

İN VİTRO ORTAMDA SEMPATOMİMETİK İLAÇLARIN BETA ADRENERJİK
RESEPTÖR AKTİVASYONLARINA Mg VE Ca İYONLARININ
ETKİLERİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR

Bi'al Cem Liman**

Investigations on the in vitro effects of Mg and Ca ions on Beta-adrenergic receptor activation by sympathomimetic drugs.

Summary: *In this study, the effects of Ca and Mg ions on beta adrenergic receptor activation were investigated in the isolated rabbit uterine strips. For this purpose, 4,5-5 mounts old New Zelanda female were used. The uterine strips obtained from oestrogen and progesteron primed female rabbits were used for all studies. The strips were allowed to equilibrate in the bath for one hour. The fathing solution (De Jalons) was continuously aerated with a mixture of j 95 O₂ and % 5 CO₂.*

During experiments, alpha rceptors were blocked with Phentholamine. The drugs used (Isoprenaline and Dibutyryl cyclic AMP) in these experiments were freshly prepared by dilution from their stock solutions. The isometric tension was recorded with a force-displacment transducer connected to an ink-writing polygraph. The resting tension was adjusted to about one gram.

The uterine strips were contracted by external potassium. In the case of potassium contracture, external potassium concentration was raised to 144 5 mM before the application of Isoprenaline and Dibutyryl cyclic AMP.

In the presence and absence of Mg ions the contracture generated by potassium was partially relaxed after we added Isoprenaline and Dibutyryl cyclic AMP, the Isoprenaline induced relaxation enhanced in the presence of Mg ions, but not Dibutyryl cyclic AMP.

Isoprenaline and Dibutyryl cyclic AMP relaxed the potassium contraction both in the presence and absence of Ca ions; but relaxation was not altered in the presence and absege of Ca ions.

* Aynı başlıklı Doktora tezinden özetlenmiş olan bu çalışma Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 90.30.00.11 nolu proje olarak desteklenmiştir.

** Araş. Gör. Dr., Atatürk Üniv. Kars Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, 36040, Kars.

As a result; it can be concluded that the external Mg ions potentiates the beta-adrenergic activation in rabbit uterine. On the other hand, the effect on potassium-contraction is potentiates by Mg ions only in the case of Isoprenaline.

Özet: *Bu çalışmada, izole tavşan uteruslarında sempatomimetik ilaçların beta-adrenerjik reseptör aktivasyonlarına Mg ve Ca iyonlarının etkileri araştırıldı. Bu amaçla çalışmada 4.5-5 aylık Yeni Zelanda irki beyaz dişi tavşanlar kullanılmıştır. Deneylerde östrojen ve progesteron uygulanmış tavşanlardan alınan uterus parçalarından hazırlanmış test dokuları kullanıldı.*

Ca ve Mg iyonları yönünden içeriği farklı De jalons solusyonunda ekilibre edilen test dokuları yoğun potasyum (144.5 mM) ile kontrakte edildi. Yoğun potasyumun oluşturduğu bu kontraksiyonlar İzoprenalin ve Dibutiril siklik AMP tarafından Ca ve Mg iyonu yoğunlukları farklı ortamlarda gevşetildi.

Mg iyonu varlığında izoprenalinin gevşetici etkileri Mg iyonu olmayan ortamlara göre artmıştır. Bu artış istatistiki açıdan önemli bulunmuştur (p 0.01). Dibutiril siklik AMP'nin etkileri ise Mg iyonu yoğunlukları farklı her iki ortamda da değişmemiştir. Ca iyonu varlığı ve yokluğunda ise İzoprenalin ve Dibutiril siklik AMP yoğun potasyumun neden olduğu kontraksiyonları gevşetmiştir ancak, bu gevşeme oranında gerek Ca'lu ve gerekse Ca olmayan ortamda bir değişme olmamıştır.

Sonuç olarak eksternal Mg iyonları tavşan uterusundan hazırlanmış test dokularında beta-adrenerjik aktivasyonu artırmıştır. Yani Mg iyonunun izoprenalinin izole uterus düz kasında oluşturduğu etkileri potansiyalize ettiği saptanmıştır.

Giriş

Biyolojik önemi olan anorganik elementlerden kalsiyum ve magnezyum organizmada oluşan biyokimyasal olaylarda rol oynamaktadırlar. Kalsiyum ve magnezyum insan ve hayvan organizmasında yapısal fonksiyonlar dışında, sinirsel uyarımların iletimi ve kasların kontraksiyonları için gerekli enzimlerin aktivasyonunda görev alırlar (14). Sempatomimetik ilaçların etkileri gerek in vivo ve gerekse in vitro koşullarda da bu iyonlarla ilişkilidir. Sempatomimetik ilaçların doku ve organlardaki Beta-adrenerjik reseptörleri etkilemeleri veya uyarmaları Beta-adrenerjik reseptör aktivasyonu olarak adlandırılır

(7,8,15,20). Böylece doku ve organlarda Beta agonist ve antagonistlere özgü işlevler meydana gelir.

Hücrelerin membranı üzerinde yer alan adrenerjik reseptörler belirli enzimler veya iyon kanalları ile kenetlenmişlerdir. Bu kenetlenme nedeniyle reseptörün nöromediatör, hormon ve ilaç niteliğindeki adrenerjik madde molekülleri tarafından aktivasyonu sonucu özel enzimin aktivitesinin veya kanal içinde iyon geçiş hızının değiştirilmesi dışarıdan görülen biyolojik cevapla biten reseptör sonrası olaylar zincirinin ilk basamağını oluşturur.

Beta-adrenerjik aktivasyonda bir diğer önemli basamak ise hücre içi siklik AMP yoğunluğunun artmasıdır. Ortamda agonist madde bulunduğu sürece sitoplazmada siklik AMP birikimi olur, siklik AMP (Adenozin monofosfat) Beta adrenerjik aktivasyonda hücre içi olaylarda ikinci ulak (sekonder messenger) görevi yapar (5,16,21,24,38).

