

TAVŞAN VAZ DEFERENS VE AORTASINDA ALFA-ADRENERJİK RE-SEPTÖRLER VE KALSİYUM KANALLARINA KASTRASYONUN ETKİSİ

Dr. Hülya DALGIÇ*, Dr. Ekrem ÇİÇEK*, Dr. H. İbrahim KARABACAK*

* S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Sunulan bu *in vitro* çalışma, kastrasyon işlemi uygulanan tavşanlardan 30 gün sonra alınan vaz deferens ve torakal aorta preparatlarında gerçekleştirilmiştir. Kastrasyonun, vaz deferensde elektriksel stimülasyon ve noradrenalin uygulamasıyla elde edilen cevaplar ile torakal aortada KCl kasılmasının nifedipinle inhibe edilebilirliğini ne şekilde değiştirdiği araştırılmıştır.

Kontrol ve deneme grubundan alınan preparatlar, temperaturü 37°C'de sabit tutulan, % 95 O₂ - % 5 CO₂ karışımı ile gazlandırılan ve Krebs-Henseleit solüsyonu içeren 25 ml'lik organ banyosuna alınmıştır. Vaz deferenslere submaksimal voltaj, 0.1 Hz, 1 ms süre ve submaksimal voltaj, 10 Hz ve 0.5 ms olmak üzere iki farklı stimülasyon uygulanmıştır. Torakal aortada ise 40 mM KCl'le elde edilen kasılma cevabı üzerine kümülatif tarzda uygulanan nifedipinin gevşetici etkisi incelenmiştir. Kontrol grubundan farklı olarak kastre tavşan vaz deferensinde düşük frekanslı elektriksel alan ile tvic kasılma cevapları alınamazken, yüksek frekansta elde edilen bifazik cevabın non adrenerjik non kolinerjik (NANK) komponenti silinmiştir. Stimülasyon uygulanmayan bölümde ise, ekzojen olarak verilen noradrenaline bağlı kasılma cevabının tonik fazının kastrasyon işlemi sonrasında kaybolduğu ve spontan kasılmaların oluştuğu görülmüştür. Kontrol ve deneme grubuna ait tavşanların torakal aortalarında 40 mM KCl'le oluşturulan kasılmalar üzerine kümülatif tarzda ilave edilen nifedipin, konsantrasyona bağımlı bir şekilde gevşeme oluşturmuş ve her iki grupta nifedipinle elde edilen maksimum gevşeme cevapları ile bunlara ait IC₅₀ değerleri arasındaki fark anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, tavşan vaz deferensinde adrenerjik ve NANK sinir aracılı cevapların regülasyonunda testosteronun rol oynadığı buna karşın, bu hormonun torakal aortada nifedipine duyarlı kalsiyum kanallarının kinetiğini değiştirmedeği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kastrasyon, vaz deferens, aorta, elektriksel alan stimülasyonu, *in vitro*.

SUMMARY

The Effects Of Castration Alpha-adrenergic Receptors And Calcium Channels In Rabbit Vas Deferens And Aorta

This *in vitro* investigation has been studied in the isolated vas deferens and thoracic aorta obtained from castrated rabbits.

The effects of castration on the response of vas deferens to the electrical stimulation and noradrenalin administration and the changes on inhibition of KCl induced contraction of thoracic aorta by nifedipine have been investigated. Preparations obtained from control and castrated groups suspended in 25 ml organ bath containing Krebs-Henseleit solution, which was maintained at a constant temperature of 37°C and bubbled with a gas mixture containing 95% O₂ and 5%CO₂. Two different stimulations were applied to vas deferens that are submaximal voltage, 0.1 Hz, 1 ms duration and submaximal voltage, 10 Hz, 0.5 ms duration. In addition, the inhibitory effect of nifedipine applied cumulative doses on contraction induced 40 mM KCl was examined. Contrary to the control group, in the castrated rabbit vas deferens no tvic response to the low frequency electrical stimulation was observed and NANC component of biphasic response to the high frequency electrical was abolished. In the nonstimulated section of this study, tonic phase of the contraction response to noradrenalin was abolished and spontaneous contractions occurred.

