

Köpek Portal Ven Üzerine Prazosin, Yohimbin ve  
Hidralazin'in Gevşetici Etkileri.

Dr. Laika KARABULUT\*, Dr. Ekrem ÇİÇEK\*\*,

Dr. Ahmet KAYA\*, Dr. Ergin ŞİNGİRİK\*\*

Dr. Necdet DOĞAN\*\*\*

ÖZET

Köpek vena portasında yapılan bu in vitro çalışmada kasıcı ajan olarak fenilefrin, klonidin ve potasyum klorür (KCL) kullanılmış, belirtilen ilâçlara bağlı kasılmaları inhibe etmek amacıyla da prazosin, yohimbin ve hidralizin denenmiştir.

Kümülatif konsantrasyonlarda uygulanan fenilefrin ve klonidin doza bağımlı kasılma oluşturmuş ve bu cevaplar prazosin ( $10^{-6}$  M) ve yohimbin ( $10^{-8}$  M,  $10^{-6}$  M) tarafından non-kompetitif olarak inhibe edilmiştir. KCl(80 mM) tonik ve fazik bir kasılmaya neden olmuş, bu cevap kümülatif konsantrasyonda verilen hidralazin ile azaltılmıştır.

Bulgular, vena porta vazokonstrüksiyonunu ortadan kaldırmak amacıyla alfa<sub>1</sub> ve alfa<sub>2</sub> - adrenerjik reseptör antagonistleri ve direkt etkili vazodilatör ilâçların kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

SUMMARY

The Relaxant Effect Of Prazosin, Yohimbine and  
Hydralazine In Isolated Canine Portal Vein

In this in vitro experiment, phenylephrine, clonidine and

---

\* : S.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Yrd.Doç.Dr.

\*\* : S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Yrd.Doç.Dr.

\*\*\* : S.Ü.T.F. Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof.Dr.

---

potassium chloride (KCl) have been used for creating contractile effects in isolated canine portal vein. In order to inhibit the contractile responses to these agonists, prazosin, yohimbine and hydralazine have been used and studied.

Cumulative concentrations of phenylephrine and clonidine caused dose-dependent contractions, and these responses were non-competitively antagonized by prazosin ( $10^{-6}$  M) and yohimbine ( $10^{-8}$  M,  $10^{-6}$  M). KCl (80 mM) produced contractions with tonic and phasic components which were also inhibited by hydralazine added cumulatively.

It is concluded that  $\alpha_1$  - and  $\alpha_2$  - adrenergic receptor antagonists, and direct vasodilator agents may abolish the vasoconstrictor responses of portal vasculature.

## GİRİŞ

Literatürde vena porta düz kası ile ilgili az sayıda in vitro çalışma bulunmaktadır. Sıçan vena portasında yapılan birkaç çalışmada bu dokunun in vitro şartlarda spontan aktivite gösterdiği, karbakol (1), noradrenalin, kafein (2), asetilkolin (3) ve potasyum klorür (4) ile kasılabildiği ve bu cevaplarında bazı antagonistler tarafından ortadan kaldırılabileceği gösterilmiştir.

Köpek vena portasında yapılan bu çalışmada kasıcı ajan olarak bir  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör agonisti olduğu bilinen fenilefrin,  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör agonisti klonidin (5) ve direkt etkili bir vazokonstrüktör ajan olan KCl (4) kullanılarak oluşan cevapların prazosin, yohimbin ve hidralazin ile antagonize edilebilirliği araştırılmıştır.

**MATERYEL ve METOD:**

Pentobarbital (30 mg./kg IV) ile anestezi edilen her iki sekse ait mongrel köpeklerinden elde edilen portal ven, çevre dokulardan temizlendikten sonra 3-4 mm. genişliğinde 20 mm. uzunluğunda şeritler haline getirildi. Preparatlar Krebs-Henseleit solüsyonu içeren % 95 O<sub>2</sub> + % 5 CO<sub>2</sub> karışımı ile sürekli gazlandırılan ve 37°C' da ısıtılan 25 ml. hacmindeki organ banyosuna asıldı. Preparatlara 1 gr. gerilim uygulanarak 1,5 saat süreyle dinlenmeye bırakıldı. Agonist ve antagonist uygulaması sonucu oluşan cevaplar izometrik transduser aracılığıyla (Harward) kaydedildi.

Deneylerin bir bölümünde preparatlar, kümülatif konsantrasyonda uygulanan fenilefrin ile kasıldı. Plato oluştuktan sonra, yıkanarak gevşetildi. Ortama 10<sup>-8</sup> M prazosin ilave edilip, 30 dakika bekletildi ve kümülatif konsantrasyonda fenilefrin uygulandı. Doku maksimum kasılma elde edildikten sonra yıkandı. Aynı işlemler 10<sup>-6</sup> M prazosin varlığında tekrarlandı.