Siklik AMP'nin Beta-adrenerjik reseptör aktivasyonunda bir intraselüler mediatör olduğuna inanılmaktadır (15,16).

Ancak siklik AMP düzeylerinde artma olmaksızın Beta-adrenerjik aktivasyon olabileceğini savunan görüşlerde vardır (6,9,18).

Sempatomimetik ilaçların düz kaslardaki etkileri hücre içi Ca iyonu hareketleriyle ilgilidir (18,22,25,27,31). Beta-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunda hücre içi kalsiyum yoğunluğu azalır (19,24,28).

Scheid ve ark. (30) Beta-adrenerjik reseptör aktivasyonu sonucu gelişen olayları şöyle açıklamıştır;

1. İzoprenalinin beta-adrenerjik reseptöre bağlanması sonucu çok hızlı bir siklik AMP artışına neden olur ve siklik AMP inaktif protein kinazı aktif portein kinaza çevirir.

2. Aktif protein kinaz hücrede Na / K ATPase ile beraber olan bir proteini fosfatlar ve böylece Na / K pompası aktivitesi artar. Bunun sonucu hücre içi Na yoğunluğu azalır.

3. Hücrenin Na içeriğindeki bu değişme sonucu Na / Ca değişiminin oranı hızlanır. Sitoplazmada Ca azalır, bunun sonucu olarak hücredeki kontraksiyon inhibe edilir.

Sempatomimetik ilaçların hedef hücrelerdeki etkileri Mg iyonları ile ilişkili değildir. Ancak Mg iyonlarının beta-adrenerjik reseptör aktivasyonunda ilaç reseptör birleşiminde reseptöre bağlanan agonistin etkisini potansiyalize edici etkileri ortaya konulmuştur (1,21).

Çeşitli düz kaslarda yapılan in vitro çalışmalarda agonistlerin etkilerine Mg iyonlarının tesirleri araştırılmış; Eksternal Mg iyonu varlığında bu agonistlerin kontraktıl etkileri daha da güçlenmiş (10,12, 13,39).

Bu çalışmada, in vitro koşullarda izoprenalinle oluşturulan beta-adrenerjik aktivasyonda eksternal Ca ve Mg iyonlarının etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için tavşan uterus düz kasından hazırlanmış test dokuları çalışmada kullanıldı. Ca ve Mg iyonları yoğunluğu farklı De Jalons solusyonunda ekilibre edilen test dokularında ayrıca Dibutiril siklik AMP'nin etkileride bu çalışmada değerlendirildi.

Materyal ve Metot

Deneylerde ortalama ağırlıkları 5-6 kg. olan, 4 5-5 aylık immatür dişi Yeni Zelanda ırkı tavşanlar kullanıldı. Çalışmada, tavşanların uterusları alınmadan üç gün önce hayvanlara östrojen ve progesteron hormonları (5 mg / kg Kas içi) uygulanmıştır. Deneye alınan tavşanlar urethan (1 75 gr / kg S.C.) ile anestezi edildi ve karın boşlukları ensizyonla açılarak uterusları vücut dışına çıkarıldı. Oksijene (% 95 O₂, % 5 CO₂) De Jalons solusyonu içine konulan uteruslar çevre bağ dokusu ve serozalardan ayırt edildi. Oda ısısında Dejalons solusyonunda bulunan uterusdan 3 cm boyunda ve 0,5 cm eninde parçalar alınarak Kitchen (23) tarafından bildirilen yöntemle göre test dokuları hazırlandı.

Hazırlanan test dokuları daha sonra petri kutusundan alınarak içinde De Jalons solusyonu bulunan izole organ banyosuna yerleştirilerek aşağıdaki parametrelere göre deneyler yapıldı;

- Organ banyosu 10 ml.
- Ringer Solusyon De Jalons
- Aeration %95 O₂, %5 CO₂
- Banyo ısısı 37.C
- Kayıt İzometrik
- Ekilibrasyon oeriyodu 60 dakika
- Doz devri 3 dakika
- İlaçların başlangıç dozları;
- izoproterenol 10 ng / 0.5 ml.
- d.b. siklik AMP 4 ng / 0.5 ml.

Deneyler, eksternal Ca ve Mg iyonları yönünden değişik olan dört ayrı De Jalons ringer solusyonu içeren ortamlarda yapıldı. Bu amaçla;

1. Ca : 0 gr / litre De Jalon solusyonu,
2. Ca : 0,08 gr / litre De Jalons solusyonu,
3. Mg : 0 gr / litre De Jalons solusyonu,
4. Mg : 0,30 gr / litre De Jalons solusyonları hazırlandı.

Deneylerin tamamında alfadrenerjik reseptörler Fentolamin (10 mcg / ml De Jalons sol.) ile bloke edildi. Yoğun potasyum solusyonu (144.5 mM) ile test dokusunda kontraksiyon oluşturulduktan sonra test organının bulunduğu ortama izoprenalin ve d.b. siklik AMP ayrı ayrı ilave edilerek, yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında oluşturdukları etkiler transduser aracılığı ile poligrafta kaydedildi.

Sonuçlar, Mg ve Ca olmayan ortamlardaki izoprenalin ve dibutiril siklik AMP'nin etkileri kontrol alınarak, Mg ve Ca iyonu bulunan ortamlardaki etkilerle karşılaştırılarak istatistiki olarak değerlendirildi.

Deneyler sırasında kullanılan ilaçlar; İzoprenalin (Sigma, USA), Dibutiril siklik AMP (Sigma, USA), Fentolamin (Ciba Geigy, İsviçre) dir.