The maximum inhibitory effects of nifedipine and IC₅₀ values were same for all groups. As a results, it has been concluded that adrenergic NANC nerves in rabbit vas deferens were sensitive to the testosterone, however, no effect of castration on the calcium channels was observed in rabbit thoracic aorta.

Key Words: Castration, vas deferens, aorta, electrical field stimulation, *in vitro*.

GİRİŞ

Testosteronun en önemli görevi, erkekte seks karakteristiklerinin geliştirilmesi ve sürdürülmesidir. Erkek seks karakteristikleri ile ilgili etkiler, testosteronun androjenik etkileri olarak adlandırılır. Embriyo döneminde Wolf kanalının erkekleşmesi vaz deferens ve vezikula seminalise dönüşmesi, prostat ve dış genital organların oluşması testosteron ile sağlanır. Erişkinlerde kastrasyon işlemi uygulandığında seks karakteristiklerinin çoğunun kısa zamanda atrofiye olduğu görülür. Bu gerçek deney hayvanları için de geçerlidir. Nitekim, literatürde kastrasyon uygulanmış tüm çalışmalarda vaz deferens ağırlığında oluşan azalmanın makroskobik olarak gözlemlendiği tesbit edilmiştir (1,2).

Vaz deferensi innerve eden sempatik sinir terminallerinde alfa₂ - adreseptörlerin bulunduğu ve bunların uygun bir agonistle aktive edilmesinin elektriksel alan stimülasyonu ile salıverilen noradrenalin miktarını azalttığı ve dolayısıyla bu reseptörlerin otoreseptör görevi yaptığı bilinmektedir (3). Literatürde söz konusu bu reseptörlerin testosterona duyarlı olduğu ve kastrasyon işlemi sonrasında elektriksel stimülasyona bağlı tviç kasılmaların alınmamasından bu duyarlık değişiminin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (4).

Vaz deferenste yüksek frekanslı stimülasyon şartlarında (5Hz≥) bifazik kasılma cevabı oluştuğu ve bu cevabın farklı mediyatörler tarafından meydana getirildiği bilinmektedir (5). Bu fazlar tür farklılığına bağlı olarak değişmekle birlikte, tavşanda birinci fazın NANK, ikinci fazın ise adrenerjik orijinli olduğu kabul edilmektedir (6). Vaz deferenste presinaptik uçtan noradrenalin dışında NANK sinir sistemine ait adenosin trifosfat (ATP), nöropeptid Y (NPY) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi nörotransmitterler de salıverilmektedir. Kastrasyonun NANK sinir sistemini nasıl etkilediğini araştıran pek fazla yayın bulunmamaktadır. Yapılan çalışmaların birinde Andersson ve arkadaşları (7), tavşan korpus kavernozumunda, kastrasyon işlemi sonrası NANK sinir aracılı gevşemelerin arttığını göstermişlerdir.

Vaz deferenste postsinaptik membranda alfa- adrenerjik reseptörlerin bulunduğu ve bunların alfa₁ - subtipinde olduğu bilinmektedir (8,9). Bu reseptörlerin ekzojen noradrenalin tarafından aktive edilmesi fazik ve tonik komponentlerden meydana gelen bir kasılma cevabı oluşturur. Bu cevabın, kastrasyon uygulaması sonrasında kalitatif olarak değişikliğe uğradığı ve tonik komponent kaybolurken, ritmik spontan aktivitenin ortaya çıktığı öne sürülmüştür (4). Ayrıca noradrenalin ve diğer alfa₁ - famimetik ajanların uygulanmasıyla elde edilen pD₂ değerlerinin de gonadektomi uygulanması sonrasında değiştiği ve ayrıca kasılma cevaplarının da potansiyalize olduğu gösterilmiştir (10). Bu potansiyalizasyonun nonspesifik postsinaptik süpersensitiviteye bağlı olduğu ve sadece alfa₁ - famimetik ajanlara karşı değil, aynı zamanda muskarinik ajanlara karşı da oluştuğu gözlenmiştir. Alfa₁ - famimetik ve kolinomimetik ajanlara karşı gelişen duyarlılık artışının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte membran depolarizasyonuna eşlik eden kalsiyum hareketlerindeki değişimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (11).

