

TAVŞAN VE KOBAY AORTASINDA α -ADRENERJİK RESEPTÖR AGONİST VE ANTAGONİSTLERİNE VERİLEN CEVAPLARIN YAŞ VE TEMPERATÜR İLE İLİŞKİSİ

Dr. K. Esra ATALIK*, Dr. Ekrem ÇİÇEK*, Dr. Necdet DOĞAN*

* S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu *in vitro* çalışmada, 2-3 aylık genç ve 11-12 aylık erişkin tavşan ve kobay aortasında fenilefrin (FEN) ve klonidin (KLO) ile oluşan kasılma cevaplarına ve bu cevapların prazosin (PRA) veya yohimbin (YOH) ile inhibisyonuna yaşın ve hipotermi nin etkileri araştırılmıştır. Kümülatif tarzda uygulanan FEN ve KLO bu dokularda doza bağımlı kasılmalar oluşturmuş ve maksimum kasılmaları takiben kümülatif konsantrasyonlarda ilave edilen PRA veya YOH, yine doza bağımlı gevşemeye neden olmuştur. Erişkin tavşan ve kobay aortasında, FEN ve KLO pD_2 değerleri, genç gruba kıyasla anlamlı olarak büyük bulunurken, PRA ve YOH için hesaplanan IC_{50} ve $t_{1/2}$ değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 28 °C'de ise, agonistlere ait pD_2 değerleri ile antagonistlere ait IC_{50} ve $t_{1/2}$ değerleri, her iki yaş grubunda da, normal temperatüre (37 °C) kıyasla anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca, erişkin tavşan ve kobay aortasında normal temperatürde, PRA-FEN etkileşmesinde bulunan pA_2 değeri, beklenildiği gibi, YOH-KLO etkileşmesinde hesaplanan değerden anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Bu sonuçlar, diğer birçok dokuda olduğu gibi, *in vitro* şartlarda, tavşan ve kobay aortasında da α -adrenerjik reseptör agonistlerine verilen cevapların yaşa ve ortam temperatürüne, söz konusu reseptör antagonistlerine verilen cevapların ise, yalnızca ortam temperatürüne bağılı olarak değişebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aorta, α -adrenerjik reseptör, yaş, temperatür, pA_2 , *in vitro*.

SUMMARY

Interaction With Age And Temperature Of The Responses To α -Adrenergic Receptor Agonists And Antagonists In The Rabbit And Guinea-pig Aortas.

In this *in vitro* study, the effects of maturation and hypothermia on the contractile responses to phenylephrine (PHE) and clonidine (CLO) and on the inhibition of these responses by prazosin (PRA) or yohimbine (YOH) on young (2-3 months old) and mature (11-12 months old) rabbit and guinea-pig aortas have been investigated.

The cumulative addition of PHE and CLO were dose-dependently contracted these tissues and the dose-dependent relaxations were obtained with the cumulative addition of PRA or YOH on maximum contractions.

At 37 °C, as the pD_2 values of PHE and CLO were significantly greater in the aortas from mature rabbits and guinea-pigs than from young groups, no age-related changes in the IC_{50} and $t_{1/2}$ values of PRA and YOH were detected in both aortas. At 28 °C, the pD_2 values of agonists, and the IC_{50} and $t_{1/2}$ values of antagonists were significantly lower than of 37 °C. Furthermore, at 37 °C, as it's expected, the values for PRA against PHE were significantly greater than the values obtained with YOH against CLO on aortas from mature rabbits and guinea-pigs.

In conclusion, as it's seen in many other tissues, in *in vitro* conditions on rabbit and guinea-pig aortas, the responses to α -adrenergic receptor agonists were altered with age and temperature although the responses to antagonists were altered with the temperature only.

Key Words: Aorta, α -adrenergic receptor, age, temperature, pA_2 , *in vitro*.

GİRİŞ

Vasküler düz kaslı yapıların agonist ve antagonist ilaçlara verdikleri cevaplar kullanılan deneme hayvanı türüne, yaşına, dokudaki hakim reseptör tipine ve ayrıca ortam sıcaklığına göre değişebilmektedir.

Tavşan ve kobay aortasında postsinaptik membranda α -adrenerjik reseptörlerin her iki tipinin bulunduğu, ancak hakim reseptör tipinin α_1 -adrenerjik reseptörler olduğu bilinmektedir. (1).

