

Tavşan trakea düz kasında tetrodotoksin, flekainid ve pilsikainidin pre-ve postsinaptik etkileri*

Ayşe Saide ŞAHİN, Hülya DALGIÇ, Mehmet KILIÇ, Necdet DOĞAN

S.Ü.T.F.Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

In vitro şartlarda yapılan bu çalışmada, elektiriksel alan stimülasyonu (EAS, 40-50 volt, 20 Hz, 1 ms) veya karbakol (10^{-6} M) uygulanarak kasılan tavşan trakea düz kasında sodyum kanal blokörleri tetrodotoksin (TTX, 10^{-8} - 10^{-6} M), flekainid (10^{-6} - 3×10^{-4} M) ve pilsikainidin (10^{-6} - 3×10^{-4} M) pre- ve postsinaptik etki güçleri karşılaştırılmış ve bu ajanların etkilerinde, epitelden sentezlenen nitrik oksid veya siklooksijenaz ürünlerinin rolü araştırılmıştır.

EAS ile oluşan kasılma cevapları kullanılan sodyum kanal blokörleri ile konsantrasyona bağımlı tarzda inhibe edilmiş ve bu ajanların presinaptik inhibitör etki güçleri TTX > flekainid > pilsikainid olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, TTX kullanılan konsantrasyon aralığında postsinaptik etki göstermemiştir. Buna karşın flekainid ve pilsikainid karbakol ile alınan kasılma cevaplarını inhibe etmiş ve flekainidin postsinaptik inhibitör etki gücü pilsikainide nazaran daha yüksek bulunmuştur. Postsinaptik gevşetici etkileri yönünden ise flekainid ve pilsikainid arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Dokuların indometasin (10^{-6} M) veya L-NAME (10^{-4} M) ile inkübe edilmesi kullanılan sodyum kanal blokörlerinin pre- ve postsinaptik inhibitör veya gevşetici etkilerini değiştirmemiştir.

Sonuç olarak izole tavşan trakeasında yapılan bu çalışmada kullanılan sodyum kanal blokörlerinden flekainid ve pilsikainidin hem presinaptik hem de postsinaptik etki ile trakea düz kasında gevşeme oluşturdıkları saptanmış, ayrıca bu ajanların pre- ve postsinaptik etkilerinde siklooksijenaz ürünleri ve nitrik oksitin rolünün olmadığı ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tavşan trakeası, tetrodotoksin, flekainid, pilsikainid

SUMMARY

Pre- and Postsynaptic effects of tetrodotoxin flecainide and pilsicainide in the rabbit tracheal smooth muscle

The aim of this *in vitro* study was to investigate the inhibitory and relaxant effects of sodium channel blockers, tetrodotoxin (TTX, 10^{-8} - 10^{-6} M), flecainide (10^{-6} - 3×10^{-4} M) and pilsicainide (10^{-6} - 3×10^{-4} M), on both electrical field stimulation (EFS)- and carbachol-induced contractions in the rabbit trachea. In addition, the role of nitric oxide or cyclooxygenase products synthesized from epithelium in the pre- and postsynaptic effects of these agents was investigated.

EFS (20 sec at 40-50 V, 20 Hz, 1 msec) produced reproducible contractions in the tracheal strips. All of the sodium channel blockers used inhibited EFS-induced contraction in a concentration-dependent manner. The rank order of potency for inhibition of EFS-induced response was TTX > flecainide > pilsicainide. TTX did not influence the carbachol-induced contractions. Carbachol-induced contractions of tracheal strips were dose-dependently inhibited by preincubation with the other sodium channel blockers and flecainide was more potent than pilsicainide. However, in tracheal strips precontracted with carbachol, the relaxant effects of sodium channel blockers did not differ from each other. TTX, flecainide and pilsicainide did not alter the baseline tension. Preincubation with indomethacin or L-NAME altered neither the post-junctional inhibitory and relaxant effects of the sodium channel blockers nor their inhibitory effects on EFS-induced contractions.