Bulgular

Yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında eksternal Mg iyonu varlığında, Mg iyonu olmayan ortamlara göre İzoprenalinin oluşturduğu etkilerin oranı artmıştır (Tablo 1 ve 2, Grafik 1 ve 2). Bu artış istatistiki açıdan önemlidir (p 0,01). Buna göre tavşan uterus düz kasında izoprenalin ile oluşturulan beta-adrenerjikk aktivasyon eksternal Mg iyonları varlığında, Mg iyonu olmayan ortamlara göre artmıştır.

Gerek Ca olmayan ve gerekse Ca bulunan ortamlarda ekilibre edilen test dokularında İzoprenalinin etkilerine ait istatistiki sonuçlar Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur. Tablo 3 ve 4 incelendiğinde yoğun potasyumun neder olduğu kontraksiyonlar inhibe edilmiş fakat De Jalons solusyonlarındaki Ca yönünden olan farklılıkların bu inhibisyonların oranına bir tesiri olmamıştır.

Tablo 1. Östrojen uygulanmış tavşanlardan alınan uterus dokularından hazırlanmış, yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında Mg iyonu varlığı (0.30 gr/lt) ve yokluğunda (0 gr/lt) İzoprenalinin etkilerinin istatistiksel analizi.

İzoprenalin	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Mg (0 gr/lt) x ± Sx	Mg (0.30 gr/lt) x ± Sx
10 ng/0.1 ml	10	12 ± 0.41	19 ± 0.63*
20 "	"	20 ± 0.47	28.3 ± 0.93*
30 "	"	36 ± 0.76	49.8 ± 1.2*
40 "	"	57.1 ± 1.4	69.5 ± 1.03*

*p < 0.01: Ogr/lt Mg değerlerinden önemli olarak farklı, n: deney sayısı

Tablo 2. Progesteron uygulanmış tavşanlardan alınan uterus dokularından hazırlanmış, yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında Mg iyonu varlığı ve yokluğunda İzoprenalinin etkilerinin istatistiksel analizi.

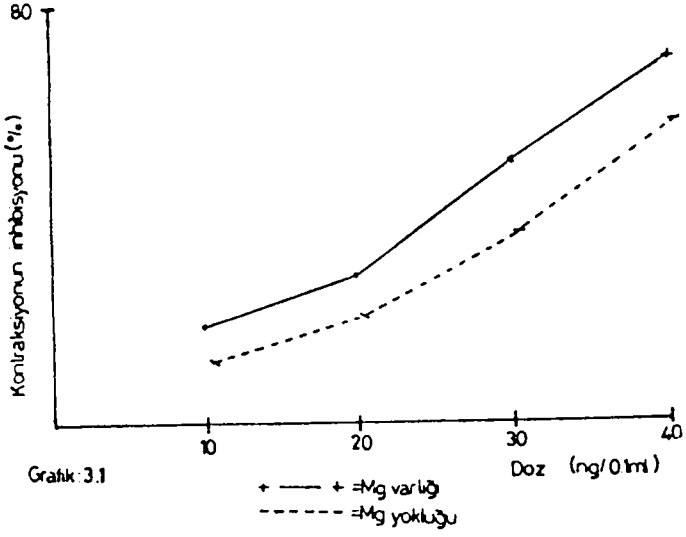
İzoprenalin	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Mg (0 gr/lt) x ± Sx	Mg (0.30 gr/lt) x ± Sx
10 ng/0.1 ml	10	12 ± 0.42	17.6 ± 0.63*
20 "	"	19.6 ± 0.65	28.6 ± 0.74*
30 "	"	34.3 ± 0.63	48.6 ± 1.11*
40 "	"	56.9 ± 0.87	75.3 ± 0.97*

*p < 0.01: 0 gr/lt Mg değerlerinden önemli olarak farklı, n: deney sayısı

Östrojen ve Progesteron uygulanmış tavşanlardan alınan uteruslardan hazırlanan, yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında Dibutiril siklik AMP'nin etkileri araştırıldı. Test dokuları, Mg (Ogr/lt), Mg (0.30 gr/lt) ve Ca (Ogr/lt), Ca (0.08 gr/lt) olan De Jalons solusyonunda ekilibre edildi.

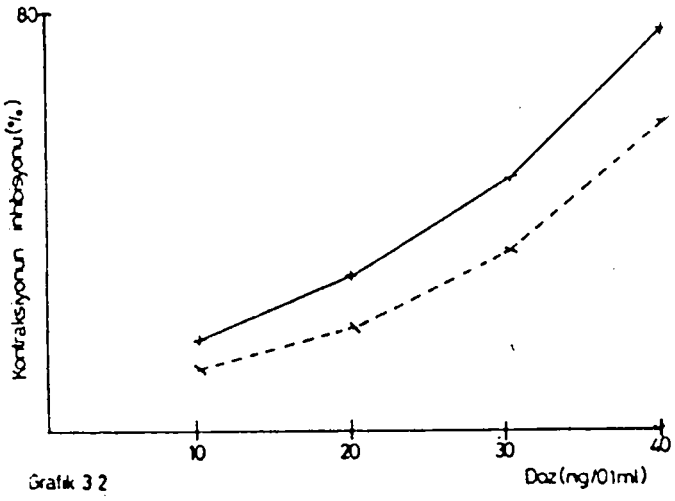
Gerek Mg olan ve gerekse Mg olmayan ortamlarda Dibutiril siklik AMP tarafından test dokularında, yoğun potasyumun neden olduğu kontraksiyonlar gevşetilmiştir. Ancak bu etkilere ortamın Mg iyonu yoğunluk farklılığının tesiri olmamıştır, (Tablo 5, 6 ve Grafik 5, 6).

Yoğun potasyum ile kontrakte edilmiş test dokularında, De Jalons ringer solusyonunda eksternal Ca' varlığı ve yokluğunda Dibutiril siklik AMP'nin etkileri incelendi. Yoğun potasyumun test dokularında oluşturduğu kontraksiyonlar gerek Ca'lu ve gerekse Ca olmayan ortamlarda inhibe edilmiştir.