İnsanda ve çeşitli deneme hayvanlarında, in vivo ve in vitro şartlarda yapılan birçok çalışmada α -adrenerjik reseptör agonistleriyle elde edilen cevapların yaşla ilişkisi araştırılmıştır. Ancak sonuçlar çok çelişkili bulunmuştur. Örneğin, olgunlaşma döneminde rat ve tavşan aortasında noradrenalin (NA) ve metoksaminin potenslerinin azaldığından (2,3), anlamlı bir değişme olmadığından (4) ve hatta arttığından (5) söz eden çalışmalar mevcuttur. Yaşlılık döneminde ise, rat aortasında α_1 -adrenerjik reseptör agonistlerine bağlı kasılma cevaplarının genellikle değişmediği kaydedilirken (6), cevabın azaldığı şeklinde sonuçlar da mevcuttur (7).

Vasküler düz kaslı yapılarda α -adrenerjik reseptör antagonistleri ile elde edilen gevşeme cevaplarının kullanılan deneme materyali yaşına bağlı olarak ne şekilde değiştiği konusunda literatürde çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Aynı konuda β -adrenerjik reseptör agonistleriyle ve diğer gevşetici ajanlardan bazılarıyla çalışılmış olup, söz konusu yapılarda gevşetici ajanlara verilen cevaplarla yaş arasındaki ilişkinin sadece kullanılan vazodilatör ajanla ilgili olmadığı ayrıca deneme hayvanı türüne ve hatta dokuya göre de değişebildiği saptanmıştır (8, 9).

Vasküler düz kaslı yapıların çeşitli agonist ve antagonistlere verdiği cevapların ortam sıcaklığına göre değişebileceği bilinmekle birlikte aortada ve diğer derin damarlarda düşük sıcaklığın kasılma ve özellikle gevşeme cevaplarını ne şekilde etkilediği konusunda çok az bilgi bulunmaktadır. İzole rat aortasında yapılan bir çalışmada, 10^{-7} M NA'ye verilen kasılma cevabının 33°C 'nin altında anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (10). Vanhoutte ve arkadaşları (11) da, soğuga maruz bırakılan kutanöz

venlerin kasılarak kanın yüzeysel derine sirkülasyonunu sağladığını, femoral ven gibi daha derin damarlarda ise, bu esnada gevşeme oluştuğunu savunmuşlardır.

Sunulan bu in vitro çalışmada, tavşan ve kobaylardan 2-3 aylık genç ve 11-12 aylık erişkin olmak üzere iki farklı yaş grubu oluşturulmuş, bunlardan izole edilen aorta preparatlarında α -adrenerjik reseptör agonistlerinden fenilefrin, klonidin ve α -adrenerjik reseptör antagonistlerinden de prazosin ve yohimbine verilen cevaplar iki farklı sıcaklıkta araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Cinsiyet farklı gözetmeksizin seçilen 2-3 aylık (genç) ve 11-12 aylık (erişkin) tavşanlar ile kobaylar a. carotisleri kesilerek öldürüldü. Göğüs açılarak torasik aorta özenle çıkarıldı. Krebs solüsyonu içine alınan arterler çevre dokulardan temizlenerek 2-3 mm eninde ve yaklaşık 20 mm boyunda spiral şeritler haline getirildi. Preparatlar 25 ml Krebs-Henseleit solüsyonu içeren, 37°C 'de ısıtılan ve %95 O_2 -%5 CO_2 karışımı ile sürekli gazlandırılan organ banyosuna asıldı. Dokulara yaşlarına göre şu gerilimler uygulandı: Genç tavşan ve kobay aortası 1 gr, erişkin tavşan ve kobay aortası 1,5 gr. Dokular 15 dakika arayla yıkanarak 90 dk süreyle dinlenmeye bırakıldı.

Dokulara, dinlenme periyodunun bitiminde, 37°C 'de kümülatif konsantrasyonda α_1 -adrenerjik reseptör agonisti fenilefrin uygulandı. Maksimum kasılmayı takiben kümülatif konsantrasyonda α_1 -adrenerjik reseptör antagonist prazosin, kontrol deneylerde ise prazosinin çözünürü ilave edildi. Oluşan gevşeme cevapları ve maksimum gevşeme için geçen süre ($t_{1/2}$) gözlemlendi. Aynı işlem α_2 -adrenerjik reseptör agonisti klonidin ve antagonist yohimbin için de gerçekleştirildi. Çalışmanın diğer bölümünde ise, ortam sıcaklığı 28°C 'de sabit tutularak yukarıda belirtilen agonist ve antagonist ilaçlarla normal sıcaklıkta gerçekleştirilen prosedür tekrarlandı.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise, erişkin tavşan ve kobay aortasında, yukarıda belirtilen agonist ve antagonist ilaçlar arasındaki etkileşmeye bakıldı. Dokular, önce kümülatif konsantrasyonda uygulanan fenilefrin ile kasıldı. Maksimum kasılmaya ulaş-