In conclusion, all sodium channel blockers used inhibited EFS-induced contractions of the rabbit trachea. Flecainide and pilsicainide inhibited carbachol-induced contractions while TTX did not influence them. Pre- and postsynaptic effects of the sodium channel blockers were not changed by indomethacin or L-NAME.

Key Words: Rabbit trachea, tetrodotoxin, flecainide, pilsicainide.

Haberleşme Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN, S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı, KONYA

* Bu çalışma 4-8 Kasım 1996 tarihinde Antalya XIII. Ulusal Farmakoloji Kongresinde sunulmuştur.

Solunum yolu düz kaslarının yoğun bir şekilde kolinerjik sinirlerle inerve edildiği ve kolinerjik sinir uçlarından salıverilen asetilkolinin ve eksojen olarak uygulanan diğer muskarinik ajanların bu yapılarda kasılma oluşturduğu bilinmektedir (1). Solunum yollarının epitel hücrelerinde sentezlenen bazı biyoaktif maddeler de buradaki düz kasların bazal tonusunun ayarlanmasında ve çeşitli spazmojen maddelerle oluşan cevabın düzenlenmesinde rol oynamaktadır (2). Bronşiyal astma gibi bazı solunum yolu hastalıklarında ortaya çıkan bronkospazmın kolinerjik sinir aktivitesindeki artışa bağlı olduğu saptanmış (3) ve kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini bloke eden maddelerin, solunum yollarında kolinerjik sinir aktivitesinin artışı ile ortaya çıkan patolojik durumlarda kullanılabileceği öne sürülmüştür (4).

Sodyum kanal blokörlerinin elektriksel alan stimülasyonu (EAS) uygulanan solunum yolu düz kaslarında kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini inhibe ettiği bilinmektedir (5). Sodyum kanal blokörü maddelerin presinaptik inhibitör etkilerinin yanısıra eksojen muskarinik agonistlerle oluşan kasılma cevaplarını da postsinaptik düzeyde etkilediği gösterilmiştir (6).

Yapılan bu in vitro çalışmada EAS veya karbakol uygulanarak kasılan tavşan trakea düz kasında sodyum kanal blokörleri tetrodotoksin (TTX), flekainid ve pilsikainidin pre- ve postsinaptik etki güçleri karşılaştırılmış ve kullanılan bu ajanların etkilerinde epitelten sentezlenen nitrik oksid veya siklooksijenaz ürünlerinin rolü araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Her iki sekse ait Yeni Zelanda türü erişkin tavşanlar (2 - 2,5 kg) başlarına vurularak sersemletilip, a. carotisleri kesilmek suretiyle öldürüldü. Trakea çıkarılarak besleyici solüsyona alındı ve her biri iki düz kas içerecek şekilde 3 mm eninde spiral şeritler hazırlandı. Dokular 37 °C'de Krebs-Henseleit solüsyonu içeren ve % 95 O₂ - % 5 CO₂ karışımı ile gazlandırılan 25 ml hacminde organ banyosu içine alındı ve 1 g gerilim uygulanarak 60 dakika süreyle dinlendirildi. EAS uygulanan grupta dokular iki uçlu platin elektrod taşıyan organ tutacağına asıldı ve tek kanallı bir stimülatör (Harvard) kullanıldı. EAS veya karbakol uygulanarak alınan cevaplar izometrik olarak osilograf (Harvard) kaydedildi. Deneylerde kul-

lanılan Krebs-Henseleit solüsyonunun içeriği (mM) olarak şöyledir: NaCl 119; KCl 4.7; MgSO₄ 1.5; KH₂PO₄ 1.2; CaCl₂ 2.5; NaHCO₃ 25; glukoz 11.

