

Alfa-Adrenozeptörler

Hülya SAĞMANLIGİL¹, Dikmen DÖKMECİ²

ÖZET

Son yıllarda α -adrenozeptörlerin moleküler yapısı ve işlevlerinin anlaşılmasında büyük ilerlemeler olmuştur. Biyokimyasal ve farmakolojik tekniklerden yararlanarak α -adrenozeptörlerin çok sayıda yeni subtipleri identifiye edilmiştir. Günümüzde α -adrenozeptörlerin en az 7 subtipi tanımlanmış ve moleküler yapı ve biyokimyasal işlevleri anlaşılmaya başlanmıştır. α -Adrenozeptörler guanin nukleotid régulatör proteinlerle (G protein) ilişkili reseptörlerin üst grubuna aittirler. G proteinler değişik adrenozeptör subtipleriyle kombine ederek hücre içi ikinci iletak sistem aracılığı ile son etkinin ortaya çıkışını sağlarlar. Farklı G proteinlerin tanımladığı α -adrenozeptör subtiplerinin mekanizmaları ve G proteinlerle olan etkileşimleri araştırılmaktadır. Ayrıca homeostazis ve hastalık durumlarında rol oynayan α -adrenozeptörlerin fizyolojik ve patolojik rolleri de açıklanmıştır.

Anahtar kelimeler: Alfa-Adrenozeptörler, reseptör subtipleri, fizyolojik fonksiyonu, terapötik uygunluk, ikinci haberci sistem.

SUMMARY

α -ADRENOCEPTORS

Major advances have been made in our understanding of the molecular structure and function of the α -adrenoceptors. Many new subtypes of the α -adrenoceptors have been identified recently through biochemical and pharmacological techniques and several of these receptors have been cloned and expressed in a variety of vector systems. Currently, at least seven subtypes of the α -adrenoceptor have been identified and the molecular structure and biochemical functions of these subtypes are beginning to be understood. The α -adrenoceptors belong to the super family of receptors that are coupled to guanine nucleotide regulatory proteins (G-proteins). A variety of G-proteins are involved in the coupling of the various α -adrenoceptor subtypes to intracellular second messenger systems, which ultimately produce the end-organ response. The mechanism by which the α -adrenoceptor subtypes recognize different G-proteins, as well as the molecular interactions between receptors and G-proteins, are the topics of current research. Furthermore, the physiological and pathophysiological role that α -adrenoceptors play in homeostasis and in a variety of disease states is also being elucidated.

Keywords: Alfa-Adrenoceptors, receptor subtypes, physiological function, therapeutic relevance, second messenger systems.

Adrenalin ve noradrenalin hedef dokulardaki fizyolojik etkilerini α -adrenozeptör diye adlandırılan membran reseptörlerine doğrudan bağlanarak oluştururlar. Ahlquist farmakolojik kriterlere dayanarak adrenozeptörleri α ve β olmak üzere iki ana gruba ayırmıştır (1). Daha sonra potent antagonistlerin bulunmasıyla α -adrenozeptörlerin iki farklı subtipi ortaya çıkarılmıştır. α ve β -adre-

noseptörlerin her ikisi de G proteinlerine bağlanarak hücre içi uyarıyı iletten geniş bir membran reseptör grubuna aittirler (2, 3). Ancak α ve β -adrenozeptör gruplarının yaralandığı sinyal mekanizmaları farklıdır. α -Adrenozeptörlerin izole edilmesi, purifikasyonu ve daha sonra da geliştirilen değişik α -adrenozeptörlerin tanımlanmasıyla, her iki α -adrenozeptörün de multipl subtiplerinin

¹ Yrd. Doç. Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, VAN

² Araş. Gör. Dr., Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

olduğunu ortaya koymuştur. Diğer G-protein kenetli reseptörlerde olduğu gibi, α_1 -adrenoseptörlerin primer yapısı 7 membran katmanlarıyla uyumludur. Fonksiyonel ve moleküler çalışmalar çok sayıda α_1 -adrenoseptör subtipi olduğunu ortaya koymuş olsa da, α_1 -adrenoseptörlerin fonksiyonel sınıflandırmasıyla, reseptör proteinleri arasında azda olsa korelasyonlar vardır.