tıktan sonra doku belirli aralıklarla besleyici so-
lüsyonla yıkanarak bazal düzeye inildi. Ortama 10^{-8}
M prazosin ilave edilerek 20 dakika süreyle in-
kübyasyon yapıldı. Bu sürenin sonunda belirtildiği
şekilde fenilefrin uygulanarak oluşan cevaplar göz-
lendi. Aynı işlem, 10^{-7} M prazosin varlığında tek-
rarlandı. Kontrol amacı ile çalışılan dokular da ise
inkübyasyon aşamasında ortama prazosinin çözücüsü
konuldu. Benzer işlemler yohimbinin iki farklı kon-
santrasyonu (10^{-7} , 10^{-6} M) kullanılarak klonidin için
de tekrarlandı.

Çalışmalarda herbir dokuda sadece bir agonist
ve antagonist denendi.

Deneylerde kullanılan Krebs-Henseleit so-
lüsyonun içeriği mM olarak şöyledir; NaCl 118,
KCl 4.70, MgSO₄ 1.50, KH₂PO₄ 1.20, CaCl₂ 2.50,
NaHCO₃ 25.0, Glukoz 11.0.

İlaçlar: Fenilefrin HCl (Sigma), klonidin HCl
(Sigma) prazosin HCl (Pfizer), yohimbin HCl
(Sigma). Prazosin HCl, metilalkol-hidroklorik asid
karışımında diğer ilaçlar ise distile suda eritildi. Be-
lirtilen konsantrasyonlar ilaçların baz ağırlıkları üze-
rinden hesaplanarak her doz banyoya 0.1 ml hacim
içerisinde ilave edildi.

Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum kasıl-
ma cevabının %50'sini sağlayan konsantrasyonlar
(EC₅₀), her deneyin log konsantrasyon-cevap eğ-
rilerinden elde edilerek pD₂ (log EC₅₀) şeklinde
ifade edildi. Antagonist ilavesinden sonra gözlenen
gevşeme cevapları, agonistle elde edilen maksimum
kasılma cevabının %'si olarak değerlendirildi ve
maksimum gevşemenin %50'sini sağlayan an-
tagonist konsantrasyonu IC₅₀ şeklinde gösterildi.
Maksimum gevşeme için gerekli olan sürenin
%50'si de dakika cinsinden hesaplanarak, t_{1/2} şek-
linde verildi. Antagonist ilaçların etkinliklerini gös-
teren pA₂ değerleri Arunlakshana-Schild (12) me-
toduna göre hesaplandı.

Çalışmada elde edilen değerler, ortalama \pm stan-
dard hata şeklinde belirtildi. Ortalamalar arasındaki
farkın istatistiksel anlamlılık derecesi Student'in "t"
testi ile hesaplandı (13). Grup içi analizlerde eş-
leştirilmiş ve gruplar arası analizlerde de eş-
leştirilmemiş test uygulandı. P değerinin 0.05'den
küçük bulunması durumunda ortalamalar arasındaki
fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kümülatif konsantrasyonda uygulanan fenilefrin
ve klonidin, 37 °C'de genç ve erişkin tavşan ve
kobay aortasında konsantrasyona bağımlı kasılmalar
oluşturmuştur (Şekil 1,2). Agonistlere ait pD₂ de-
ğerleri Tablo 1'de gösterilmiş olup, erişkin tavşan ve
kobay aortasında bu değer, genç grupta elde edilen
değere göre anlamlı olarak büyük bulunmuştur
(p<0.05).

