalin-propranolol ikilileri için saptanan  $PA_2$  değerleri  $14^{\circ}C$ 'de  $24^{\circ}C$ 'dekilere göre düşük bulunmuştur. Fenilefrin-propranolol ikilisi için saptanan  $PA_2$  değerleri temperatur değişikliğinden etkilenmemiştir. Adrenalin, noradrenalin ve fenilefrin'in pozitif inotropik etkilerini  $14^{\circ}C$  ve  $24^{\circ}C$ 'de propranolol antagonize etmiş fakat alfa-adrenerjik reseptör blokörleri değiştirmemiştir. Alfa-adrenerjik reseptör blokörleri, beta-adrenerjik reseptör blokajından sonra da agonistlere bağlı cevapları etkilememişlerdir. Guanetidin fenilefrin'in etkisini değiştirmemiştir. Agonistlerin maksimum etki oluşturan konsantrasyonlarının uygulanmasından sonra maksimum etki oluşması için geçen süre  $14^{\circ}C$ 'de  $24^{\circ}C$ 'dekine göre daha uzun bulunmuştur. Tetrahidrozolin etkisiz bulunmuştur. Klonidin yüksek konsantrasyonlarda, alfa-adrenerjik reseptör blokörleri ve simetidin ile bloke edilemeyen negatif inotropik etkiye neden olmuştur. Klonidin, fenilefrin ve noradrenalin'in pozitif inotropik etkilerini değiştirmemiştir.

B- Geçici yoğun stimülasyonla oluşturulan kontraktilite artışları propranolol ve guanetidin ile önlenmiş, kokain tarafından potansiyalize edilmiştir. Adrenerjik mediyatör salıverilmesini yansıtan bu cevaplar üzerine fenilefrin ve klonidin'in etkileri incelenmiştir. Fenilefrin'in yaptığı inhibisyon ortamda kokain varlığında belirginleşmiştir. Prazosin, propranolol ve klonidin fenilefrin'in inhibitör etkisini antagonize etmemiştir.

Klonidin, geçici yoğun stimülasyona bağlı cevapları potansiyalize etmiş ve bu etki yohimbin tarafından antagonize edilmiştir. Sonuçta kurbağa ventrikülünde postsinaptik alfa-adrenerjik reseptörlerin olmadığı, presinaptik eksitator alfa-adrenerjik reseptörlerin (alfa<sub>2</sub> tipine uymakta) uyarılmasının mediyator saliverilmesinin fasilitasyonundan, agonist olarak fenilefrin'e duyarlı, antagonist olarak prazosine duyarsız bir presinaptik mekanizmanın da mediyator saliverilmesinin inhibisyonundan sorumlu oldukları ortaya konmuştur.

K A Y N A K L A R

- Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, 153, 586, 1948.
- Amer, S.M., Byrne, J.E.: Interchange of adenylyl and guanylyl cyclases as an explanation for transformation of  $\beta$ -to  $\alpha$ -adrenergic responses in the rat atrium. *Nature.*, 256, 421, 1975.
- Benfey, B.G.: Characterization of  $\alpha$ -adrenoceptors in the myocardium. *Br. J. Pharmacol.*, 48, 132, 1973.
- Benfey, B.G.: Temperature dependence of phenoxybenzamine effects and the adrenoceptor transformation hypothesis. *Nature.*, 256, 745, 1975.
- Benfey, B.G.: Temperature, phenoxybenzamine and adrenoceptor transformation. *Nature.*, 259, 252, 1976.
- Benfey, B.G.: Cardiac adrenoceptors at low temperature and the adrenoceptor interconversion hypothesis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 57, 771, 1979.
- Benfey, B.G.: Cardiac  $\alpha$ -adrenoceptors. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 58, 1145, 1980.
- Benfey, B.G., Varma, D.R.: Interactions of sympathomimetic drugs, propranolol and phentolamine, on atrial refractory period and contractility. *Br. J. Pharmacol.*, 30, 603, 1967.
- Bennett, T., Kemp, A.: Lack of evidence for a temperature-mediated change of adrenoceptor type in the rat heart. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 301, 217, 1978.
- Brodde, O.E., Motomura, S., Endoh, M., Schümann, H.J.: Lack of correlation between the positive inotropic effect evoked by  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation and the levels of cyclic AMP and /or cyclic GMP in the isolated ventricle strip of the rabbit. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 10, 207, 1978.

