

**Metizerjid'in İzole Dana Koroner Arterinde  
Kasıcı Etkisi**

Dr. Ergin ŞİNGİRİK\*, Dr. Ekrem ÇİÇEK\*,  
Arş. Gör. Mehmet KILIÇ\*\*, Dr. Necdet DOĞAN\*\*\*  
Arş. Gör. A. Saide ŞAHİN\*\*

**ÖZET**

Birçok dokuda yapılan çalışmalarda metizerjid'in 5-HT kasılmalarını inhibe ettiği ve ayrıca parsiyel agonist olduğu bilinmektedir. Sunulan bu çalışmada 5-HT(Serotonin)'nin oluşturduğu kasılmalar  $10^{-11}$  ve  $10^{-10}$  M. mianserin ve benzer şekilde  $10^{-8}$  ve  $10^{-6}$  M. metizerjit tarafından doza bağımlı ve non-kompetitif olarak inhibe edildi. Ayrıca kümülatif konsantrasyonda uygulanan metizerjid'in oluşturduğu maksimum kasılma cevabı da yine mianserin tarafından anlamlı olarak azatıldı. Yapılan çalışmalarda metizerjid'in intrinsik aktivitesi  $0.3 \pm 0.04$  idi.

Sonuç olarak izole dana koroner arterinde de, metizerjid'in parsiyel agonist olduğu, etkisini muhtemelen 5-HT reseptörleri üzerinden yaptığı ve mianserin'in bu dokuda çok küçük dozlarda bile etkili olduğu ortaya konmuştur.

---

\* : S.Ü.T.Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Yrd.Doç.Dr.  
\*\* : S.Ü.T.Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlileri  
\*\*\*: S.Ü.T.Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

---

### SUMMARY

#### The Vasoconstrictor Effect Of Methysergide In Isolated Calf Coronary Arteries

In many experiments, methysergide has been to have a partial agonistic activity and to inhibit 5-HT-induced contractions of many smooth muscle. In this study, 5-HT-induced contractions of calf coronary arteries were non-competitively inhibited by  $10^{-11}$ ,  $10^{-10}$  M mianserin and similarly by  $10^{-8}$ ,  $10^{-6}$  M methysergide in dose-dependent manner. Additionally, the maximum contractions produced by cumulative doses of methysergide were also decreased by mianserin, significantly. Intrinsic activity of methysergide was  $0.3 \pm 0.04$ .

In conclusion, it has been shown that methysergide has a partial agonistic activity in that tissue, and it causes contractions probably by stimulating 5-HT receptors. Mianserin has also a potent action in low doses in this tissue.

### GİRİŞ

Çeşitli dokularda yapılan deneysel çalışmalarda metizerjid'in 5-HT'nin oluşturduğu kasılmaları inhibe ettiği gösterilmiştir (1,2,3,4,5). Ancak metizerjid'in tam bir agonist olmayıp parsiyel agonist olduğu bilinmektedir (6). Metizerjid'in vazokonstriktör etkisine karşı intrakraniyal damar yatağının, ekstrakraniyal damar yatağına göre daha duyarlı olduğu (7) ve vazokonstriktör etkisini de 5-HT reseptörleri aracılığı ile yaptığı (8,9) yapılan çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir.

Benzer şekilde 5-HT cevaplarının bir tetrasiklit anti-depresan olan mianserin tarafından inhibe edildiği de bilinmektedir (10).

Çeşitli damar yataklarında olduğu gibi, 5-HT'nin izole buzağı (11,12), köpek (13) ve domuz (14) koroner arterlerinde kasılmaya neden olduğu gösterilmiş iken, metizerjid'in etkisinin söz konusu damar yatağında incelendiğine literatürde rastlanmamıştır.

Sunulan bu çalışmada metizerjid'in izole dana koroner arterine etkisi araştırılmıştır.