Tablo 1. 37 °C'de Agonistlere Ait pD₂ Değerleri

Doku	Agonist	Yaş (Ay)	pD ₂	n
Tavşan Aorta	Fenilefrin	2-3	5.932±0.230*	6
		11-12	6.809±0.081	6
	Klonidin	2-3	4.846±0.167*	6
		11-12	5.407±0.146	6
Kobay Aorta	Fenilefrin	2-3	5.856±0.125*	6
		11-12	6.307±0.101	6
	Klonidin	2-3	5.290±0.097*	6
		11-12	5.749±0.174	6

*: p<0.05: 11-12 aylık grupta elde edilen değere göre

Fenilefrin ve klonidin ile maksimum kasılma ce-
vapları elde edildikten sonra banyoya kümülatif
konsantrasyonlarda ilave edilen prazosin veya yo-
himbin, doza bağımlı gevşemeye neden olmuştur
(Şekil 3,4). Antagonistlere ait IC₅₀, % maksimum
gevşeme ve t_{1/2} değerleri (Tablo 2) genç ve erişkin
gruplar arasında karşılaştırıldığında, her iki türde de
anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

Tavşan ve kobay aortasına kümülatif kon-
santrasyonda uygulanan fenilefrin ve klonidin 28
°C'de de konsantrasyona bağımlı kasılmalar oluş-
turmuştur. Her iki türde de fenilefrin ve klonidine
ait pD₂ değerleri 28 °C' de, 37 °C'de elde edilen de-
ğerlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur
(Tablo 3).

Fenilefrin ve klonidin ilavesiyle kasılan tavşan
ve kobay aortasına, kümülatif tarzda ilave edilen
prazosin veya yohimbin, 28 °C'de doza bağımlı gev-
şemeye neden olmuştur. 28 °C'de antagonistlere ait
IC₅₀, % maksimum gevşeme ve t_{1/2} değerleri (Tablo
4) karşılaştırıldığında, her iki türde de, an-

Tablo 2. 37 °C'de Antagonistlere Ait IC₅₀ ve t_{1/2} Değerleri

Doku	Antagonist	Yaş (Ay)	IC ₅₀ (x10 ⁻⁵ M)	%Max. gevşeme	t _{1/2} (dak)	n
Tavşan Aorta	Prazosin	2-3	0.759±0.203	100	40.20±4.918	6
		11-12	0.628±0.078	100	45.30±3.028	6
	Yohimbin	2-3	10.00±0.565	100	29.44±3.280	6
		11-12	15.00±2.235	100	38.74±4.300	6
Kobay Aorta	Prazosin	2-3	0.610±0.173	100	35.70±5.385	6
		11-12	0.773±0.216	100	34.34±5.794	6
	Yohimbin	2-3	3.850±0.771	100	20.90±4.420	6
		11-12	4.564±1.959	100	33.22±4.917	6

tagonistlere ait % maksimum gevşetici etkinin tem-
peratüre bağlı olarak değişmediği; IC₅₀ ve t_{1/2} de-
ğerlerinin ise 28 °C'de anlamlı olarak daha düşük ol-
duğu bulunmuştur (p<0.05).

Çalışmada kullanılan agonist ve antagonist ilaçlar
arasındaki etkileşmeyi araştırmak amacıyla fenilefrin
ve klonidin kontrol konsantrasyon-cevap eğrileri elde
edildikten sonra ortama iki farklı konsantrasyonda
prazosin veya yohimbin konulması, fenilefrin ve klo-
nidin konsantrasyon cevap eğrilerini, her iki türde de
anlamlı olarak sağa kaydırmış ve agonistlerle elde
edilen maksimum kasılma cevabında bir değişiklik
olmamıştır. Prazosinin çözücüsü ile yapılan kont-
rollerde çözücüye bağlı bir etki gözlenmemiştir.
Tablo 5'te görüldüğü gibi, her iki türde de prazosin-
fenilefrin etkileşmesinde elde edilen pA₂ değerleri,
yohimbin-klonidin etkileşmesinde elde edilen de-
ğerlerden anlamlı olarak büyüktür (p<0.05).

Tablo 3. 28 °C'de Agonistlere Ait pD₂ Değerleri

Doku	Agonist	Yaş (Ay)	pD ₂	n
Tavşan Aorta	Fenilefrin	2-3	4.853±0.205*	6
		11-12	5.371±0.163**	6
	Klonidin	2-3	4.268±0°	6
		11-12	4.266±0.073**	6
Kobay Aorta	Fenilefrin	2-3	5.151±0.076*	6
		11-12	5.099±0.198**	6
	Klonidin	2-3	4.801±0.109*	6
		11-12	4.507±0.086**	6

* : p<0.05; 37°C'de 2-3 aylık grupta elde edilen değere göre.
** : p<0.05; 37°C'de 11-12 aylık grupta elde edilen değere göre.