Grafik 3.1

+ — + =Mg varlığı
 - - - - =Mg yokluğu



Grafik 3.2

Grafik: 1 ve 2 Östrojen (3.1) ve progesteron (3.2) uygulanmış tavşanlardan alınan uterustardan hazırlanmış testdokularında Mg'un varlığı ve yokluğunda İzoprenalinin etkilerinin doz-cevap ilişkisi.

Tablo 3. Östrojen uygulanmış tavşanlardan alınan uteruslardan hazırlanmış yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında Ca iyonu varlığı ve yokluğunda İzoprenalinin etkilerinin istatistiksel analizi.

İzoprenalin	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Ca (0 gr / lt) x ± Sx	Ca (0.08 gr / lt) x ± Sx
10 ng / 0.1 ml	10	13.5 ± 0.68	13.5 ± 0.68
20 "	"	22.2 ± 0.36	22.3 ± 0.57
30 "	"	44.8 ± 0.83	45.2 ± 0.85
40 "	3	63.6 ± 0.61	63.2 ± 0.86

n : deney sayısı

Tablo 4. Progesteron uygulanmış tavşanlardan alınan uteruslardan hazırlanmış yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında Ca iyonu varlığı (0.08 gr / lt) ve yokluğunda (0 gr / lt) İzoprenalinin etkilerinin istatistiksel sonuçları.

İzoprenalin	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Ca (0 gr / lt) x ± Sx	Ca (0.08 gr / lt) x ± Sx
10 ng / 0.1 ml	10	12.8 ± 0.53	12.7 ± 0.59
20 "	"	21.9 ± 0.62	21.6 ± 1.31
30 "	"	44.7 ± 0.80	44.4 ± 0.93
40 "	"	63.5 ± 0.68	64.4 ± 0.65

n : deney sayısı

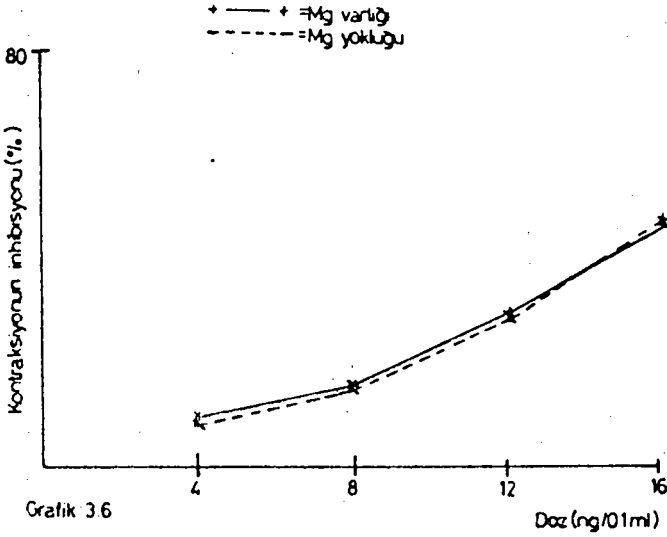
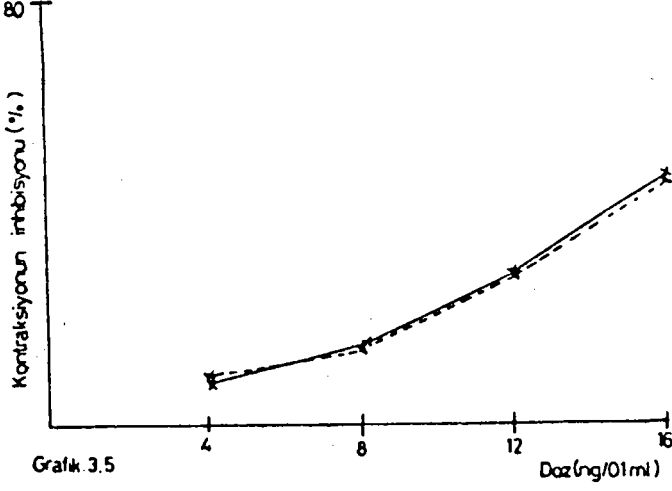
Tablo 5. Östrojen uygulanmış tavşanlardan alınan uteruslardan hazırlanmış yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında Mg iyonu varlığı (0.30 gr / lt) ve yokluğunda (0 gr / lt) d.b. siklik AMP'nin etkilerinin istatistiksel analizi.

d.b. Siklik AMP	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Mg (0 gr / lt) x ± Sx	Mg (0.30 gr / lt) x ± Sx
4 ng / 0.1 ml	10	8.4 ± 0.47	8.1 ± 0.37
8 "	"	13.8 ± 0.48	13.7 ± 0.51
12 "	"	27.1 ± 0.70	27.2 ± 0.75
16 "	"	44.8 ± 0.71	44.6 ± 0.94

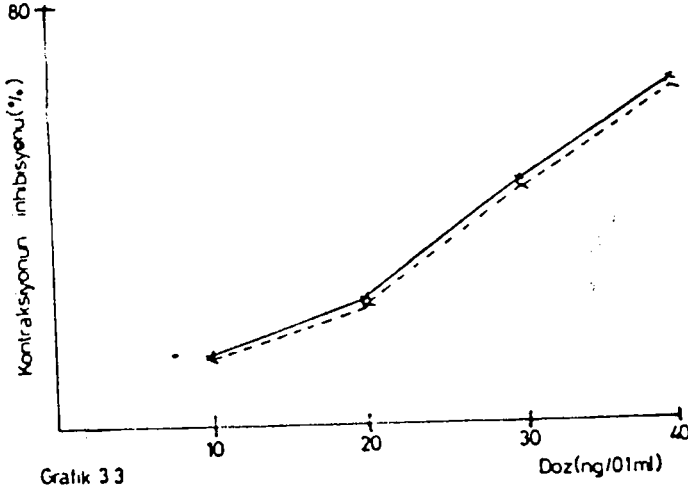
n: deney sayısı

Ca iyonu bakımından farklı De Jalons ringer solusyonunda oluşturulan bu inhibisyonlar arasında önemli bir fark yoktur, Ca iyonu olan ve olmayan ortamlardaki inhibisyonların oranı benzerdir.