DeneySEL prosedür

Sodyum kanal blokörlerinin pre- ve postsinaptik inhibitör etki güçlerini araştırmak amacıyla dokulara 20 saniye süreyle EAS (40-50 V, 20 Hz, 1 ms) uygulanarak veya 10⁻⁶ M karbakol verilerek kontrol kasılma cevapları alındı. 40 ve 50 voltda uygulanan iki stimülasyon arasında 5 dakika interval bırakıldı. Dokular 15 dakika aralıklarla besleyici solüsyonla yıkanarak 45 dakika süreyle dinlendirildi. TTX (10⁻⁸ - 10⁻⁶ M), flekainid (10⁻⁶ - 3x10⁻⁴ M) veya pilsikainidin (10⁻⁶ - 3x10⁻⁴ M) en küçük dozu ilave edilerek 10 dakika süreyle inkübasyon yapıldı. Bu işlemten sonra EAS veya karbakol uygulanarak kasılma cevapları tekrarlandı. Sodyum kanal blokörleri tek doz halinde uygulandı ve bir üst doz verilmeden önce dokular 20 dakika süreyle besleyici solüsyonla yıkanarak dinlendirildi. Ön çalışmalarda, belirtilen bu dinlenme süresinin sodyum kanal blokörleriyle oluşan blokajın tamamen ortadan kalkması için yeterli olduğu saptandı.

Sodyum kanal blokörlerinin gevşetici etkilerinin araştırıldığı bölümde ise dokular 10⁻⁶ M karbakol ile kasıldı. Maksimum kararlı amplitüde ulaşıldıktan sonra ortama kümülatif tarzda TTX (10⁻⁸ - 10⁻⁶ M), flekainid (10⁻⁶ - 3x10⁻⁴ M) veya pilsikainid (10⁻⁶ - 3x10⁻⁴ M) ilave edildi.

Diğer çalışma gruplarında ise, sodyum kanal blokörlerinin pre- ve postsinaptik etkilerinin oluşmasında trakea epitel hücrelerinden salıverildiği bilinen (7,8) nitrik oksit ve prostaglandinlerin modülatör rolü araştırıldı. Bu amaçla daha önce de belirtildiği gibi, EAS veya karbakol uygulanarak yapılan bu çalışmalar, siklooksijenaz inhibitörü indometasin (10⁻⁶ M) ile 20 dakika veya nitrik oksit sentez inhibitörü NG-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME, 10⁻⁴ M) ile 10 dakika süreyle inkübe edilen dokularda da tekrarlandı.

İstatistik

Sodyum kanal blokörlerinin pIC₅₀ (-log IC₅₀) değerleri ile % maksimum inhibitör veya gevşetici etkileri hesaplanarak veriler ortalama ± standart hata (SH) şeklinde belirtildi. İki ortalama arasındaki farkın istatistiksel analizi için Student'in t testi (9), ikiden

fazla ortalama arasındaki farkın istatistiksel analizi için ise tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Tek yönlü ANOVA sonucunun anlamlı olduğu durumlarda, çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey-HSD kullanıldı. $p < 0.05$ olması durumunda ortalamalar arasındaki fark anlamlı kabul edildi.

İlaçlar:

TTX (Sigma), flekainid (Eisai Co. Ltd.), pilsikainid (Suntary Ltd.), indometasin (Sigma), L-NAME (Sigma), karbakol (Sigma), atropin (Sigma). indometasinin stok solüsyonu (10^{-4}) etanolde hazırlandı ve alt dilüsyonları distile su ile yapıldı. Diğer ilaçlar distile suda eritildi.

BULGULAR

Presinaptik inhibitör etki

EAS (40-50 V, 20 Hz, 1 ms) uygulanan tavşan trakea düz kasında elde edilen kasılma cevaplarının tekrarlanabilir nitelikte olduğu, zamana bağlı değişme görülmediği ve bazal tonusun da etkilenmediği saptanmıştır. Stimülasyonla oluşan kasılma cevaplarının kolinerjik sinir uçlarından salıverilen asetilkoline bağlı olup olmadığını araştırmak amacıyla dokular 10^{-6} M atropin ile 10 dakika süreyle inkübe edilmiş ve bu uygulamanın stimülasyonla elde edilen cevapları tam olarak inhibe ettiği saptanmıştır.