Tablo 4. 28 °C'de Antagonistlere Ait IC₅₀ ve t_{1/2} Değerleri

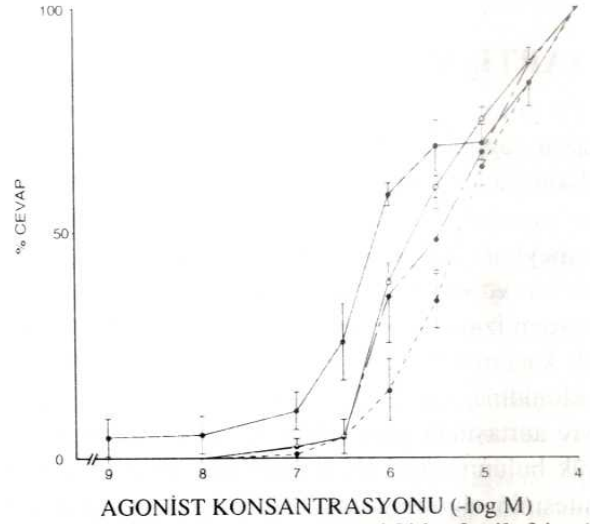
Doku	Antagonist	Yaş (Ay)	IC ₅₀ (x10 ⁻⁵ M)	%Max. gevşeme	t _{1/2} (dak)	n
Tavşan Aorta	Prazosin	2-3	0.186±0.048 ^a	100	27.10±3.025 ^b	6
		11-12	0.317±0.109 ^c	100	33.90±2.109 ^d	6
	Yohimbin	2-3	0.173±0.070 ^a	100	6.08±0.880 ^b	6
		11-12	2.273±1.588 ^c	100	10.33±2.620 ^d	6
Kobay Aorta	Prazosin	2-3	0.088±0.010 ^a	100	22.05±1.445 ^b	6
		11-12	0.163±0.041 ^c	100	24.50±2.365 ^d	6
	Yohimbin	2-3	0.845±0.357 ^a	100	17.35±1.234 ^b	6
		11-12	0.058±0.026 ^c	100	14.85±0.393 ^d	6

- a) p<0.05: 37°C'de 2-3 aylık grupta elde edilen IC₅₀ değerine göre
b) p<0.05: 37°C'de 2-3 aylık grupta elde edilen t_{1/2} değerine göre
c) p<0.05: 37°C'de 11-12 aylık grupta elde edilen IC₅₀ değerine göre
d) p<0.05: 37°C'de 11-12 aylık grupta elde edilen t_{1/2} değerine göre

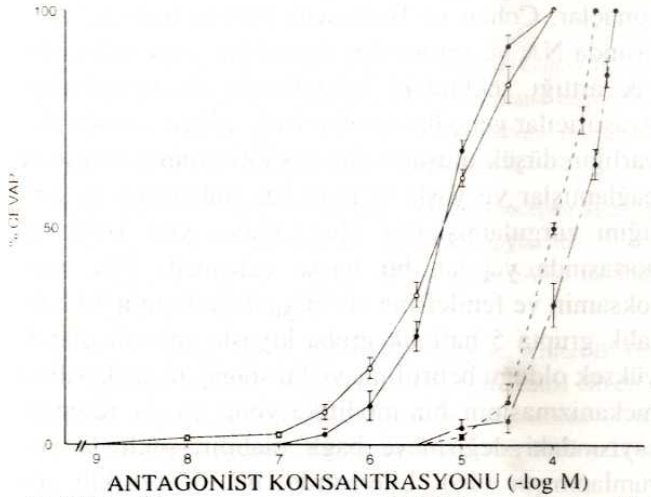
Tablo 5. Prazosin-Fenilefrin ve Yohimbin-Klonidin Etkileşmelerinde Elde Edilen pA_2 Değerleri

Doku	Agonist	Antagonist	pA_2	Eğim
Tavşan Aorta	Fenilefrin	Prazosin (n=6)	8.325 ± 0.143^a	1.012 ± 0.156
	Klonidin	Yohimbin (n=6)	7.378 ± 0.093	0.875 ± 0.057
Kobay Aorta	Fenilefrin	Prazosin (n=6)	8.003 ± 0.113^b	0.927 ± 0.047
	Klonidin	Yohimbin (n=6)	6.625 ± 0.072	0.930 ± 0.148