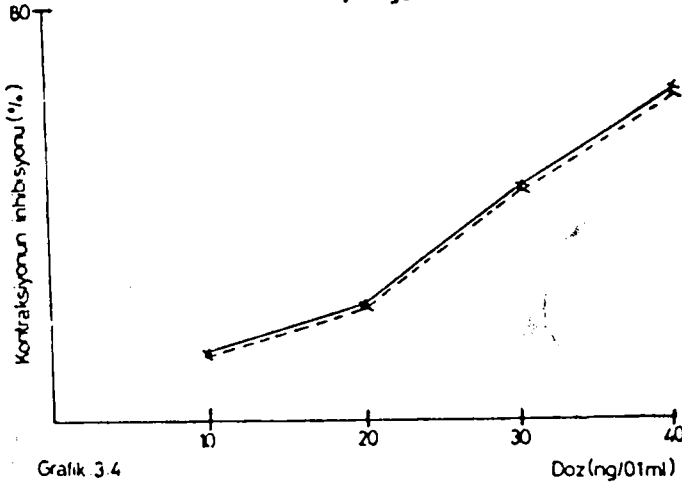
Tablo 7, 8 ve Grafik 7, 8'de bu seriye ait deneylerin sonuçları verilmiştir.



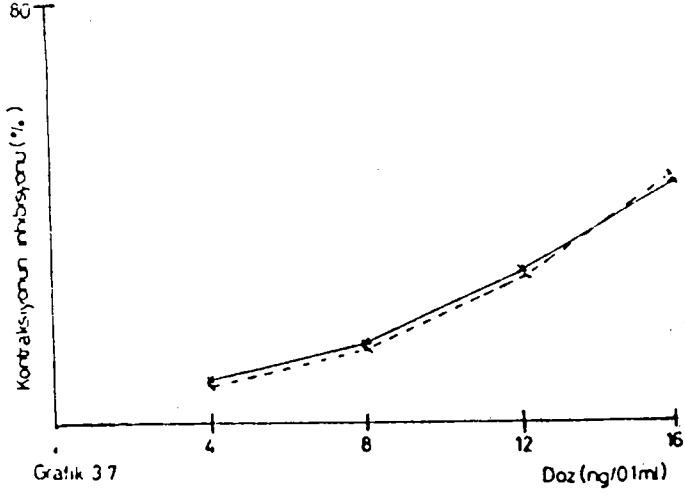
Grafik: 3 ve 4. Ca varlığı ve yokluğunda Östrojen (3.3) ve progesteron (3.4) uygulanmış tavşanlardan hazırlanan yoğun potasyum ile konstrate test dokularında İzoprenalinin etkilerinin doz-cevap ilişkisi.



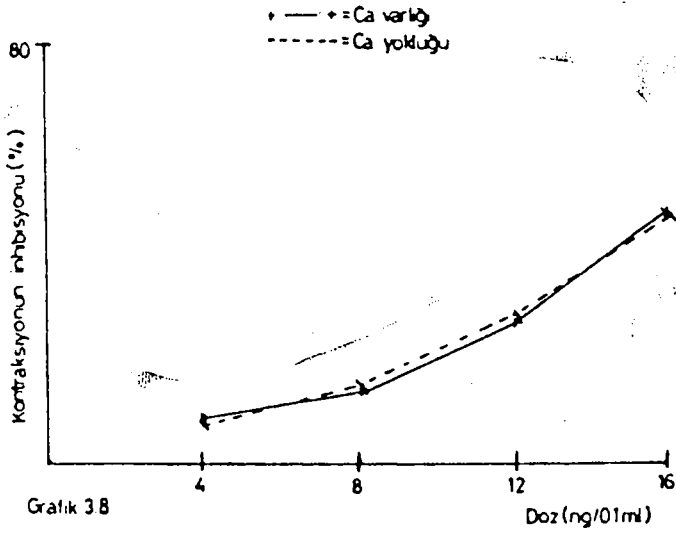
+ — +Ca varlığı
 - - - - Ca yokluğu



Grafik: 5 ve 6 Mg varlığı ve yokluğunda Dibutiril siklik AMP'nin potasyum kontraksiyonundaki etkilerine ait doz-cevap ilişkisi Grafik: 3.5 östrojen, 3.6 ise progesteron uygulanmış tavşanlardan alınan test dokularındaki sonuçları göstermektedir.



Grafik 37



Grafik 38

Grafik: 7 ve 8 yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında Ca varlığı ve yokluğundaki Dibutiril siklik AMPetkilerin ilişkisi. Grafik 3-7 oestrojen 3.8 ise progesteron verilmiş tavşanlardan alınan test dokularındaki uygulamalara ait sonuçlardır.

Tablo 6. Progesteron uygulanmış tavşanlardan alınan uteruslardan hazırlanan yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında d.b. siklik AMP'nin etkilerinin istatistiksel analizi.

d.b. Siklik AMP	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Mg (0 gr / lt) x ± Sx	Mg (0.30 gr / lt) x ± Sx
4 ng / 0.1 ml	10	8.3 ± 0.53	7.9 ± 0.34
8 "	"	13.6 ± 0.6	14.5 ± 0.71
12 "	"	26.5 ± 0.63	26.4 ± 0.73
16 "	"	45.1 ± 0.96	44.2 ± 0.22

n: deney sayısı

Tablo 7. Östrojen uygulanmış tavşanlardan alınan uteruslardan hazırlanan, yoğun potasyum ile kontrakte edilmiş test dokularında, d.b. Siklik AMP'nin etkilerinin istatistiksel analizi.