### MATERYAL VE METOD

Konya Et-Balık Kurumu kesimhanesinde iki yaşın altındaki danalardan alınan kalpler bileşimi aşağıda belirtilen  $+4^{\circ}\text{C}$ 'deki Krebs Henseleit solüsyonu içerisinde laboratuvara getirildi. Sol koroner arterlerinin anterior interventriküler ve circumflex dalları çıkarıldı. Arterler bağ dokusundan temizlendikten sonra spiral kesi ile 2-3 mm genişliğinde ve 15-20 mm uzunluğunda şeritler haline getirildi. Preparatlar  $37^{\circ}\text{C}$ 'de ısıtılan normal Krebs Henseleit solüsyonu içeren ve % 95  $\text{O}_2$  - % 5  $\text{CO}_2$  karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan 25 ml'lik organ banyosuna alındılar. 1,5 gram gerilim uygulanan şeritlerin oluşturduğu cevaplar izotonik levye aracılığı ile 10 kez büyütülerek isli kağıt üzerine kaydedildi. Başlangıçta preparatlar 1.5 saat süreyle dinlenmeye bırakıldı ve bu süre içerisinde her 20 dakikada bir taze solüsyonla yıkandı. Deneylerde kullanılan Krebs Henseleit solüsyonunun bileşimi mM olarak şöyledir: NaCl 118.0; KCl 4.70;  $\text{CaCl}_2$  1.60;  $\text{MgSO}_4$  1.20;  $\text{NaHCO}_3$  24.90;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.20; Glukoz 11.10.

Bir grup denemede preparatlara kümülatif olarak 5-HT uygulandı ve oluşan kasılmalar kaydedildi. Ardından ortam normal solüsyonla değiştirilerek preparatların gevşemesi sağlandı ve banyoya  $10^{-11}$  M mianserin ilave edilip 30' beklendikten sonra kümülatif konsantrasyonlarda 5-HT uygulandı. Aynı işlem  $10^{-10}$

M konsantrasyondaki mianserin varlığında tekrarlandı.

Diğer bir grup denemede benzer şekilde preparatlar önce kümülatif 5-HT ile kasıldı ve taze solüsyonla gevşetildi. Ortama önce  $10^{-8}$  M metizerjid ilave edilip 5-HT kasılması tekrarlandı ve gevşetildi, sonra  $10^{-6}$  M metizerjid ilave edildi ve aynı işlem tekrarlandı. Her metizerjid ilavesinde doku bu ilaçla 30' süreyle temasta bırakıldı.

Ayrı bir deney grubunda preparatlar önce kümülatif olarak uygulanan metizerjid ile kasıldılar ve sonra solüsyonla yıkanıp gevşetildiler. Ortama  $10^{-10}$  M mianserin ilave edilip 30' beklendikten sonra başlangıçtaki metizerjid uygulaması tekrarlandı.

Bir başka grup denemede ise metizerjid ve 5-HT'nin intrinsik aktivitelerini karşılaştırmak için preparatlar önce kümülatif olarak uygulanan 5-HT ile kasıldı, gevşetildikten sonra kümülatif metizerjid uygulanarak kasılma cevabı elde edildi.

Deneylerde serotonin kreatinin sülfat (Merck), mianserin (Organon), metizerjid maleat (Sandoz) kullanıldı.

Bulgular ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde gösterilip ortalamalar arasındaki farkların önem kontrolü Student'in "t" testi ile belirlendi (15). P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