Kümülatif tarzda ilave edilen TTX (10^{-8} - 10^{-6} M), flekainid (10^{-6} - 3×10^{-4} M) ve pilsikainid (10^{-6} - 3×10^{-4} M) ile kasılma cevapları doza bağımlı tarzda ve tam olarak inhibe edilmiştir (Şekil 1). Belirtilen ajanlar için

bulunan % maksimum inhibisyon ve pIC_{50} değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kullanılan sodyum kanal blokörleri için hesaplanan pIC_{50} değerleri karşılaştırıldığında, presinaptik inhibitör etki yönünden en etkili ajanın TTX olduğu saptanmış ve flekainid ise pilsikainide göre daha etkin bulunmuştur ($p < 0.01$). İndometasin (10^{-6} M) ya da L-NAME (10^{-4} M) ile inkübe edilen dokularda EAS ile oluşan kasılma cevaplarının kontrol cevaplardan farksız olduğu saptanmış ve kullanılan sodyum kanal blokörlerinin bu cevaplar üzerine olan inhibitör etki güçleri değişmemiştir.

Postsinaptik inhibitör etki

Tavşan trakea striplerinde 10^{-6} M karbakol ilavesiyle kasılma cevapları oluşmuş ve zamana bağlı gevşeme gözlenmemiştir. Dokuların TTX ile inkübe edilmesi karbakolle oluşan kasılma cevaplarını etkilememiştir. Buna karşın, flekainid veya pilsikainid ile inkübe edilen dokularda karbakol ile oluşan kasılma cevapları konsantrasyona bağımlı olarak inhibe edilmiş (Şekil 2) ve pIC_{50} ve % maksimum inhibitör etkileri yönünden flekainidin daha etkin olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$, Tablo 2). İndometasin veya L-NAME ile inkübe edilen dokularda karbakolle alınan kasılma cevapları aynı dokuda alınan kontrol kasılma cevaplarından farksız bulunmuştur. Ortamda indometasin veya L-NAME bulunması durumunda bu iki sodyum kanal blokörünün postsinaptik inhibitör etki güçleri değişmemiştir.

Postsinaptik gevşetici etki

Karbakol ile kasılan dokulara kümülatif olarak uygulanan TTX gevşeme yapmamıştır. Buna karşın or-

Tablo 1. Tavşan trakea düz kasında EAS (50V, 20 Hz 1 ms) ile oluşan kasılma cevaplarının inhibisyonunda TTX, Flekainid ve Pilsikainid için bulunan % Max. inhibisyon ve pIC_{50} değerleri (ortalama \pm sh).

Antagonist	TTX	Flekainid	Pilsikainid	p
% Max. inhibisyon (n=7)	99 \pm 0.095	98 \pm 0.111	98 \pm 0.095	>0.05
pIC_{50} (n=7)	7.699 \pm 0.086	5.295 \pm 0.151	4.684 \pm 0.065	<0.01*

* Çoklu karşılaştırmaya (Tukey-HSD) göre, her üç grup ta birbirinden farklıdır.

Tablo 2. Tavşan trakea düz kasında Karbakol (10^{-6} M) ile oluşan kasılma cevaplarının inhibisyonunda Flekainid ve Pilsikainid için bulunan % Max. inhibisyon ve pIC_{50} değerleri (ortalama \pm sh).

Antoganist	Flekainid	Pilsikainid	p
% Max. inhibisyon (n=7)	98 \pm 0.031	70 \pm 5.250	<0.05*
pIC_{50} (n=7)	4.494 \pm 0.064	3.856 \pm 0.124	<0.05*

* Student t testine göre, her iki grup ta birbirinden farklıdır.