- Brückner, R.: The positive inotropic effect of phenylephrine in bovine cardiac muscle. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 302 [Suppl.] , R 31, 1978.
- Brückner, R., Hackbarth, I., Meinertz, T., Schmelzle, B., Scholz, H.: The positive inotropic effect of phenylephrine in the presence of propranolol. Increase in time to peak force and in relaxation time without increase in c-AMP. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 303, 205, 1978.
- Buckley, G.A., Jordan, C.C.: Temperature modulation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors in the isolated frog heart. *Br. J. Pharmacol.*, 38, 394, 1970.
- Ciaraldi, T., Marinetti, G.V.: Thyroxine and propylthiouracil effects in vivo on alpha and beta adrenergic receptors in rat heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 74, 984, 1977.
- Ciaraldi, T., Marinetti, G.V.: Hormone action at the membrane level. VIII. Adrenergic receptors in rat heart and adipocytes and their modulation by thyroxine. *Biochem. Biophys. Acta.*, 541, 334, 1978.
- Cotten, M. de V., Walton, R.P.: Dibenamide blockade as a method of distinguishing between inotropic actions of epinephrine and digitalis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 78, 810, 1951.
- Cotten, M. de V., Moran, N.C., Stopp, P.E.: A comparison of the effectiveness of adrenergic blocking drugs in inhibiting the cardiac actions of sympathomimetic amines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 121, 183, 1957.
- Csongrady, A., Kobinger, W.: Investigations into the positive inotropic effect of clonidine in isolated hearts. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 282, 123, 1974.
- Daly, J.W., Creveling, C.R.: The chemorelease of norepinephrine from mouse hearts. Structure-activity relationships. I. Sympathomimetic and related amines. *J. Med. Chem.*, 9, 273, 1966.



- Endoh, M., Schümann, H.J.:  $\beta$ -and/or  $\alpha$ -adrenoceptors in the ventricular muscle of the rabbit? Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 282 Suppl. , R 18, 1974.
- Endoh, M., Schümann, H.J.: Frequency-dependence of the positive inotropic effect of methoxamine and naphazoline mediated by alpha adrenoceptors in the isolated rabbit papillary muscle. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 287, 377, 1975.
- Endoh, M., Brodde, O.-E., Schümann, H.J.: Relationship between the level of cAMP and the contractile force under stimulation of  $\alpha$ -and  $\beta$ -adrenoceptors by phenylephrine in the isolated rabbit papillary muscle. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 295, 109, 1976 a.
- Endoh, M., Schümann, H.J., Krappitz, H., Hillen, B.:  $\alpha$ -adrenoceptors mediating positive inotropic effects on the ventricular myocardium: some aspects of structure-activity relationship of sympathomimetic amines. Jpn. J. Pharmacol., 26, 179, 1976 b.
- Goldstein, A.: Biostatistics and Introductory Text. The McMillan CO., New York, 1971.
- Govier, W.C.: A positive inotropic effect of phenylephrine mediated through alpha adrenergic receptors. Life Sci., 6, 1361, 1967.
- Govier, W.C.: Myocardial alpha adrenergic receptors and their role in the production of a positive inotropic effect by sympathomimetic agents. J. Pharmacol. Exp. Ther., 159, 82, 1968.
- Guicheney, P., Garay, R.P., Levy-Marchal, C., Meyer, P.: Biochemical evidence for presynaptic and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors in rat heart membranes: Positive homotropic cooperativity of presynaptic binding. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 75, 6285, 1978.