d.b. Siklik AMP	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Ca (0 gr / lt) x ± Sx	Ca (0.08 gr / lt) x ± Sx
4 ng / 0.1 ml	"	8 ± 0.44	8.2 ± 0.54
8 "	"	13.6 ± 0.54	13.7 ± 0.44
12 "	"	27.8 ± 0.64	26.6 ± 0.76
16 "	"	45.5 ± 0.65	44.4 ± 0.98

n: deney sayısı

Tablo 8. Progesteron uygulanmış tavşanlardan alınan uteruslardan hazırlanan yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında d.b. siklik AMP'nin etkilerinin istatistiksel analizi.

d.b. Siklik AMP	n	Kontraksiyonun inhibisyonu (%)	
		Ca (0 gr / lt) x ± Sx	Ca (0.08 gr / lt) x ± Sx
4 ng / 0.1 ml	10	8 ± 0.44	8.1 ± 0.53
8 "	"	14.9 ± 0.50	13.2 ± 0.72
12 "	"	26.7 ± 0.73	26.0 ± 1.20
16 "	"	44.6 ± 0.66	45.0 ± 1.20

n: deney sayısı

Tartışma ve Sonuç

Tablo 1 ve 2 incelendiğinde yoğun potasyumun neden olduğu kontraksiyonların izoprenalin tarafından inhibisyon oranı, Mg içeren ortamlarda ekilibre edilen test dokularında, Mg içermeyen ortamlarda ekilibre edilen dokulara göre artmıştır. Örneğin, İzoprenalinin 20

ng / 0,1 ml. uynulanan deneylerde kontraksiyonun inhibisyon oranı, Mg içermeyen ortamda % 20 iken, bu oran Mg içeren ortamlarda % 28,3'e çıkmıştır (Tablo-1). Bu artış istatistiki açıdan önemlidir ($p < 0,01$).

Mg iyonlarının varlığı ve yokluğunda Dibutiril siklik AMP'nin etkilerinde bir değişme olmamıştır. Mg iyonu içeren (0,30 gr / lt) ve Mg iyonu içermeyen (0 gr / lt) olan De jalons solusyonlarında ekilibre edilen test dokularındaki kontraksiyonların inhibisyon oranı aynıdır (Tablo 5 ve 6).

Ca iyonlarının varlığı (0,08 gr / lt) veya yokluğu (0 gr / lt) gerek izoprenalinin ve gerekse dibutiril siklik AMP'nin, yoğun potasyum ile kontrakte test dokularında oluşturduğu etkilere tesiri olmamıştır. Tablo 3 ve 4, 7 ve 8'de bu seriye ait deneylerin istatistiki analiz verileri incelendiğinde her iki ortamdaki etkilerin arasında bir fark olmadığı görülecektir. Diğer bir de-Ca iyonlarının Beta-adrenerjik aktivasyona tesiri olmamıştır.

Takagi ve ark. (35), kalsiyum ve magnezyum iyonlarının ilaç-reseptör ilişkisindeki tesirlerini incelemişler. İzoprenalin ve dibutiril siklik AMP'nin etkilerini hücre içi kalsiyum oranını azaltarak etkilerini oluşturduklarını ve magnezyum iyonlarının ilaç-reseptör ilişkisini arttırdıklarını ileri sürmüşlerdir.

Andersson ve Nillson (4), bağırsak düz kasında yaptıkları çalışmada; dibutiril siklik AMP'nin oluşturduğu inhibitör etkilerin hücre içi serbest Ca yoğunluğu azalmasına bağlı olabileceğini göstermişler.

Kaushik ve ark. (18), Beta-adrenarjik reseptör aktivasyonu sırasında sitoplazmik kalsiyum iyonu azalması olduğunu belirtmişlerdir. Kroeger ve ark. ise izoprenalinin hücreden kalsiyum iyonunun çıkmasına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kaushik ve ark. (17), İn vitro rat uterusunda yaptıkları çalışmada eksternal ortamın değişik kalsiyum iyonu şartlarında izoprenalinin etkilerini incelemiş. Rat uterusları yoğun potasyum solusyonu (47,5 mM) ile kontrakte edilmiş. Normal yoğunluklardaki kalsiyum bulunan ortamda ve kalsiyum olmayan ortamda, rat uterusunda yoğun potasyumun neden olduğu kontraksiyonlar, izoprenalin tarafından inhibe edilmiş. Ortamın Ca iyonu yoğunluğu arttıkça izoprenalinin inhibitör etkileri azalmış. Çok yoğun kalsiyum olan ortamlarda ise izoprenalinin inhibitör etkileri oluşmamıştır.

Andersson, (2,3), tavşan kolan kasında ve vaskular düz kasda beta-adrenarjik aktivasyonda; siklik AMP ve Ca iyonlarının ilişkilerini incelemiştir. Beta-adrenerjik aktivasyonda mikrozomal fraksiyonların kalsiyum iyonu bağladığını ve izoprenalin ve siklik AMP'nin bunu uyardığını belirtmişlerdir. Ayrıca beta-adrenerjik reseptör aracılığı ile oluşan gevşeme ve doku siklik AMP artışı arasında kalitatif bir ilişki vardır. Beta-adrenerjik reseptör blokese (Sotalol) bu olayları inhibe etmiş. Aynı çalışmalarda siklik AMP'nin katekolaminlerin işlevini taklit ettiği sonucuna varılmış.

Diğer taraftan Tomiyama ve ark. (37), Ca iyonlarının agonist-reseptör birleşmesinde etkili olmadığı, Mg iyonlarının ise etkili olduğunu göstermişlerdir. Mg iyonlarının tesiriyle agonistin etkisinin güçlendiğini belirtmişlerdir.