Bilindiği gibi kalsiyum, düz kaslı yapılarda depolarizasyondan sorumlu temel katyondur. Ekstansiyon - kontraksiyon kenetinin sağlanabilmesi için sitoplazmik kalsiyum düzeyinin artması gerekir. Kalsiyum iyonunun ekstraselüler ortamdan intraselüler ortama geçişi makromoleküler protein yapısında olan kalsiyum kanalları aracılığı ile olur. Hücre membranında ekstraselüler kalsiyum girişi için dört ayrı tipte kalsiyum kanalı bulunduğu gösterilmiştir. Bunlar potansiyelle ve reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları ile basınçla aktive edilen kalsiyum girişi ve kalsiyum sızıntı yolağıdır (12). Voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının ilaçlara verdikleri cevaba göre L,T,N ve P olmak üzere dört ayrı tipinin olduğu belirlenmiştir. Kalsiyum antagonistleri söz konusu bu kanalları bloke ederek kalsiyum girişini engellerler(13).

Sunulan bu in vitro çalışmada, tavşan vaz deferensinde adrenerjik ve NANK sinir aracılı cevaplar ile torakal aortada nifedipine bağlı gev-

şemeler üzerine kastrasyonun etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada ağırlık farkı gözetilmeksizin seçilen New-Zeland türü erişkin erkek tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar kontrol ve deneme (kastrasyon uygulanan) grubu şeklinde gruplandırıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmadı. Deneme grubundaki tavşanlar vena auricularis caudalis yoluyla 33 mg/kg dozunda verilen ketamin HCl ile anestezi edildiler. Skrotal bölgeye, dezenfeksiyondan sonra sc 0.5 ml lidokain HCl enjekte edildi. Bölge ventral insizyonla açılarak testisler açığa çıkarıldı. Vaz deferensler intakt bırakılacak şekilde her iki testis de ligatüre edildi ve uzaklaştırıldı. Skrotum kapatıldıktan sonra dezenfeksiyon işlemi tekrarlandı. Hayvanlar kastrasyon işleminden 30 gün sonra denemeye alındılar.

Kontrol ve deneme grubu olarak hazırlanan tavşanlar çalışma günü başlarına vurularak sersemletilip, a. karotis'leri kesilmek suretiyle öldürüldüler. Her iki vaz deferens ve torasik aorta süratli bir şekilde çıkarılarak çalışmada kullanılan besleyici solüsyon bulunan petri kutusu içine alındılar. Çevre dokularından temizlenen vaz deferenslerin sadece prostatik yarıları kullanıldı. Benzer şekilde çevre dokulardan temizlenen torasik aortadan ise 2-3 mm eninde ve yaklaşık 20 mm boyunda şeritler hazırlandı. Preparatlar, % 95 O₂- % 5 CO₂ karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan ve 37° C'de ısıtılan 25 ml hacminde besleyici solüsyon içeren organ banyosuna yerleştirildiler. Tüm gruplardaki preparatlar 1 saat süreyle dinlenmeye bırakıldı ve bu süre içerisinde ortamın besleyici solüsyonu her 15 dakikada bir yenilendi.

Deneylerde kullanılan Krebs - Henseleit solüsyonunun içeriği mM olarak şöyledir: NaCl 118; KCl 4.7; Mg SO₄ 1.5; KH₂ PO₄ 1.2; CaCl₂ 2.5; NaHCO₃ 25; Glukoz 11

40 mM KCl solüsyonunun içeriği ise mM olarak NaCl 83.7; KCl 40; MgSO₄ 1.5; KH₂PO₄ 1.2; CaCl₂ 2.5; NaHCO₃ 25; Glukoz 11 şeklindedir.