- Hamakawa, H., Shimizu, T., Toda, N.: Interactions of phenylephrine and theophylline in contractility and excitability of isolated rabbit left atria. *Jpn. J. Pharmacol.*, 23, 373, 1973.
- Harri, M.N.E.: Temperature-dependent sensitivity of adrenoceptors in the toad's heart. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 33, 273, 1973.
- Kabela, E., Jalife, J., Peon, C., Cros, L., Mendez, R.: The adrenergic receptors of the coronary circulation in the isolated dog heart. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 181, 328, 1969.
- Karliner, J., Barnes, P., Hamilton, C., Dollery, C.: Alpha adrenoceptors in guinea pig myocardium: identification by binding of [<sup>3</sup>H] prazosin. *Circulation*, 59:160, II-197, 1979.
- Keely, S.L., Corbin, J.D., Lincoln, T.: Alpha adrenergic involvement in heart metabolism: effects on adenosine cyclic 3', 5'-monophosphate, adenosine cyclic 3', 5'-monophosphate-dependent protein kinase, guanosine cyclic 3', 5'-monophosphate, and glucose transport. *Mol. Pharmacol.*, 13, 965, 1977.
- Kunos, G.: Thyroid hormone-dependent interconversion of myocardial  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 59, 177, 1977.
- Kunos, G., Nickerson, M.: Temperature, phenoxybenzamine and adrenoceptor transformation. *Nature*, 259, 251, 1976 a.
- Kunos, G., Nickerson, M.: Temperature-induced interconversion of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors in the frog heart. *J. Physiol. (Lond.)*, 256, 23, 1976 b.
- Kunos, G., Nickerson, M.: Effects of sympathetic innervation and temperature on the properties of rat heart adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, 59, 603, 1977.
- Kunos, G., Szentivanyi, M.: Evidence favouring the existence of a single adrenergic receptor. *Nature*, 217, 1077, 1968.

- Kunos, G., Young, M.S., Nickerson, M.: Transformation of adrenergic receptors in the myocardium. *Nature New Biol.*, 241, 119, 1973.
- Kunos, G., Vermes-Kunos, I., Nickerson, M.: Effects of thyroid state on adrenoceptor properties. *Nature*, 250, 779, 1974.
- Kunos, G., Mucci, L., Jaeger, V.: Interconversion of myocardial adrenoceptors: its relationship to adenylate cyclase activation. *Life Sci.*, 19, 1597, 1976.
- Lands, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.P., Luduena, F.P., Brown, T.G.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214, 597, 1967.
- Lee, W.C., Yoo, C.S.: Mechanism of cardiac activities of sympathomimetic amines on isolated auricles of rabbits. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 151, 93, 1964.
- Leong, L.S.K., Benfey, B.G.: Actions of phenylephrine on contractility and rate of rabbit atria. *Pharmacologist.*, 10, 206, 1968.
- Martinez, T.T., McNeill, J.H.: Cyclic AMP and the positive inotropic effect of norepinephrine and phenylephrine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 55, 279, 1977 a.
- Martinez, T.T.- McNeill, J.H.: The effect of temperature on cardiac adrenoceptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 203, 457, 1977 b.
- Moran, N.C., Perkins, M.E.: Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 124, 223, 1958.
- Moran, N.C., Perkins, M.E.: An evaluation of adrenergic blockade of the mammalian heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 133, 192, 1961.
- Mugelli, A., Ledda, F., Mantelli, L.: Frequency dependence of the alpha adrenoceptor mediated positive inotropic effect in guinea pig heart. *Eur. J. Pharmacol.*, 36, 215, 1976.