Tablo 3. Tavşan trakea düz kasında Karbakol (10^{-6} M) ile oluşan kasılma cevaplarının inhibisyonunda Flekainid ve Pilsikainid için bulunan % Max. inhibisyon gevşeme ve pIC₅₀ değerleri (ortalama ±sh).

Antogonist	Flekainid	Pilsikainid	p
% Max. gevşeme (n=7)	99±0.047	99±0.063	>0.05
pIC ₅₀ (n=7)	4.485±0.213	4.791±0.124	>0.05

tama kümülatif olarak flekainid veya pilsikainid ilave edilmesi konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme oluşturmuştur (Şekil 3). Bu bölümde pIC₅₀ ve maksimum gevşetici etkileri yönünden flekainid ve pilsikainid arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3). Dokuların indometasin veya L-NAME ile inkübe edilmesi kullanılan sodyum kanal blokörlerinin postsinaptik gevşetici etki güçlerini değiştirmemiştir. Sodyum kanal blokörleri dokunun bazal tonusunu da etkilememiştir.

İndometasin ile yapılan çalışmalarda, bu maddede eritmek için kullanılan etanolün banyodaki konsantrasyonu ile yapılan solvent kontrol deneylerinde solvante ait bir etki gözlenmemiştir.

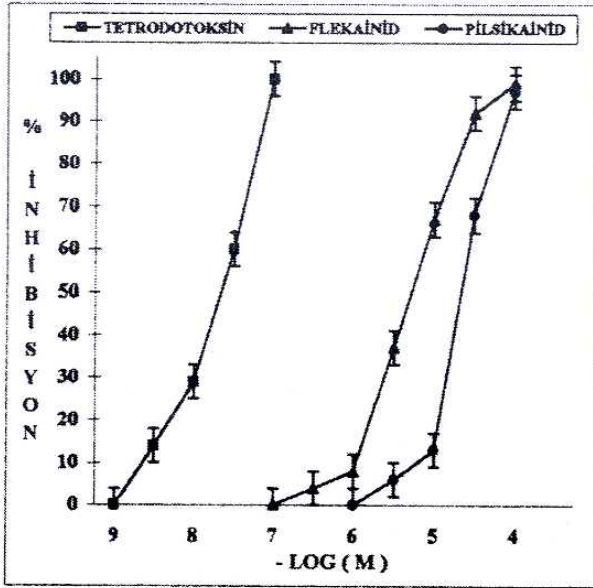
TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada, EAS uygulanan tavşan trakea düz kasında kasılma cevapları oluşmuş ve bu cevaplar atropinle bloke edilmiştir. Trakea preparatlarında EAS ile oluşan kasılmalara kolinerjik sinir uçlarından salıverilen asetilkolinin aracılık ettiği daha önce de gösterilmiştir (10). Sinir uçlarından nörotransmitter salınımının sodyum kanal blokörleri ile inhibe edildiği bilinmektedir. Bu çalışmada denenen ajanlardan tetrodotoksin bilinen en güçlü sodyum kanal blokörü maddedir (11). Etki gücü yüksek olmasına rağmen toksik olması nedeniyle tedavide kullanılmamaktadır. Flekainid ile yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda bu ajanın kalp hücrelerine sodyum iyonunun girişinden sorumlu olan kanalları bloke ettiği gösterilmiştir (12,13). Bu etkisi nedeniyle flekainid tedavide antiaritmik ilaç olarak kullanılmaktadır. Pilsikainid ise antiaritmik etki potansiyeline sahip olan yeni bir maddedir. Yapılan bir çalışmada pilsikainidin izole ventriküler hücrelere sodyum iyonu girişini selektif olarak bloke ettiği gösterilmiştir (14).