Keiji, ve Takuro, (21), izoprenalinin uterusdaki inhibitör etkilerinin, eksternal solüsyonda Mg iyonlarının artmasıyla güçlendiğini yaptıkları çalışmada ortaya koymuşlardır. Rat uteruslarını Locke solusyonunda 1-2 saat inkube ettikten sonra, Locke solusyonundaki potasyum yoğunluğunu artırarak rat uteruslarından hazırlanmış test dokularını kontrakte etmiş. Daha sonra bu kontrakte test dokularında izoprenalin ve dibutiril siklik AMP'nin etkilerini incelemişler. Gerek izoprenalin ve gerekse dibutiril siklik AMP Locke solusyonunda 0 mM Mg varlığında ve 0.6 mM Mg varlığında rat uterusundaki kontraksiyonları inhibe etmiş, ancak izoprenalinin inhibisyon oranı 0.6 mM Mg varlığında, 0 mM Mg'a oranla daha da artmıştır. Bu sonuçlara göre Keiji ve Takuro izoprenalinin etkilerinin Mg tarafından artırıldığını ileri sürmüşlerdir.

Reseptör-aganist ilişkisinin Mg iyonları tarafından güçlendirildiği Altural (1), Osa (29) ve Takuro (36) tarafından da yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir.

Moawad ve Daniel (26), Nakayama (28) ve Palaty (30) eksternal magnezyum iyonu değişikliklerinin, hücre içi Mg iyonu içeriğini pek fazla etkilemediğini atomik absorpsiyon spektrofotometre ve nükleer magnetik sepektroskopi ile göstermişlerdir.

Schild (32), Somylo (33), Takagi (34), Woo ve Somly (39), çeşitli sistemlerde eksternal Mg iyonlarının reseptör-agonist ilişkisini artırdığını rapor etmişlerdir.

Çalışmada Mg iyonu bulunan ortamlarda izoprenalin tarafından oluşturulan inhibitör etkilerin, Mg olmayan ortamlarda izoprenalinin

etkilerinden fazla olması, Mg iyonunun reseptör-agonist ilişkisini güçlendirmesine bağlanabilir. Diğer bir deyişle Mg iyonları izoprenalinin etkilerini bir nevi potansiyalize etmiştir. Keza aynı ortamlarda dibutiril siklik AMP'nin etkilerinin değişmemesi de eksternal Mg iyonları ile siklik AMP arasında bir etkileşim olmadığını göstermektedir. Bu belkide hücre içinde etkisini oluşturan Siklik AMP'nin Mg iyonlarından etkilenmemesindedir. Ca iyonlarının eksternal ortamlardaki farklılığı beta-adrenerjik aktivasyonu etkilememiştir. Araştırmamızın sonuçlarından anlaşılacağı gibi in vitro ortamda beta-adrenerjik aktivasyonda ilaç-reseptör etkileşiminin Ca iyonları ile ilgili olmadığı görülmektedir.

Çalışmada tüm deneylerde östrojen ve progesteron verilmiş tavşanlarda alınan uteruslardan hazırlanmış test dokuları kullanılmıştır. Östrojen verilmiş hayvanlardan elde edilen test dokularındaki ilaçlara alınan cevaplar, progesteron verilmiş hayvanlardan alınan test dokularındaki cevaplar arasında fark yoktur.

Sonuç olarak eksternal Mg iyonları tavşan uterusundan hazırlanmış test dokularında izoprenalin tarafından oluşturulan beta-adrenerjik aktivasyonu artırmıştır. Mg iyonları bu etkisini agonistin etkilerini potansiyalize ederek oluşturmuştur. Gerek Mg ve gerekse Mg olmalardaki inhibisyon oranları arasındaki fark (Tablo 1 ve 2, Grafik 1 ve 2) bunu açıkça ortaya koymaktadır. Diğer taraftan dibutiril siklik AMP'nin in vitro ortamdaki etkileri, gerek Mg ve gerekse Mg olmayan ortamlarda değişmemiştir. Buna göre Mg iyonlarının ilaç reseptör birleşmesinin olduğu hücre membranındaki agonist-reseptör birleşmesini etkileyerek Beta-adrenerjik aktivasyonu artırır.

Eksternal Ca iyonlarının varlığında ve yokluğunda, izopralin ve dibutiril siklik AMP uygulamaları sonucu yoğun potasyum ile kontrakte test dokularındaki etkileri değişmemiştir. Yani her iki ortamda da yoğun potasyumun neden olduğu kontraksiyonlar aynı oranda inhibe edilmiş. Diğer bir deyişle banyo solusyonunda eksternal Ca iyonları değişikliklerinin beta-adrenerjik aktivasyona etkisi olmamıştır.

Kaynaklar

1. **Altura, B.T. and Altura, B.M.** (1987). *Endotelium-dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions.* Br. J. Pharmac. 91: 449-451.
2. **Anderson, R.** (1972). *Role of cyclic AMP and Ca in the metabolic and relaxing effects of Catecholamines in intestinal smooth muscle.* Acta Physiol. Scand. 85: 312- 322.