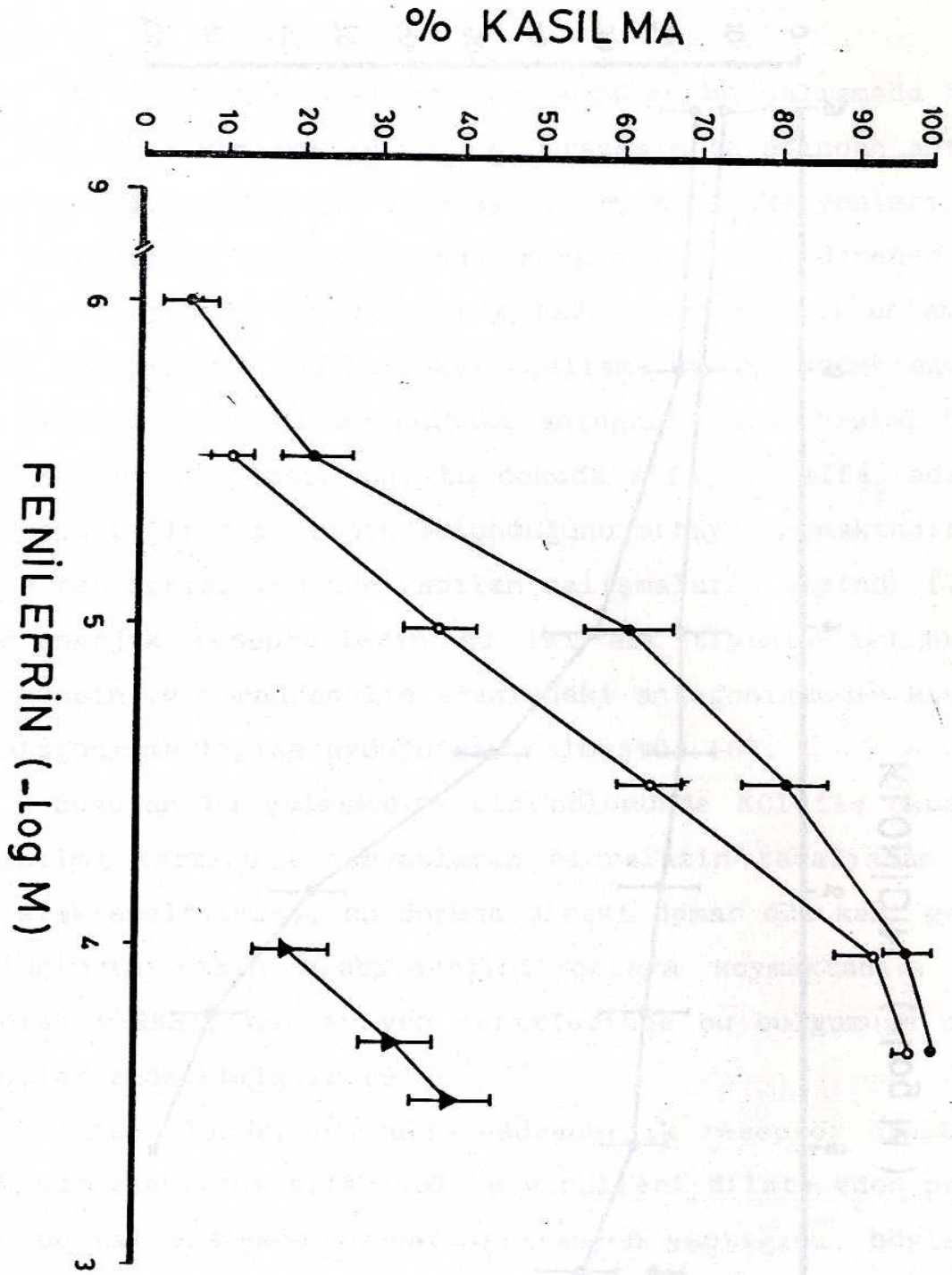
Diğer bir çalışma grubunda ise, fenilefrin için yapılan işlemler 10<sup>-8</sup> M ve 10<sup>-6</sup> M yohimbin varlığında benzer şekilde klonidin için uygulandı. Uygulanan agonistlerin oluşturduğu maksimum kasılmalar 100 kabul edilerek, antagonistlerden sonraki cevaplar bunun yüzdesi olarak ifade edildi. Elde edilen değerler  $\bar{x}$  standart hata şeklinde gösterilip, ortalamalar arasındaki farkın anlamlılık derecesi Student'in "t" testi ile belirlendi (6). P değerinin 0.05'den küçük olması durumunda ortalamalar arasındaki fark anlamlı kabul edildi. Çalışmada kullanılan Krebs-Henseleit solüsyonunun bileşimi mM. olarak şöyledir: NaCl 118, KCl 4.70, CaCl<sub>2</sub> 1.60, MgSO<sub>4</sub> 1.20, NaHCO<sub>3</sub> 24.90, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.20, Glükoz 11.10 ve askorbik asit 0.28.