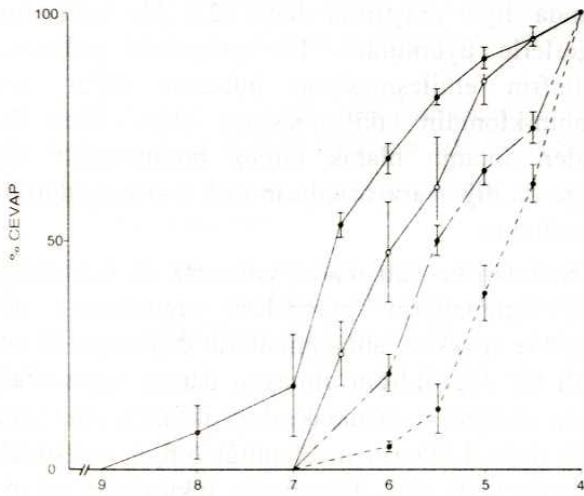
a) $p < 0.05$; Tavşan aortasında yohimbin-klonidin etkileşmesinde elde edilen değere göre.
b) $p < 0.05$; Kobay aortasında yohimbin-klonidin etkileşmesinde elde edilen değere göre
n: Deneme sayısı.



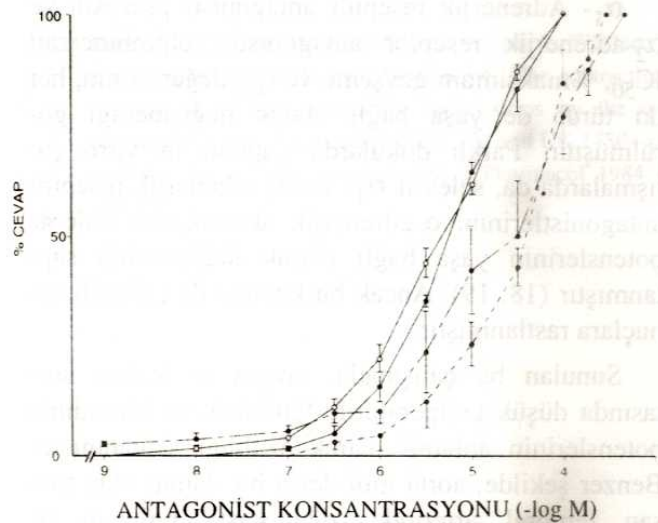
Şekil 2: Kobay aortasında 37°C'de fenilefrin (2-3 ay \circ - \circ ; 11-12 ay \bullet - \bullet) ve klonidin (2-3 ay \bullet - \bullet 11-12 ay \bullet - \bullet)'in etkisi.



Şekil 3: Tavşan aortasında 37°C'de prazosin (2-3 ay \circ - \circ ; 11-12 ay \bullet - \bullet) ve yohimbin (2-3 ay \bullet - \bullet 11-12 ay \bullet - \bullet)'in etkisi.



Şekil 1: Tavşan aortasında 37°C'de fenilefrin (2-3 ay \circ - \circ ; 11-12 ay \bullet - \bullet) ve klonidin (2-3 ay \bullet - \bullet 11-12 ay \bullet - \bullet)'in etkisi.



Şekil 4: Kobay aortasında 37°C'de prazosin (2-3 ay \circ - \circ ; 11-12 ay \bullet - \bullet) ve yohimbin (2-3 ay \bullet - \bullet 11-12 ay \bullet - \bullet)'in etkisi.

TARTIŞMA

Tavşan ve kobay aortasında α_1 - ve α_2 -adrenerjik reseptör agonist ve antagonistlerine verilen cevapların yaş ve temperatür ile ilişkisini ve söz konusu agonist ve antagonist ilaçlar arasındaki etkileşmeyi araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada, fenilefrin ve klonidin, genç ve erişkin tavşan ve kobaylardan izole edilen aorta preparatlarında doza bağımlı kasılmalar oluşturmuştur. 37 °C'de, fenilefrin ve klonidine ait pD_2 değerleri erişkin tavşan ve kobay aortasında genç gruba kıyasla anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Bu durum, her iki agonistin de afinitesinin olgunlaşmaya bağlı olarak arttığını göstermektedir. Benzer şekilde izole tavşan aortasında yapılan bir çalışmada, fenilefrinin afinitesinin olgunlaşma döneminde arttığı bildirilmiştir (14). Bu sonuçlar, Cohen ve Berkowitz (15)'in izole rat aortasında NA ve serotonine duyarlılığın yaşa bağlı olarak arttığı şeklindeki bulgularıyla da uyumludur. Araştırmacılar genç hayvandan izole edilen aortada duyarlılığın düşük oluşunu düz kas kitlesinin az oluşuna bağlamışlar ve yaşla birlikte kas miktarının da arttığını vurgulamışlardır. Buna karşın yine izole rat aortasında yapılan bir başka çalışmada NA, metoksamin ve fenilefrine ait EC_{50} değerlerinin 50 haftalık grupta 5 haftalık gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiş ve bu sonuç, uyarı-kasılma mekanizmasının bir modifikasyonu ya da reseptör sayısındaki değişmeye bağlı olabilir, şeklinde yorumlanmıştır (16). Literatürde, bu tür çelişkili sonuçların çoğu kez çalışılan yaş gruplarının farklı oluşuna ya da çalışmaların farklı laboratuvarlarda yapılmış olmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (17).