DeneySEL prosedür

Vaz deferensde yapılan çalışmalar stimülyasyonlu ve stimülyasyonsuz bölümler olmak üzere iki farklı şekilde yürütüldü.

Stimülyasyonlu bölüm: İki uçlu platin elektrod taşıyan organ tutacağı ile izole organ banyosunda asılı bulunan preparatlar tek kanallı bir stimülatör (Harvard) aracılığı ile iki ayrı stimülyasyon şartlarında uyarılarak aşağıda belirtilen hususlar incelendi.

a) Düşük frekanslı uyarım: 0.1 Hz, 1 ms süre ve submaksimal voltaj şartlarında elde edilen tviç cevapların özelliğinin kontrol ve kastrasyonlu grupta ne şekilde değiştiği araştırıldı.

b) Yüksek frekanslı uyarım: 10 Hz, 0,5 ms süre ve submaksimal voltaj şartlarında elde edilen bifazik kasılma cevabının komponentlerinin ayırımı ise ortama alfa - adrenerjik reseptör antagonisti prazosinin 3 x 10⁻⁷ M (10 dk) ve nonselektif muskarinik reseptör antagonisti atropinin 10⁻⁶ M (10 dk) konsantrasyonda ilave edilmesiyle araştırıldı.

Stimülyasyonsuz bölüm: İzole organ banyosuna yerleştirilen preparatlara 3x10⁻⁷ M konsantrasyonda uygulanan noradrenalinle elde edilen cevabın fazik ve tonik komponentlerinin kastrasyonlu grupta ne şekilde değiştiği araştırıldı. Kontrol grubundaki vaz deferenslere 1 g gerilim uygulandı. Deneme grubundaki dokulara ise ağırlık kaybı göz önüne alınarak gerilim, 0.5 g olarak belirlendi. Elde edilen kasılma cevapları vaz deferensle yapılan bütün çalışmalarda izometrik olarak bir osilografa (Harvard) kaydedildi. Buna ilaveten her çalışmanın bitiminde vaz deferensler kurutularak tartılıp, deneme grubuna uygulanan kastrasyonun organ ağırlığı üzerine olan etkisi saptandı.

Çalışmanın aortada yürütülen bölümünde ise dokular, 40 mM KCl solüsyonu ile kasılarak kararlı maksimum amplitüde ulaşıldı. Daha sonra kümülatif konsantrasyonda nifedipin (10⁻⁹-10⁻⁶M) uygulanarak gevşeme cevapları elde edildi. Kontrol ve deneme grubunda çalışılan preparatlara 1 g gerilim uygulandı. Elde edilen cevaplar 10 kez büyütülerek isli kağıda izotonik olarak kaydedildi.

İlaçlar

Noradrenalin HCl (Sigma), nifedipin (Sigma), prazosin HCl (Sigma), atropin sülfat (Sigma), yohimbin HCl (Sigma), guanetidin sülfat (Ciba) kullanıldı.

Nifedipinin stok solüsyonu (10^{-4} M) metanolde, prazosinin stok solüsyonu (10^{-4} M) DMSO (Dimetilsülfoksit)'de noradrenalinin stok solüsyonu (10^{-4} M) 0.3 mM askorbik asit solüsyonunda, atropin (10^{-4} M), yohimbin (10^{-4} M) ve guanetidinin (10^{-4} M) stok solüsyonu ve alt dilüsyonlar distile suda hazırlandı. Çözücü solüsyonlarının kullanılan konsantrasyonlarda etkisiz olduğu saptandı.