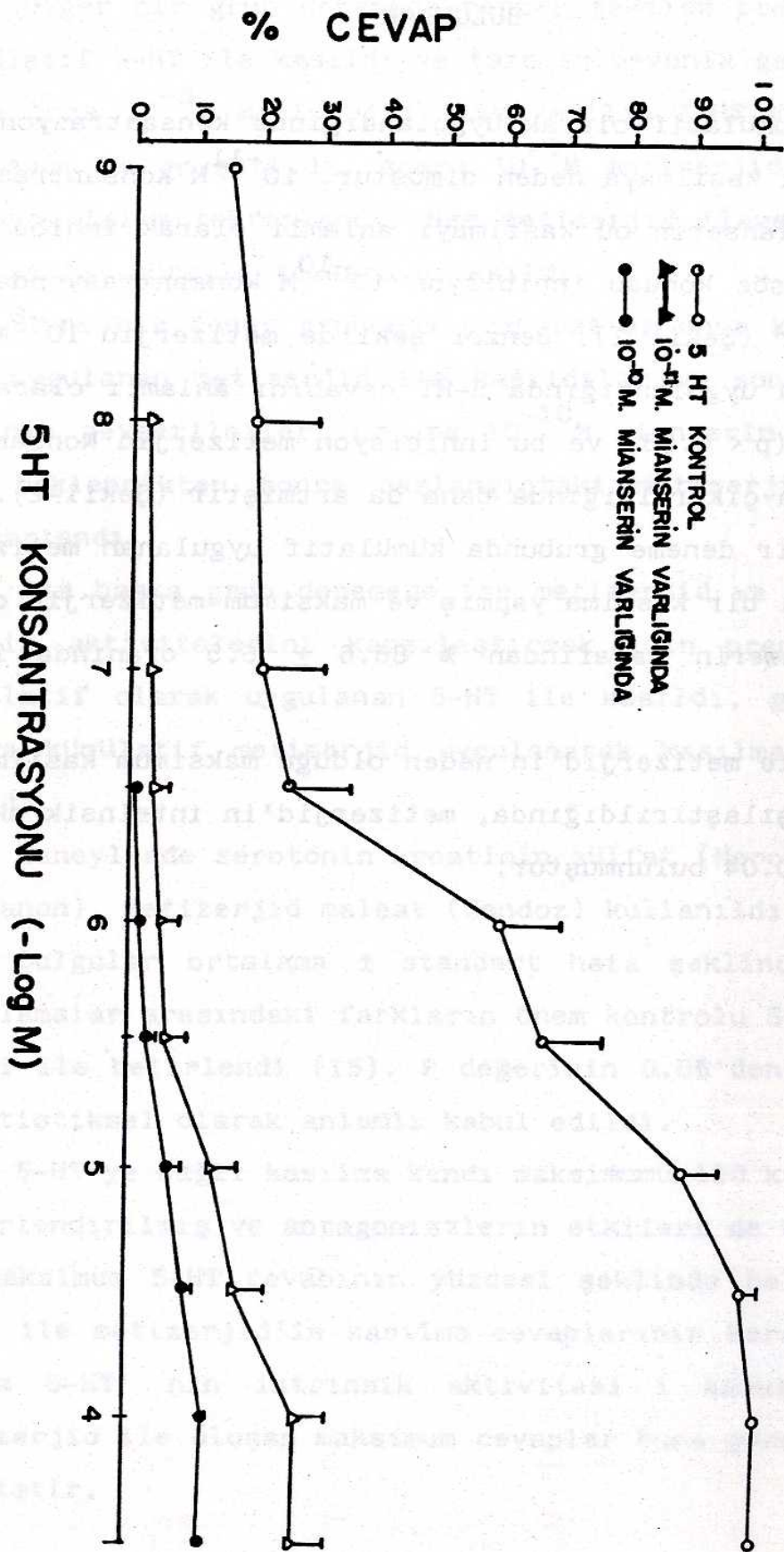
5-HT'ye bağlı kasılma kendi maksimumu 100 kabul edilerek değerlendirilmiş ve antagonistlerin etkileri de benzer şekilde maksimum 5-HT cevabının yüzdesi şeklinde belirtilmiştir. 5-HT ile metizerjid'in kasılma cevaplarının karşılaştırılmasında 5-HT'nin intrinsik aktivitesi 1 kabul edilmiş ve metizerjid ile oluşan maksimum cevaplar buna göre değerlendirilmiştir.