α_1 - Adrenerjik reseptör antagonisti prazosin ve α_2 -adrenerjik reseptör antagonisti yohimbine ait IC_{50} , %maksimum gevşeme ve $t_{1/2}$ değerlerinin, her iki türde de yaşa bağlı olarak değişmediği görülmüştür. Farklı dokularda yapılan *in vitro* çalışmalarda da, selektif α_1 - ve α_2 -adrenerjik reseptör antagonistlerinin, α -adrenerjik aktivasyonu önleme potenslerinin yaşa bağlı olarak değişmediği saptanmıştır (18, 19). Ancak bu konuda da çelişkili sonuçlara rastlanmıştır.

Sunulan bu çalışmada, tavşan ve kobay aortasında düşük temperatürde fenilefrin ve klonidinin potenslerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Benzer şekilde, aorta gibi derin bir damar olan tavşan femoral arterinde, düz kasta bulunan α -

adrenerjik reseptörlerin aktivasyonlarının düşük temperatürde azalmasına bağlı olarak, fenilefrin ve B-HT 920 ile elde edilen kasılma cevabının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (20)

Bu *in vitro* çalışmada, tavşan ve kobay aortasında, normal temperatürde prazosin ve yohimbine verilen cevapların düşük temperatürde ne şekilde değiştiği de araştırılmış olup, antagonistlere ait % maksimum gevşeme cevapları değişmeksizin, IC_{50} değerlerinin düşük temperatürde anlamlı olarak azaldığı, bu sonuca paralel olarak da $t_{1/2}$ değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Hipotermik ortamda antagonistler daha düşük konsantrasyonda %100 inhibisyon yaptıklarından, muhtemelen bununla ilişkili olarak gevşeme için geçen süre de kısalmış olabilir. Nitekim literatürde düşük temperatürde söz konusu antagonistlerin, agonistlere bağlı düz kas kasılmalarını inhibe etme güçleri ve $t_{1/2}$ değerleri açısından inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Agonist-antagonist etkileşmesinde antagonistlerin etkinliklerini gösteren pA_2 değeri ile yaş arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışmalara bakıldığında söz konusu değerin yaşa bağlı olarak değişmediği görülmüştür (3, 16). Sunulan bu çalışmada, tavşan ve kobay aortasında prazosin-fenilefrin etkileşmesi için bulunan pA_2 değerleri Rezaki ve İlhan (21)'in tavşan aortasında, Beckeringh ve arkadaşları (22)'nin kobay aortasında prazosin için hesapladıkları değerlerden farksızdır. Yohimbin-klonidin etkileşmesinde yohimbin'e ait pA_2 değerleri ise tavşan ve kobay aortasında diğer araştırmacıların (22, 23) buldukları değerlerle uyumludur. Bu çalışmada prazosin-fenilefrin etkileşmesinde bulunan değer, yohimbin-klonidin etkileşmesinde elde edilen değerden anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Bu bulgu da diğer araştırmacıların (22, 24) bulgularıyla uyumludur.