İstatistik

Aortada kontrol ve deneme gruplarında nifedipinin oluşturduğu gevşeme, 40 mM KCl ile elde edilen maksimum kasılmanın %'si olarak değerlendirildi. Bu antagoniste ait IC_{50} değerleri hesaplandı. Elde edilen değerler ortalama \pm standart hata şeklinde gösterildi. Ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık derecesi Student'in 't' testi ile belirlendi (14). P değerlerinin 0.05'den küçük olması durumunda ortalamalar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubundaki vaz deferenslerin (n=14) ağırlık ortalaması 395.47 ± 12.09 mg deneme grubuna ait dokuların (n=10) ağırlık ortalaması ise 150.98 ± 14.89 mg olarak bulundu. Kastrasyon işleminin vaz deferenslerin ortalama ağırlığını anlamlı olarak azalttığı saptandı ($p < 0.05$).

Düşük frekanslı uyarılarda elde edilen cevaplar: Kontrol grubuna ait preparatların submaksimal voltaj, 0.1 Hz ve 1 ms süre şartlarında uyarılmasıyla elde edilen tviç cevapların tekrarlanabilir nitelikte olduğu, zamana bağlı değişme görülmediği ve bazal tonusun etkilenmediği saptandı. Elektriksel stimülasyonla elde edilen kasılma cevabının sinir terminallerinden salıverilen nöromediyatörlerle ilgili olduğunu belirtmek ama-

cıyla, çalışmanın bir bölümünde ortama 10^{-6} M guanetidin ilave edilerek 45 dakika süreyle inkübasyon yapıldı ve söz konusu cevabın tamamen ortadan kalktığı görüldü. Aynı uyarı şartları deneme grubundaki vaz deferenslere uygulandığında herhangi bir kasılma cevabı alınamadı.

Yüksek frekanslı uyarılarda elde edilen cevaplar: Kontrol grubundaki preparatların submaksimal voltaj, 10 Hz ve 0.5 ms süre şartlarında uyarılmasıyla bifazik kasılma cevapları elde edildi. Bu cevapların tekrarlanabilir nitelikte olduğu, zamana bağlı değişme görülmediği ve bazal tonusun etkilenmediği saptandı. Ortama 3×10^{-7} M prazosin ve 10^{-6} M atropin ilave edildiğinde kasılmanın yavaş tonik fazının tamamen inhibe olduğu, buna karşın hızlı fazik cevabın etkilenmediği gözlemlendi. Aynı uyarı şartları deneme grubuna uygulandığında hızlı fazik komponentin anlamlı olarak baskılandığı, buna karşın kasılma cevabının yavaş tonik fazının etkilenmediği saptandı. Preparatlar 3×10^{-7} M prazosin ve 10^{-6} M atropinle inkübe edilerek tekrarlandığında yavaş tonik fazın da silindiği gözlemlendi.

Noradrenaline bağlı kasılma cevapları: Kontrol grubuna submaksimal konsantrasyonda (3×10^{-5} M) uygulanan noradrenalinle fazik ve tonik komponentlerden oluşan bir kasılma cevabı elde edildi. Deneme grubuna ait dokularda ise, aynı konsantrasyonda uygulanan noradrenalin ile sadece fazik cevap elde edilirken tonik cevabın kaybolduğu, buna karşın spontan ritmik kasılmaların ortaya çıktığı görüldü. Ortama herhangi bir ajanın ilave edilmediği dinlenme dönemlerinde de ortaya çıkabilen bu kasılmalar ortama yohimbin (10^{-6} M) ve prazosin (10^{-6} M) ilave edilmesiyle de ortadan kaldırılamadı.

Tavşan torakal aortası kontrol ve deneme grubunda 40 mM KCl ile elde edilen kasılma cevaplarının tekrarlanabilir nitelikte olduğu ve plato fazının zamana bağlı olarak değişmediği görüldü. Ortama kümülatif konsantrasyonda nifedipin (10^{-9} - 10^{-6} M) ilave edilmesi kontrol grubunda % 65.98 ± 3.56 , deneme grubunda ise % 62.12 ± 7.29

oranında gevşemeye neden oldu (Şekil 1). Kontrol ve deneme grubunda nifedipin için hesaplanan IC₅₀ (Tablo 1) ve maksimum gevşeme değerleri mukayese edildiğinde, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p> 0.05).