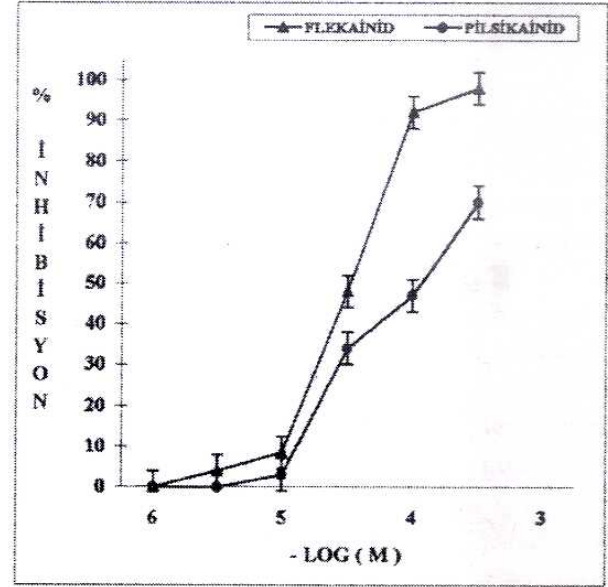
Tavşan trakea düz kasında yapılan bu çalışmada kullanılan sodyum kanal blokörleri EAS ile oluşan

kasılma cevaplarını tamamen bloke etmişlerdir. Bu ajanlar için bulunan pIC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında en etkili ajanın TTX olduğu saptanmış ve flekainid de pilsikainide göre daha etkin bulunmuştur. Benzer şekilde kobay trakea düz kasında yapılan bir çalışmada, EAS ile oluşan kasılma cevapları flekainid ve pilsikainid ile doza bağımlı tarzda inhibe edilmiş ve flekainidin pilsikainide göre daha güçlü presinaptik inhibisyon yaptığı belirtilmiştir (5). Araştırmacılar, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini inhibe eden maddelerin bazı solunum yolu hastalıklarında artmış olan kolinerjik tonusu azaltabileceğini öne sürmüşlerdir. Nitekim, beta-adrenerjik reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda da (15,16), bu ajanların düz kaslar üzerindeki beta-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonuna ilaveten kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini de azaltarak bronkodilatör etki oluşturdukları gösterilmiştir.

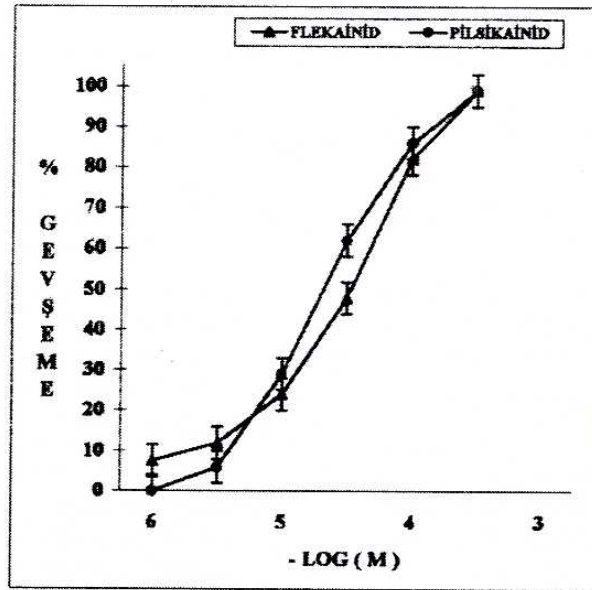
Sunulan bu çalışmada, kullanılan sodyum kanal blokörlerinin tavşan trakea düz kası üzerine olan postsinaptik etkilerini araştırmak amacıyla, bu ajanların karbakol ile oluşan kasılmalar üzerine inhibitör etkileri ve karbakolle önceden kasılan dokularda da gevşetici etkileri araştırılmıştır. TTX kullanılan konsantrasyon aralığında postsinaptik gevşetici yada inhibitör etki göstermemiştir. Buna karşın flekainid ve pilsikainid karbakol ile alınan kasılma cevaplarını inhibe etmiş ve % maksimum inhibisyon ve pIC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında flekainidin postsinaptik inhibitör etki gücü pilsikainide nazaran daha yüksek bulunmuştur. Postsinaptik gevşetici etkileri yönünden ise flekainid ve pilsikainid arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Pilsikainidin karbakol ile oluşan kasılma cevapları üzerine gevşetici etkisinin inhibitör etkisine kıyasla daha güçlü olmasının nedeni, muhtemelen bu ajanın tonusu artmış dokuda sodyum kanalları üzerinden olan gevşetici mekanizmalara ilaveten damar tonusunu azaltıcı yönde