- Nakashima, M., Maeda, K., Sekiya, A., Hagino, Y.: Effect of hypothyroid status on myocardial responses to sympathomimetic drugs. *Jpn. J. Pharmacol.*, 21, 819, 1971.
- Nakashima, M., Tsuru, H., Shigei, T.: Stimulant action of methoxamine in the isolated atria of normal and 6-propyl-2-thiouracil-fed rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 23, 307, 1973.
- Nickerson, M., Chan, G.C.-M: Blockade of responses of isolated myocardium to epinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 133, 186, 1961.
- Osnes, J.-B.: Positive inotropic effect without cyclic AMP elevation after  $\alpha$ -adrenergic stimulation of perfused hearts from hypothyroid rats. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbh.)*, 39, 232, 1976.
- Osnes, J.-B., Øye, I.: Relationship between cyclic AMP metabolism and inotropic response of perfused rat hearts to phenylephrine and other adrenergic amines. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 5, 415, 1975.
- Osnes, J.-B., Refsum, H., Skomedal, T., Øye, I.: Qualitative differences between  $\beta$ -adrenergic and  $\alpha$ -adrenergic inotropic effects in rat heart muscle. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbh.)*, 42, 235, 1978.
- Parr, J.J., Urquilla, P.R.: Analysis of the adrenergic receptors of pacemaker and myocardial cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 17, 1, 1972.
- Rabinowitz, B., Parmley, W.W., Bonnoris, G., Chuck, L., Kligerman, M.: Interaction of phentolamine and noradrenaline on myocardial contractility and adenylyl cyclase activity. *Cardiovasc. Res.*, 8, 243, 1974.
- Rabinowitz, B., Chuck, L., Kligerman, M., Parmley, W.W.: Positive inotropic effects of methoxamine: evidence for alpha-adrenergic receptors in ventricular myocardium. *Am. J. Physiol.*, 229, 582, 1975.

- Rand, M.S., McCulloch, M.W., Story, O.F.: Catecholamine receptors on nerve terminals. *Adrenergic Activators and Inhibitors (Part 1)*'de (Ed: L. Szekeres), s. 223, Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- Schümann, H.-J., Endoh, M.:  $\alpha$ -adrenoceptors in the ventricular myocardium: clonidine, naphazoline and methoxamine as partial  $\alpha$ -agonists exerting a competitive dualism in action to phenylephrine. *Eur. J. Pharmacol.*, 36, 413, 1976.
- Schümann, H.-J., Endoh, M., Wagner, J.: Positive inotropic effects of phenylephrine in isolated rabbit papillary muscle mediated both by  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 284, 133, 1974.
- Schümann, H.J., Endoh, M., Brodde, O.E.: The time course of the effects of  $\beta$ - and  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation by isoprenaline and methoxamine on the contractile force and cAMP level of the isolated rabbit papillary muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 289, 291, 1975.
- Schümann, H.J., Motomura, S., Endoh, M., Brodde, O. E.: Comparison of the mechanisms underlying the positive inotropic actions of dopamine, adrenaline and isoprenaline on the isolated rabbit papillary muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 297, 257, 1977.
- Schümann, H.J., Wagner, J. Knorr, A., Reidemeister, J. Chr., Sadony, V., Scharmm, G.: Demonstration in human atrial preparations of  $\alpha$ -adrenoceptors mediating positive inotropic effects. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 302, 333, 1978.
- Schümann, H.J.: Are there  $\alpha$ -adrenoceptors in the mammalian heart? *Trends in Pharmacol. Sci.*, 195, 1980.

- Schumann, H.J., Brodde, O.E.: Demonstration of  $\alpha$ -adrenoceptors in the rabbit heart by [ $^3\text{H}$ ]-dihydroergocryptine binding. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 308, 191, 1979.
- Serin, F.: Influence of dibenamine and piperidinomethylbenzodioxane (933 F) upon the effect of l-adrenaline and l-noradrenaline on the isolated rat heart. *Acta Physiol. Scand.*, 26, 299, 1952.
- Shanfeld, J., Hess, M.E., Levine, N.R.: Effects of verapamil on myocardial contractility, cardiac adenosine 3', 5'-monophosphate and heart phosphorylase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 193, 317, 1975.
- Sharma, V.K., Banerjee, S.P.:  $\alpha$ -Adrenergic receptor in rat heart. Effects of thyroidectomy. *J. Biol. Chem.*, 253, 5277, 1978.
- Shibata, S., Seriquchi, D.G., Iwadare, Y., Ishida, Y., Shibata, T.: The regional and species differences on the activation of myocardial alpha-adrenoceptors by phenylephrine and methoxamine. *Gen. Pharmacol.*, 11, 173, 1980.
- Starke, K.: Alpha sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 274, 18, 1972.
- Stene-larsen, G., Helle, K.B.: Evidence against a transformation of the  $\beta_2$ -adrenoceptors in the frog heart by changes in temperature or metabolic state. *Life Sci.*, 23, 2681, 1978.
- Story, D.D., Briley, M.S., Langer, S.Z.: The effect of chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine on  $\alpha$ -adrenoceptor and muscarinic cholinergic receptor binding in rat heart ventricle. *Eur. J. Pharmacol.*, 57, 423, 1979.
- U'Prichard, D.C., Charness, M.E., Robertson, O., Snyder, S.H.: Prazosin: differential affinities for two populations of  $\alpha$ -noradrenergic binding sites. *Eur. J. Pharmacol.*, 50, 87, 1978.