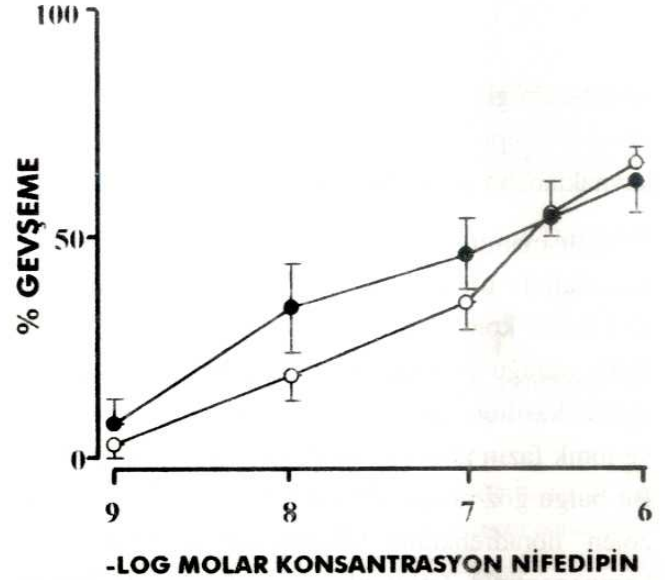
Tablo 1. Tavşan torakal aortasında 40mM KCl'e bağlı kasılmanın nifedipin ile inhibisyonunda IC₅₀ değerleri

	IC ₅₀ (x10-7)	n
Kontrol Grubu	2.52±0.59	8
Deneme Grubu	3.12±0.50	5

TARTIŞMA

Sunulan bu in vitro çalışma, kastre tavşanların vaz deferens ve torakal aortasında yapıldı. Kastrasyon işlemi uygulanan tavşanlardan 30 gün sonra alınan vaz deferenslerin kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak incelendiği ve doku kaybına uğradığı tesbit edildi. Testosteronun hedef organlarından biri olan vaz deferens bu hormonun eksikliğinde diğer bazı organ ve dokular gibi atrofiye olmaktadır (15,16).

Çalışmanın stimülasyonlu bölümü önceden belirtildiği gibi iki ayrı frekans ve stimülasyon şartlarında yürütüldü. Kontrol grubunda düşük frekansta elde edilen tviç kasılmaların deneme grubunda elde edilememesi literatürle uyumludur. Mac Donald ve arkadaşları (4), kastre ratların vaz deferenslerinde adrenerjik sinir uçlarının sağlam olduğunu mikroskopik olarak göstermişler ve bu cevapsızlığın sinir uçlarının kaybindan kaynaklanmadığını ortaya koymuşlardır. Söz konusu bu cevapsızlık, presinaptik alfa₂ - adreseptörlerde kastrasyon sonrasında gelişen duyarlılık artışına bağlı inhibitör etkinin güçlenmesine bağlı olabileceği gibi, presinaptik veya postsinaptik orijinli nörotransmisyonun yetersizliği ya da kasılma sürecindeki yetmezlik nedeniyle de oluşabilir. Böylece bu frekansta alfa adreseptörlerin aktivasyonu



Şekil 1. Tavşan aortasında 40 mM KCl'e bağlı kasılma cevabının nifedipin ile maksimum inhibisyonu

●● : Kontrol grubu (n=8),
○○ : Deneme grubu (n=5)

ve kasılma oluşması arasındaki ilişkinin kastrasyon işleminden sonra değiştiğini ve bu reseptörlerin testosterona duyarlı olduğunu söylemek mümkündür.