Şekil 1. Tavşan trakea düz kasında EAS (50V, 20Hz, 1ms) ile oluşan kasılma cevapları üzerine tetradotoksin, flekainid ve pilsikainidin inhibitör etkileri. (n:7, dikey çubuklar standart hata (SH)'yı göstermektedir)



Şekil 2. Tavşan trakea düz kasında karbakol ($10^{-6}M$) ile oluşan kasılma cevapları üzerine flekainid ve pilsikainidin inhibitör etkileri. (n:7, dikey çubuklar standart hata (SH)'yı göstermektedir)



Şekil 3. Tavşan trakea düz kasında karbakol ($10^{-6}M$) ile oluşan kasılma cevapları üzerine flekainid ve pilsikainidin gevşetici etkileri. (n:7, dikey çubuklar standart hata (SH)'yı göstermektedir)

fonksiyon gören diğer bazı mekanizmaları da aktive etmesine bağlı olabilir.

Diğer düz kaslı yapılarda olduğu gibi trakea preparatlarında oluşan kasılma cevaplarına da sitosoldeki serbest kalsiyum iyonları aracılık etmekte (17) ve ekstraselüler veya intraselüler sodyum konsantrasyonundaki değişimler sitoplazmik serbest kalsiyum düzeyini etkilemektedir (18). Nitekim kobay trakeasında yapılan bir çalışmada, besleyici solüsyonda sodyum iyonu konsantrasyonu azaltıldığında asetilkolin, histamin ve serotonin ile alınan kasılmaların kontrol cevaplara göre daha küçük olduğu saptanmıştır (19). Ayrıca, civciv trakeasında yapılan bir çalışmada, lokal anestezi olarak kullanılan bir grup sodyum kanal blokörü denenmiş ve bu maddelerin eksojen olarak uygulanan asetilkolinle oluşan kasılma cevaplarını inhibe ettiği saptanmıştır (6). Araştırmacılar, lokal anesteziğin, hücre membranında depolarizasyondan sorumlu olan sodyum kanallarını bloke ederek membranı stabilize ettiklerini ve asetilkolin yada karbakol gibi ajanlara karşı membranın eksitabilitesini azalttıklarını belirtmişlerdir.

Epitelde oluşan PGE₂, PGI₂ ve nitrik oksit gibi endojen maddelerin solunum yolu düz kaslarını

gevşettiği ve ayrıca kasıcı ya da gevşetici ajanlara verilen cevabın düzenlenmesinde de rol oynadığı bilinmektedir (2). Sodyum kanal blokörlerinin inhibitör veya gevşetici etkilerinde prostaglandinler ve nitrik oksit'in modülatör rolünü araştırmak amacıyla siklooksijenaz inhibitörü indometasin ya da nitrik oksit sentetaz inhibitörü L-NAME ile de çalışılmıştır. İndometasin veya L-NAME ile yapılan inkübasyonda dokuların bazal tonusunda bir değişme olmadığı ve inkübasyonun bitiminde EAS veya karbakolle alınan kasılma cevaplarının da kontrol cevaplardan farksız olduğu görülmüştür. Ayrıca dokuların indometasin veya L-NAME ile inkübe edilmesi kullanılan sodyum kanal blokörlerinin pre- ve postsinaptik inhibitör veya gevşetici etkilerini değiştirmemiştir.