Kullanılan ilaçlar: Fenilefrin HCl (Sigma), Klonidin HCl ve Prazosin HCl (Pfizer), Yohimbin HCl (Merck), Hydralazin (Ciba-Geigy).

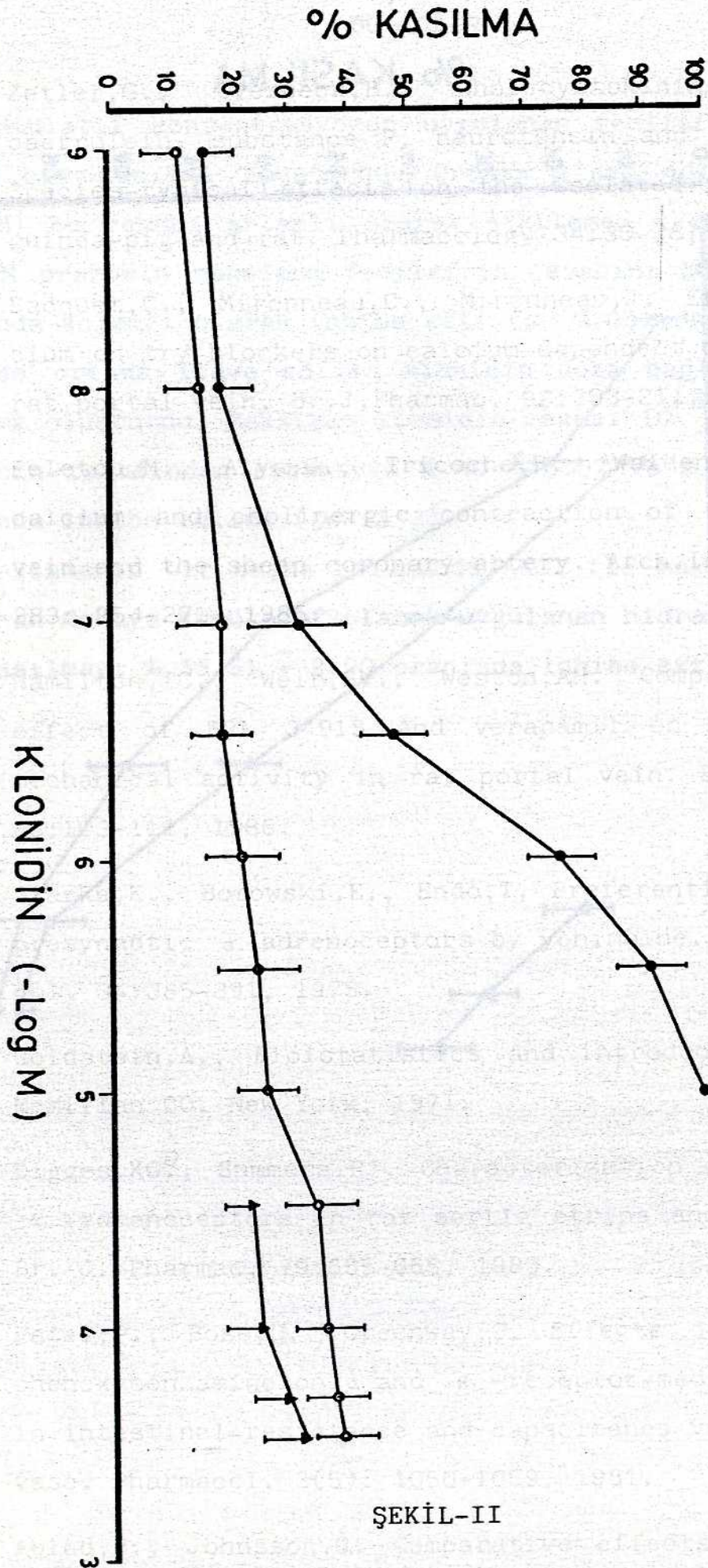
## BULGULAR

Kümülatif konsantrasyonda uygulanan fenilefrin doza bağımlı bir kasılma oluşturdu. Ortama ilave edilen prazosin ( $10^{-8}$  M) bu cevabı anlamlı olarak etkilemez iken ( $P > 0.05$ ),  $10^{-6}$  M prazosin maksimum fenilefrin cevabını %  $60.19 \pm 7.51$  oranında anlamlı olarak inhibe etti ( $p < 0.05$ ), (şekil 1). Aynı şekilde ortama ilave edilen klonidin doza bağımlı olarak bir kasılma oluşturdu. Maksimum klonidin cevabı  $10^{-8}$  M. ve  $10^{-6}$  M yohimbin tarafından sırasıyla %  $40 \pm 8.07$  ve %  $68.06 \pm 6.19$  oranında inhibe edildi (şekil 2).