- Van Rossum, J.M.: General theory of drug-receptor interactions. Kinetics of Drug Action (ed: J.M. Van Rossum) s. 238-249, Springer-Verlag. Berlin, 1977.
- Verimer, T.: Periferik adrenerjik sinir ucu presinaptik reseptörlerin türlere göre değişimi. Doçentlik tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı. Ankara. 1981.
- Verma, S.C., McNeill, J.H.: Biochemical and mechanical effects of phenylephrine on the heart. Eur. J. Pharmacol., 36, 447, 1976..
- Vizi, E.S., Somogyi, G.T., Hadhazy, P., Knell, J.: Effect of duration and frequency of stimulation on the presynaptic inhibition by  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation of the adrenergic transmission. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 280, 79, 1973.
- Wagner, J., Brodde, O. E.: On the presence and distribution of  $\alpha$ -adrenoceptors in the heart of various mammalian species. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 302, 239, 1978.
- Wagner, J., Reinhardt, D.: Characterization of the adrenoceptors mediating the positive ino- and chronotropic effect of phenylephrine on isolated atria from guinea pigs and rabbits by means of adrenolytic drugs. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 282, 295, 1974.
- Wagner, J., Endoh, M., Reinhardt, D.: Stimulation by phenylephrine of adrenergic alpha- and beta-receptors in the isolated perfused rabbit heart. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 282, 307, 1974.
- Wagner, J., Knorr, A., Schümann, H.J.: On the presence of myocardial  $\alpha$ -adrenoceptors in the atrium of the guinea pig. Arch. Pharmacol. Toxicol., 3, 83, 1977.

- Wagner, J., Schümann, H.J., Knorr, A., Rohm, N., Reidemeister, J. Chr.: Stimulation by adrenaline and dopamine but not by noradrenaline of myocardial  $\alpha$ -adrenoceptors mediating positive inotropic effects in human atrial preparations. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 312, 99, 1980.
- Washizu, Y.: Differential effects of clonidine on guinea pig atrial and papillary muscles. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 196, 184, 1972.
- Wenzel, D.G., Su, J.L.: Interactions between sympathomimetic amines and blocking agents on the rat ventricle strip. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 160, 379, 1966.
- Weston, A.H.: Effects of isoprenaline and phenylephrine on energy-rich phosphate compounds and glucose-6-phosphate in smooth and cardiac muscle. Br. J. Pharmacol., 43, 593, 1971.
- Williams, R.S., Lefkowitz, R.J.: Alpha-adrenergic receptors in rat myocardium: Direct identification by binding of [ $^3$ H] dihydroergocryptine. Am. J. Cardiol., 41, 970, 1978.
- Yoo, C.S., Lee, W.C.: Blockade of the cardiac action of phenylephrine by bretylium or cocaine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 172, 274, 1970.
- Young, B.A., McNeill, J.H.: The effect of noradrenaline and tyramine on cardiac contractility, cyclic AMP, and phosphorylase A in normal and hyperthyroid rats. Can. J. Physiol. Pharmacol., 52, 375, 1974.

88