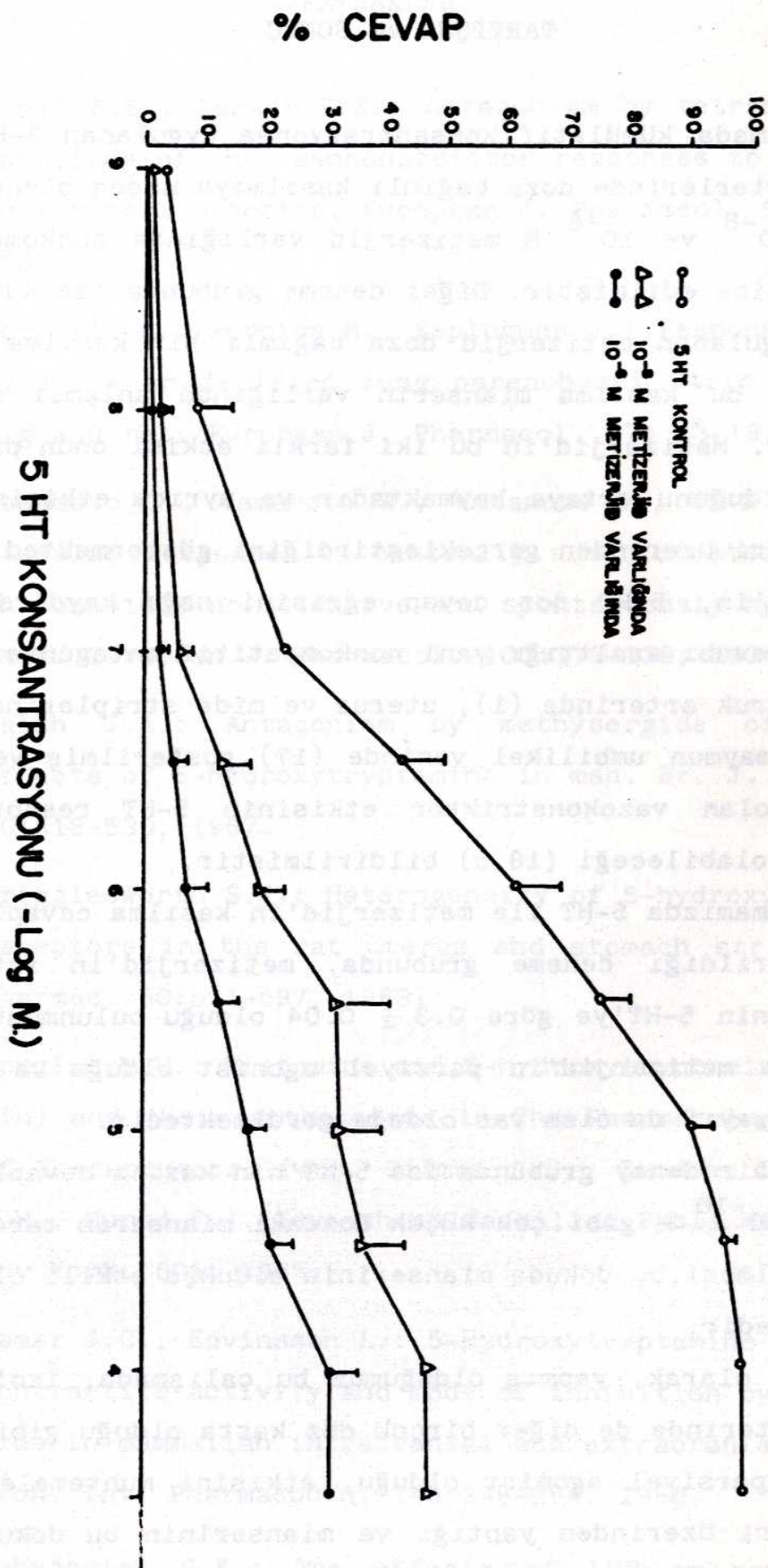
**BULGULAR**

5-HT kümülatif olarak uygulandığında konsantrasyona bağımlı olarak kasılmaya neden olmuştur.  $10^{-11}$  M konsantrasyonda uygulanan mianserin bu kasılmayı anlamlı olarak inhibe etmiş ( $p < 0.05$ ), söz konusu inhibisyon  $10^{-10}$  M konsantrasyonda daha da artmıştır (Şekil 1). Benzer şekilde metizerjid  $10^{-8}$  M konsantrasyonda uygulandığında 5-HT cevabını anlamlı olarak inhibe etmiş ( $p < 0.05$ ) ve bu inhibisyon metizerjid konsantrasyonu  $10^{-6}$ 'ya çıkarıldığında daha da artmıştır (Şekil-2).

Ayrı bir deneme grubunda kümülatif uygulanan metizerjid doza bağımlı bir kasılma yapmış ve maksimum metizerjid cevabı  $10^{-10}$  M mianserin tarafından %  $86.6 \pm 6.5$  oranında inhibe edilmiştir.

5-HT ile metizerjid'in neden olduğu maksimum kasılma cevapları karşılaştırıldığında, metizerjid'in intrinsik aktivitesi  $0.3 \pm 0.04$  bulunmuştur.





ŞEKİL-2

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmada kümülatif konsantrasyonda uygulanan 5-HT dana koroner arterlerinde doza bağımlı kasılmaya neden olmuş ve bu kasılma  $10^{-8}$  ve  $10^{-6}$  M metizerjid varlığında nonkompetitif olarak inhibe edilmiştir. Diğer deneme grubunda ise kümülatif olarak uygulanan metizerjid doza bağımlı bir kasılma oluşturmuş ve bu kasılma mianserin varlığında anlamlı şekilde azalmıştır. Metizerjid'in bu iki farklı etkisi onun parsiyel agonist olduğunu ortaya koymaktadır ve ayrıca etkisini 5-HT reseptörleri üzerinden gerçekleştirdiğini göstermektedir. Zira metizerjid'in, 5-HT doz cevap eğrisini sağa kaydırduğu ve maksimum cevabı azalttığı yani nonkompetitif antagonist olduğu rat kuyruk arterinde (1), uterus ve mide striplerinde (16) ve izole maymun umbilikal veninde (17) gösterilmiş ve zayıf derecede olan vazokonstriktör etkisinin 5-HT reseptörleri üzerinden olabileceği (18,5) bildirilmiştir.

Çalışmamızda 5-HT ile metizerjid'in kasılma cevaplarının karşılaştırıldığı deneme grubunda, metizerjid'in intrinsik aktivitesinin 5-HT'ye göre  $0.3 \pm 0.04$  olduğu bulunmuştur. Bu bulguda da metizerjid'in parsiyel agonist olduğu ve kasıcı etkisinin zayıf da olsa var olduğu görülmektedir.