Sunulan bu çalışmada, yukarıda da belirtildiği gibi, agonistlerin potensleri olgunlaşma döneminde artarken, antagonistlerin duyarlılığında anlamlı bir değişikliğin olmayışı damar yapısındaki ya da reseptör sayısındaki değişiklikten çok, yaşa bağlı değişikliklerin incelendiği birçok çalışmada da belirtildiği gibi, daha başka faktörlerin rol oynayabileceğini ve bunun için de daha ileri araştırmaların gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Docherty JR. No evindence for more than one type of α -adrenoceptor in rabbit pulmonary artery. *Br J Pharmacol* 1987; 91:329.
2. Hyland L, Warnock P, Docherty JR. Age-related alterations in α_1 -and β -adrenoceptor mediated responsiveness of rat aorta. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 335:50-3.
3. Mc Adams RP, Lattimer N, Phodes KF, Waterfall JF. The effects of age on activation of pre-and postsynaptic α -adrenoceptors in the rat. *Br J Pharmacol* 1985; 86:494.
4. Hayashi S, Toda N. Age-related changes in the response of rabbit isolated aortae to vasoactive agents. *Br J Pharmacol* 1978; 64: 229-37.
5. Cohen ML, Berkowitz BA. Vascular contraction: Effects of age and extracellular calcium. *Blood Vessels* 1976;13:139-54.
6. Docherty JR. The pharmacology of α_1 -and α_2 - adrenoceptors: Evidence for and against a further subdivision. *Pharmac Ther* 1989; 44: 241-84.
7. Docherty JR. Aging and the cardiovascular system. *J Auton Pharmacol* 1986; 6: 77-84.
8. Takayanagi I, Koike K. Effects of aging on postsynaptic α_1 -adrenoceptor mechanisms in rat aorta. *Gen pharmac* 1991; 22: 2, 211-8.
9. Kawai Y, Ohhashi T. Age-related changes in relaxant response of vascular smooth muscles to atrial natriuretic peptide. *J Pharmacol Exp ther* 1990; 252: 1234-9.
10. Karaki H, Nagase H. Low temperature augments the endothelium-dependent relaxation in isolated rat aorta. *Eur J Pharmacol* 1987; 142:129-32.
11. Vanhoutte PM, Cooke JP, Lindblad LE, Shepherd JT, Flavahan NA. Modulation of postjunctional α -adrenergic responsiveness by local changes in temperature. *Clin Sci* 1985; 68: 121-3.
12. Arunlakshane O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol Chemother* 1959; 14: 48-58.
13. Goldstein A. *Biostatistics and Introductory Text*, The Mc Millan Co, New York, 1971.
14. Cohen ML, Berkowitz BA. Age-related changes in vascular responsiveness to cyclic nucleotides and contractile agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 191:1, 147-55.
15. Takayanagi I, Koike K. Effects of aging on postsynaptic α_1 -adrenoceptor mechanisms in rat aorta. *Gen Pharmac* 1991; 22:2, 211-8.
16. Mc Adams RP, Waterfall JF. The effect of age on the sensitivity of pre-and postsynaptic alpha-adrenoceptors to agonists and antagonists in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1986;334: 430-5.
17. Kenakin TP. The classification of drugs and drug receptors in isolated tissues. *Pharm Rev* 1984; 36: 3, 165-72.
18. Miyamoto A, Ohshika H. Age-related changes in [3 H] prazosin binding and phosphoinositide hydrolysis in rat ventricular myocardium. *Gen Pharmacol* 1989; 20: 647-51.
19. Toda N, Shimizu E. Neuroeffector function in mesenteric arteries isolated from beagles of different ages. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 223-7.
20. Garcia-Villalon AL, Monge L, Montaya JJ, Garcia JL, Fernandez N, Gomez B, Dieguez G. Cooling and response to adrenoceptor agonists of rabbit ear and femoral artery: role of endothelium. *Br J Pharmacol* 1992; 106:727-32.
21. Rezaki YE, İlhan M. Evaluation of α -adrenoceptor agonistic activity of RDS-127 (2-di-n-propylamino -4,7-dimethoxyindane) in rabbit and rat aortae. *Arch Int Pharmacodyn* 1991;310: 76-86.
22. Beckeringh JJ, Tholen MJMC, De Jonge A, Wilfert B, Timmermans BMWM, Van Zwieten PA. Differential effects of the calcium entry blocker D 600 on contractions of α_1 -adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 a; 229:2, 515-21.
23. Şahin AS. Tavşanda vaz deferens ve aortada Fluparoksanın pre -ve postsinaptik α -adrenerjik reseptör bloke edici etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 1994.
24. Beckeringh JJ, Thoolen MJMC, De Jonge A, Wilfert B, Timmermans BMWM, Van Zwieten PA. The contractions induced in rat and guinea-pig aortic strips by the α_2 -adrenoceptor selective agonists β -HT 920 and UK 14304 are mediated by α_1 -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1984 b; 104: 197-203.