Sonuç olarak, izole tavşan trakea düz kasında yapılan bu çalışmada, kullanılan sodyum kanal blokörü ajanlardan flekainid ve pilsikainidin pre-sinaptik inhibitör etkilerine ilaveten postsinaptik inhibitör ve gevşetici etkilerinin de olduğu saptanmış ve bu ajanların pre- ve postsinaptik etkilerinde siklooksijenaz ürünleri ve nitrik oksitin rolünün olmadığı ortaya konmuştur. Ancak bu ajanların solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılabilmeleri için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Amer Rev Resp Dis*, 1979; 119: 785-802.
- Aizawa H, Miyazaki N, Shigematsu N, Tomooka MA. Possible role of airway epithelium in modulating hyperresponsiveness. *Br J Pharmacol*, 1988; 93:139-45.
- Barnes PJ. Cholinergic control of airway smooth muscle. *Amer Rev Resp Dis*, 1987; 136: 42-5.
- Aizawa H, Miyazaki N, Tomooka M, Ejima T, Shigematsu N. Azelastine inhibits acetylcholine release from vagal nerves in guinea pigs. *Respir Res*, 1988; 7: 258-61.
- Nakashima Y, Sugiyama S, Shindoh J, Taki F, Takagi K, Satake T, et al. Effects of sodium channel blockers on electrical field stimulation-induced guinea-pig tracheal smooth muscle contraction. *Arc Int Pharmacodyn*, 1990; 306: 130-8.
- Wali FA. Local anaesthetics inhibit cholinergic and non-cholinergic neural and muscular contractions in avian tracheal smooth muscle. *Acta anaesthesiol Scand*, 1987; 31: 148-53.
- Raeburn D. Eicosanoids, epithelium and airway reactivity. *Gen Pharmacol*, 1990; 21: 11-16.
- Orehek J, Douglas JS, Bouhuys A. Contractile responses of the guinea-pig trachea in vitro. Modification by prostaglandin synthesis inhibiting drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975; 194: 554-64.
- Goldstein A. *Biostatistics and introductory text*. New York: The Mc Millan Co, 1971.
- Taylor SM, Pare PD, Schellenberg RR. Cholinergic and nonadrenergic mechanisms in human and guinea pig airways. *J Appl Physiol*, 1984; 56: 958-65.
- Gershon MD. Effects of tetrodotoxin on innervated smooth muscle preparations. *Br J Pharmacol Chemother*, 1967; 29: 259-79.
- Konzen G, Reichardt B, Hauswirth O. Fast and slow blockade of sodium channels by flecainide in rabbit cardiac purkinje fibres. *Naunyn-Schmiedeberg's Arc Pharmacol*, 1990; 341: 565-76.

13. Nitta J, Sunami A, Marumo I, Hiraoka M. States and sites of actions of flecainide on guinea-pig cardiac sodium channels. *Eur J Pharmacol*, 1992; 214: 191-7.
14. Inomata N, Ishihara T, Akaike N. SUN 1165: A new antiarrhythmic Na current blocker in ventricular myocytes of guinea-pig. *Comp Biochem Physiol*, 1987; 87: 237-43.
15. Janssen LJ, Daniel EE. Characterization of the prejunctional beta adrenoceptors in canine bronchial smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990; 254: 741-9.
16. Bergendal A, Linden A, Lötval J, Skoogh BE, Löfdahl CG. Different effects of salmeterol, formoterol and salbutamol on cholinergic responses in the ferret trachea. *Br J Pharmacol*, 1995; 114: 1478-82.
17. Rodger IW and Small RC. Pharmacology of airway smooth muscle. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1991; 98: 107.
18. Van Breemen C, Aronson P, Loutzenhiser R. Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle. *Pharmacol Rev*, 1979; 30: 167.
19. Cortijo J, Gonzales M, Ortiz JL, Morcillo EJ. Effects of Na⁺ transport inhibitors on guinea-pig tracheal responses to spasmogens. *Eur J Pharmacol*, 1992; 221: 43-50.