3. Andersson, R. (1973). *Role of cyclic AMP and metabolic events in isometrically contracting vascular smooth muscle*. Acta Physiol. Scand. 87: 84-95.
4. Andersson, R. and Nilsson, K. (1972). *Cyclic AMP and calcium in intestinal smooth muscle*. Nature New Biol. 238: 119-120.
5. Bengt, L., Olle, I. and Borje, J. (1975). *Levels of cyclic AMP and electrical events during inhibition of contractile activity in vascular smooth muscle*. Acta Physiol. Scand. 94: 154-166.
6. Bolton, T.B. (1979). *Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle*. Physiol. Rev. 59: 606-718.
7. Booth, N. and McDonald, L.E. (1988). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th ed., Iowa State Univ. Press, Ames. pp. 91-116.
8. Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J. (1982). *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 4th ed., Bailliere Tindall, London, pp. 75-99.
9. Britt, J.N., Osnes, J.B. and Aye, I. (1975). *Role of cyclic Adenosine 3'5'-monophosphate in the isoprenaline induced relaxation of the oestrogen dominated rabbit uterus*. Br. J. Pharmac., 53: 403-407.
10. Burgen, A.S.V. and Spero, L. (1970). *The effects of calcium and magnesium on the response of intestinal smooth muscle to drugs*. Br. J. Pharmac., 40: 492-500.
11. Collins, G.A. and Sutter, M.C. (1975). *Quantitative aspects of cyclic AMP and relaxation in the rabbit anterior mesenteric-portal vein*. Can. J. Physiol. Pharmac. 53: 989-997.
12. Diamond, J. and Marshall, J.M. (1969). *A comparison of the effects of various smooth muscle relaxants on the electrical and mechanical activity of rat uterus*. J. Pharmac. exp. ther. 168: 13-20.
13. Docon, M.P., Anselmi, E. and Villar, A. (1987). *Effects of magnesium chloride on the contractile response of uterus to several agonists in Ca-free solution*. J. Pharm. Pharmac. 39: 444-448.
14. Edith, B. and Tadao, T. (1987). *Catecholamine action on smooth muscle*. Pharmac. Rev. 39: 49-96.
15. Goodman, L.S., and Gilman, A. (1980). *The pharmacological basis of Therapeutics*. 6th ed. Bailliere Tindal, London, pp. 138-176.
16. Inatomi, N., Takayanagi, I., Uchida, M. and Takagi, K. (1974). *Intracellular cyclic AMP level and intestinal smooth muscle relaxation*. Eur. J. Pharmac. 26: 73-76.
17. Kaushik, D.M., John, H.M. (1979). *Role of Ca in isoproterenol induced increases in cyclic AMP levels in rat uterus*. Am. J. Physiol. 237: 257-263.
18. Kaushik, D.M., John, J.M. and Jean, M.M. (1979). *Effect of isoproterenol on the isolated pregnant rat myometrium*. Eur. J. Pharmac. 60: 1-6.
19. Kaushik, D.M. and Cornelis, V.B. (1982). *Effects of beta adrenergic stimulation on calcium movements in rabbit aortic smooth muscle: relationship with cyclic AMP*. J. Physiol. 331: 429-441.
20. Kayaalp, O.S. (1986). *Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Üçüncü basım, Cilt 3, Sayfa: 2062-2110, Ulucan Matbaası, Ankara.
21. Keiji, M., Takuro, O. (1989). *Augmentation by external Mg ions of Beta-adrenoceptor mediated actions in the longitudinal muscle of rat uterus*. Br. J. Pharmac. 96: 707-717.

22. Khoji, A.M., David, P.W. and William, T.G. (1987). *Effects of potassium and norepinephrine on calcium influx in guinea pig vas deferens*. Eur. J. Pharmac. 140: 55-62.
23. Kitchen, I. (1984). *Textbook of in vitro practical Pharmacology*. 1. Pharmacology - Laboratory manuals, 1. Title, Blackwell scientific publications, London.
24. Kroeger, E.A. and Marshall, J.M. (1974). *Beta-adrenergic effects on rat myometrium: role of cyclic AMP*. J. Physiol. 226: 1298-1303.
25. Legros, B.M. and Meyer, P. (1973). *Effects of angiotensin, catecholamines and cyclic AMP on calcium storage in aortic microsomes*. Br. J. Pharmac. 47: 377-385.
26. Moawad, A.H. and Daniel, E.E. (1971). *Total contents and movements of magnesium in the rat uterus*. Am. J. Physiol. 220: 75-82.
27. Mohammad, A.K., David, P.W., William, T.G. (1987). *Effects of potassium and norepinephrine on calcium influx in guinea-pig vas deferens*. Eur. J. Pharmac. 140: 55-62.
28. Nakayama, S., Chihara, S., Tomita, T., Seo, Y. and Watarai, H. (1987). *Effects of Mg free solution on the taenia of guinea-pig caecum*. J. Physiol. Soc. Jpn. 49: 483-484.
29. Osa, T. and Kawarabayashi, T. (1977). *Effects of ions and drugs on the plateau potential in the circular of pregnant rat myometrium*. Jpn. J. Physiol. 27: 111-121.
30. Palaty, V. (1971). *Distribution of Magnesium in the arterial wall*. J. Physiol. 218, 353-368.
31. Scheid, C.R., Honeyman, T.W., Fay, F.S. (1979). *Mechanism of beta-adrenergic relaxation of smooth muscle*. Nature, London. 277: 32-36.
32. Schild, H.O. (1969). *The effect of metals on the S-S polypeptide receptor in depolarized rat uterus*. Br. J. Pharmac. 36: 329-349.
33. Solmyo, A.V., Woo, C., Somlyo, A.P. (1966). *Effect of magnesium on posterior pituitary hormone action on vascular smooth muscle*. Am. J. Physiol. 210: 705-714.
34. Takagi, K., Takayanagi, I. and Chung, S.L. (1972). *The effect of calcium and magnesium ions on drug-receptor interactions*. Eur. J. Pharmac. 19: 330-432.
35. Takagi, K., Takayanagi, I. and Tomiyama, A. (1971). *Actions of dibutyl cyclic adenosine monophosphate, papaverine and isoprenaline on intestinal smooth muscle*. Jpn. J. Pharmac. 21: 477-483.
36. Takura, O. and Toshiyasu, O. (1979). *Influence of magnesium on the beta-inhibition of Catecholamines in the uterine circular muscle of Estrogen-treated rats*. Jpn. J. Physiol. 29: 339-352.
37. Tomiyama, T., Takayanagi, I. and Takagi, K. (1973). *Relaxation of intestinal smooth muscle and calcium movements*. J. Pharm. Pharmac. 25: 65-68.
38. Triner, L., Overweg, N.S.A. and Nahas, G.G. (1970). *Cyclic 3'5'-AMP and uterine contractility*. Nature. 225: 282-283.
39. Woo, C. and Solmyo, A.P. (1967). *Interaction of magnesium with vasopressin in intestinal smooth muscle*. J. Pharmac. Exp. Ther. 155: 357-366.