Vaz deferenste yüksek frekansta elektriksel sinir stimülasyonuna verilen kasılma cevabının iki fazlı olduğu ve birinci fazın NANK, ikinci fazın ise, adrenerjik sinir aracılı olduğu bilinmektedir. Çalışmada birinci fazın silindiği, yavaş tonik fazın ise devam ettiği görülmüştür. Benzer stimülasyon şartlarında yapılan bir çalışmada, bu çalışmada elde edilen bulguların tersine ratta kastrasyon sonrasında NANK fazın devam ettiği gösterilmiş, birinci fazın adrenerjik ikinci fazın ise, NANK olduğu savunulmuştur (4). Bu çalışmanın bulgularıyla yukarıda belirtilen araştırmanın bulguları arasındaki fark; fazların ters önerilmiş olmasından kaynaklanacağı gibi, tür farklılığı nedeniyle de olabilir. Deneme grubunda adrenerjik fazın devam etmesine rağmen NANK fazın silinmesi bu iki fazın farklı reseptör - efektör sistemlerini kullandığını doğrulamaktadır. Burada söz konusu olan 'fonksiyonel NANK denervasyon'dur ve bu frekansta elde edilen bulgular, NANK sinirlerin testosterona duyarlı iken, adrenerjik sinirlerin bundan etkilenmediğini göstermektedir. NANK fazın silinmesinin nörotransmitter salınımındaki bir değişim nedeniyle

olabileceği gibi, reseptör popülasyonundaki ve/veya agonist-reseptör etkileşimindeki değişimlerden de kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Çalışmanın postsinaptik bölümünde noradrenalinle oluşturulan kasılma cevabının deneme grubunda, kontrol grubuna kıyasla kalitatif olarak farklı olduğu görüldü. Fazik komponent oluşuktan sonra, kasılma cevabının kendiliğinden gevşemesi ve tonik fazın kaybolması literatürle uyumludur (8). Bu bulgu göz önüne alındığında, vaz deferenste ekzojen noradrenalinle oluşturulan kasılmanın iki komponentinin farklı efektör sistemleri kullandığı ve bu sistemlerden birinin testosterona duyarlı olduğu söylenebilir. Tonik ve fazik komponentten oluşan kasılmada fazik kısmın inositol trifosfat (IP₃) aracılı intraselüler kalsiyum depolarını kullanırken, tonik komponentin voltaja bağımlı kanallar aracılığıyla hücre içine giren kalsiyum artışı ile olduğu genellikle kabul edilmektedir. Bu görüşe paralel olarak vaz deferenste kalsiyum kanallarının kastrasyondan etkilendiğini, buna bağlı olarak ekstraselüler kalsiyum girişinin azaldığını ve neticede kasılmanın oluşmadığını belirtmek mümkündür.

Deneme grubu vaz deferensinde noradrenalin kasılmasını takiben spontan ritmik kasılmaların ortaya çıktığı görüldü. Nitekim, kastre hayvanların vaz deferensinde çalışan diğer araştırmacılar da söz ko-

nusu kasılmaların meydana geldiğini göstermişlerdir (10,17).

Yukarıda belirtilen spontan kasılmalar diğer araştırmalarda olduğu gibi, bu çalışmada da prazosin ve yohimbin tarafından ortadan kaldırılamadı. Bu durum spontan ritmik aktivite artışında alfa₂ adrenerjik reseptörlerin olaya iştirak etmediğini göstermektedir.

Araştırmanın torakal aortasında çalışılan bölümünde ise, kalsiyum kanallarının kastrasyondan ne şekilde etkilendiği araştırılmıştır. Ancak KCl'le oluşturulan kasılmanın nifedipinle maksimum inhibisyonu kontrol ve deneme grubunda farksız bulunmuştur. Bu bulgu, gözönüne alındığında torakal aortadaki söz konusu kanalların kastrasyondan etkilenmediği veya 30 günlük bekleme süresinin oluşabilecek değişiklikler açısından yeterli olmadığı düşünülebilir.