Ayrı bir deney grubunda ise 5-HT'nin kasıcı cevaplarının  $10^{-11}$  ve  $10^{-10}$  M gibi çok küçük dozdaki mianserin tarafından inhibe edilmesi, bu dokuda mianserinin oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz bu çalışmada, izole dana koroner arterinde de diğer birçok düz kasta olduğu gibi metizerjid'in parsiyel agonist olduğu, etkisini muhtemelen 5-HT reseptörleri üzerinden yaptığı ve mianserinin bu dokuda çok küçük dozlarda bile etkili olduğu ortaya konmuştur.



## KAYNAKLAR

- 1- Hicks P.E., Langer S.Z.: Antagonism by tetrahydro-beta-carboline of the vasoconstrictor responses to tryptamine in rat tail arteries. *European J. Pharmacol.* 96: 145-149 1983.
- 2- Morcillo E., Perpina M., Esplugues J.: Responsiveness to tyramine in isolated lung parenchymal strip of guinea-pig and rat. *European J. Pharmacol.* 97: 13-19, 1984.
- 3- Sukamoto T., Yamamoto T., Watanabe S., Ueki S.: Cardiovascular responses to centrally administered serotonin in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. *European J. Pharmacol.* 100:173-179; 1984.
- 4- Walsh J.A.: Antagonism by methysergide of vascular effects of 5-hydroxytryptamine in man. *Br. J. Pharmacol.* 30:518-530, 1967.
- 5- Wrigglesworth S.J.: Heterogeneity of 5-hydroxytryptamine receptors in the rat uterus and stomach strip. *Br. J. Pharmac.* 80:691-697, 1983.
- 6- Douglas W.W.: Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (eds. Gilman A.G., Goodman L. S., Rall T.W., Murad F.). Seventh ed. MacMillan Publishing Company, New York. 605, 1985.
- 7- Lamar J.C., Edvinsson L.: 5-Hydroxytryptamine receptors. Contractile activity and mode of inhibition by methysergide in mammalian intracranial and extracranial vessels. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 243:245-254, 1980.
- 8- Aghajanian G.K.: The effects of LSD on raphe nuclei neurons. *Neurosci. Res. Program Bull.* 8:40-54, 1970.

- 9- Corroll P.R., Ebeling R.W., Glover W.E.: The responses of the human temporal and rabbit ear artery to 5-hydroxytryptamine and some of its antagonists. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 52:813-823, 1974.
- 10- Werdouw P.D., Jennewein H.M., Heiligers J., Duncker D.J., Saxena R.R.: Redistribution of carotid artery blood flow by 5-HT: Effects of the 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists ketanserin and wal 1307. Eur.J.Pharmac.102:499-503,1984.
- 11- Frenken M., Kauman A.J.: Interaction of ketanserin and its metabolite ketanserinol with 5-HT<sub>2</sub> receptors in pulmonary coronary arteries of calf.Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 326:334-341, 1984.
- 12- Kaumann A.J.:Yohimbine and rauwolscine inhibit 5-hdroxytryptamine-induced contraction of large coronary arteries of calf through blockade of 5-HT<sub>2</sub> receptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 323:149-154, 1983.
- 13- Barret J.A., Lynch V.P., Smith R.D., Wolf P. S.: Effects of nitroglycerin, dipyrridamole, nifedipine, verapamil and diltiazem on canine coronary arterial rings contracted with 5-hydroxytryptamine and anoxia. Pharmacology. 33:139-144. 1986.
- 14- Nabata H., Sakai K.: Effects a new antianginal agent, nicorandil, on normoxic and anoxic contractions in isolated minature pig coronary arteries exposed to 5-hydroxytryptamine and norepinephrine: Comparison with nitroglycerin and diltiazem. European J. Pharmacol. 96: 37-46, 1983.
- 15- Goldstein A.: Biostatistics and introductory text. The McMillan Co., New York, 1971.

- 16- Offermeier J., Ariens E.J.: Serotonin I receptors involved in its action. Arch.int. Pharmacodyn. 169:192-215, 1986.
- 17- Dyer D.C., Ueland K., Eng M.: Responses of isolated monkey umbilical veins to biogenic amines and polypeptides. Arch. int. Pharmacodyn. 200:213-221, 1972.
- 18- Tsuji T., Chiba S.: Potentiating effect of methysergide on norepinephrine-induced constriction of the isolated internal carotid artery of the dog. Japan J. Pharmacol. 34: 95-100, 1984.

\*\*\*