Çalışmanın bir başka bölümünde, KCl ile maksimum kasılma sağlanan dokuya kümülatif olarak uygulanan hidralazin, maksimum kasılmayı %  $65.51 \pm 2.90$  oranında inhibe etti.



ŞEKİL-I



ŞEKİL-II

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İzole köpek portal veninde yapılan bu çalışmada fenilef-  
rin'e bağlı kasılmalar  $10^{-8}$  M. prazosin tarafından antagonize  
edilmediği halde,  $10^{-6}$  M prazosin bu kontraksiyonları anlamlı  
olarak inhibe etmiştir. Buna karşın yohimbin denenen her iki  
konsantrasyonda da klonidin'e bağlı kasılmaları anlamlı ola-  
rak azaltmıştır. Bu bulgular, çalışma her ne kadar agonist ve  
antagonist ilaçlar arasındaki antagonizmanın tipini belirle-  
meye yönelik olmasa da, bu dokuda alfa<sub>1</sub> ve alfa<sub>2</sub>-adrenerjik  
reseptör alt tiplerinin bulunduğunu ortaya koymaktadır. Nite-  
kim rat portal veninde yapılan çalışmaların birinde (7), alfa  
adrenerjik reseptörlerin bu iki alt tipinin olduğu, ancak  
prazosin ve noradrenalin arasındaki antagonizmanın kompetitif  
antagonizma tipine uyduğu savunulmuştur (8).

Sunulan bu çalışmanın bir bölümünde KCl ile oluşturulan  
kasılma tarzındaki cevapların hidralazin tarafından anlamlı  
olarak azaltılması, bu dokuda direkt damar düz kası gevşetici  
ilaçların etkin olabileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim  
Ablad (1983), portal ven şeritlerinde bu bulgumuza uyan so-  
nuçlar elde etmiştir (9).

Sonuç olarak, bir alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör blokörü olan  
ve vücuttaki tüm arteriyol ve venülleri dilate eden prazosin'  
in portal sistemde ve vazodilatasyon yaptığını, böylece sis-  
temik basınç yanında portal basıncı da düşürdüğünü söyleyebi-  
liriz. Buna ilâveten direkt etkili düz kas gevşetici ilaçların  
da etkin olduğunu belirtmek mümkündür.

## KAYNAKLAR

- 1- Zetler,G., Overbeck,B., Cholecystokinin octapeptide, caerulein, substance P, neurotensin and angiotensin II Species-typical effects on the isolated portal vein of guinea-pig and rat. Pharmacology 34:30-36, 1987.
- 2- Dacquet,C., Mironneau,C., Mironneau,J. Effects of calcium entry blockers on calcium-dependent contractions of rat portal vein. Br.J.Pharmac. 92:203-211, 1987.
- 3- Peletou,M., Alya,G., Tricoche,R., Walden,M. Source of calcium and cholinergic contraction of the rat portal vein and the sheep coronary artery. Arch.Int. Pharmacodyn. 283: 254-271, 1986.
- 4- Hamilton,TC., Weir,SV., Weston,AH. Comparison of the effect of BRL 34915 and verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. Br. J. Pharmac. 88:103-111, 1986.
- 5- Starke,K., Borowski,E., Endo,T. Preferential blockade of presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors by yohimbine. Eur.J. Pharmacol. 34:385-391, 1975.
- 6- Goldstein,A., Biostatistics and introductory text, the McMillan CO. New York, 1971.
- 7- Digges,KG., Summers,RJ. Characterization of postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors in rat aortic strips and portal veins. Br. J. Pharmac. 79:655-665, 1983.
- 8- Patel,P., Bose,D., Greenway,C. Effects of prazosin and phenoxybenzamine on  $\alpha$  and  $\beta$ -receptor-mediated responses in intestinal resistance and capacitance vessel. J. Cardio-vasc. Pharmacol. 3(5): 1050-1059, 1981.
- 9- Ablad,B., Johnsson,G. Comparative effects of intraarterially administered hydralazine and sodium nitrite on blood flow and volume of forearm. Acta Pharmacol. Toxicol. 20:1-6, 1963.