Sonuç olarak, tavşan vaz deferensinde gerçekleştirilen bu in vitro çalışmada presinaptik alfa₂ adrenerjik reseptörlerin, NANK sinirlerin ve postsinaptik adrenerjik reseptörlerin testosterona duyarlı olduğu, buna karşın kastrasyonun tavşan torakal aortasındaki kalsiyum kanallarının kinetiğini etkilemediği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Castillo CJF, Lafayette S, Caricati-Neto A, Sette M, Jurkiewicz N, Garcia AG and Jurkiewicz A. Low dihydropyridine receptor density in vasa deferentia of castrated rats. Br J Pharm 1992; 105: 257-8.
2. Kumar P, Brodie SG, Vaughan MK, Menendez-Reiter RJ and Chambers JP. Testosterone sensitive dihydropyridine binding in the harderian gland of the male hamster. Cell Calcium 1992; 13: 565-70.
3. Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. Biochem Pharmacol 1974; 23: 1973-1800.
4. Mac Donalt A, Mc Grath JC. The effects of castration on neurotransmission in the rat vas deferens. Br J Pharm 1980; 69: 49-58.
5. Drissen B, Von Kügelgen I and Starke K. Purinoreceptor mediated modulation of noradrenaline and ATP release in guinea-pig vas deferens. Naunyn-Schmiedeberg's Arc Pharm 1994; 350: 42-8.
6. Sneddon P, Westfall DP, Colby J and Fedan JS. A pharmacological investigation of the biphasic nature of the contractile response of rabbit and vas deferens to field stimulation. Life Scien 1984; 95: 1903-12.
7. Anderssons KE, Holmquist F and Bodker A. Castration enhances NANK nerve mediated relaxation in rabbit isolated corpus cavernosum. Acta Physiol Scand 1992; 146: 405-6.

8. Mallard NJ, Marshall RW, Sifers AJ and Springgs TLB. Separation of putative α_{1A} - and α_{1B} - adrenoceptor mediated components in the tension response of the rat vas deferens to electrical stimulation. *Br J Pharm* 1992; 105: 727-1.
9. Smith K, Connaughton S and docherty JR. Investigations of pre-junctional α_2 - adrenoceptors in rat atrium, vas deferens and submandibular gland. *Eur J Pharm* 1992; 211: 251-6.
10. Borda ES, Agostini M, del C Gimeno MF and Gimeno AL. Castration alters the stimulatory and inhibitory adrenergic influences on isolated rat vas deferens. *Pharm Res Comm* 1981; 13: 981-96.
11. Longhurst PA and Brotcke TP. Effects of castration and diabetes mellitus on cholinergic responsiveness and muscarinic receptors in the rat vas deferens. *J Urology* 1989; 142: 1225-29.
12. Demirel E, Ruska J, Laskey RE, Adams DJ and Van Breemen C. TEA inhibits Ach- induced EDRF release: endothelial Ca^{++} - dependent K^+ channels contribute to vascular tone. *The American Phys So* 1994; 363: H 1135- H 41.
13. Spedding M and Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *The American Soc Pharm and Experim Therap* 1992; 44: 363-76.
14. Goldstein A. Biostatistics and introductory text. New York: The Mc Millan Co. 1971.
15. Bustamante D, Lara H and Belmar J. Changes of norepinephrine levels, tyrosine hydroxylase and dopamine beta hydroxylase activities after castration and testosterone treatment in vas deferens of adult rats. *Bio Reproduc* 1989; 40: 541-8.
16. Rahimy MH, Anderson WR, Brewster ME Bodor N and Simpkins JW. The effects of a brain - enhanced estradiol delivery system on testosterone and androgen - dependent tissues. *Endocrinology* 1991; 129: 717-25.
17. Agostini MDC, Bordo ES, Gimeno MF and Gimeno AL. Differences in the effects acetylcholine on the vas deferens from normal and castrated rats. A participation of adrenergic mechanisms. *Arch Int Pharmacodyn* 1981; 250: 212-20.