α -Adrenoseptörlerin Sınıflandırılması

1-Anatomik Sınıflandırma

Sempatik sinir uyarımıyla meydana gelen noradrenalin salınımını α_1 -adrenoseptör antagonistlerinin artıldığı yakın zamanda gösterilmiştir. Adrenerjik reseptör antagonistlerinin noradrenalin salınımındaki bu etkisinin negatif feed back bir mekanizmayla preganglioner α_1 -adrenoseptör blokajıyla olduğu kabul edilmektedir (4, 5, 6). Diğer birçok çalışma klonidin gibi tam bir agonist ve fenoksibenzamin gibi tam bir antagonist'in sırasıyla pre-ve postganglioner α_1 -adrenoseptörleri selektif bir şekilde etkilediğini göstermiştir (7, 8, 9). Langer, efektif organ yanıtını düzenleyen postganglioner α_1 -adrenoseptörleri α_1 , ve nörotransmitter salınımını düzenleyen preganglioner α_1 -adrenoseptörleri de α_2 olarak adlandırmıştır.

2-Fonksiyonel Sınıflandırma

Preganglioner α_2 ve postganglioner α_1 -adrenoseptörlerin anatomik sınıflandırılmasının doğru olduğu genellikle kabul edilmektedir. Ancak, kurbağa derisinde melanin granül dağılımını sağlayan α -MSH inhibisyonu (10) ve hamster izole epididimal adiposidlerinde glikoliz ve lipoliz oluşturan isoprenalin inhibisyonu (11) deneyleri α_1 -adrenoseptörlerin sınıflandırılmasında yalnızca *anatomik lokalizasyon*'un yeterli olmadığını ortaya koymuştur. Berthelsen ve Pettinger (1977) reseptör lokalizasyonuna dayanmayan, daha çok reseptör subtiplerinin özelliklerine göre α_1 -adrenoseptörlerin fonksiyonel klasifikasyonunu başlatmışlardır. Böylece α_2 -adrenoseptörlerin inhibitör yanıtını aracılık ettiği, buna karşın α_1 -adrenoseptörlerin uyarıcı yapıdaki yanının oluşmasını sağladığını anlaşılmıştır. Ancak, inhibitör α_2 -ve uyarıcı α_1 -adrenoseptörlerle dayanan bir fonksiyonel sınıflandırmanın tüm örnekleri kapsamadığı gösterilmiştir. Drew ve Whiting tarafından, sıçan ve kedilerde noradrenalinin vazokonstriktör yanının sadece selektif α_1 -adrenoseptör antagonisti prazosin tarafından değil, selektif α_2 -adrenoseptör antagonisti yohimbin tarafından da inhibe edildiği gösterilmiştir (12). Böylece postganglioner uyarıcı

bir yanıtta α_1 -adrenoseptörlerin olduğu kadar α_2 -adrenoseptörlerinde aracılık ettiği ortaya konmuştur. Bu nedenle ne anatomi lokalizasyon ne de fonksiyonel aktiviteye göre α_1 -adrenoseptörlerin sınıflandırılmasının güvenilir olmadığı anlaşılmıştır.

3-Farmakolojik Sınıflandırma

Agonist ve antagonistlerin göreceli potansilerine göre α_1 -adrenoseptörlerin farmakolojik sınıflandırılması son yıllarda yapılmıştır. α -Adrenoseptörlerden metoksamin, sirazolin ya da senilefrin tarafından aktive olanlar ve prazosin, WB-4101 ya da korinantin tarafından kompetitif bir şekilde bloke edilenler α_1 -adrenoseptörler olarak adlandırılmışlardır. Bunun tersine α -metilnoradrenalin, UK-14, 304, B-HT 920 ya da B-HT 933'ten birinin yanıt kompetitif olarak yohimbin, ravolisin ya da idazoksan'ın düşük dozlarıyla bloke edilenler α_2 -adrenoseptörlerin aracılık etkileri diye sınıflandırılmışlardır.

α -ADRENOSEPTÖRLERİN ARACILIK ETTİĞİ FONKSİYONLAR

SANTRAL α -ADRENOSEPTÖRLER

SSS'inde α -Adrenoseptörlerin Lokalizasyonu

Noradrenalin içeren sinirlerin hücre gövdeleri başlıca pons, medulla oblongata ve nukleus tractus solitarius olmak üzere beyin kökünde yerleşmişlerdir. Lateral tegmental sistemeeki çekirdekler hipotalamus, beyin kökü, spinal kordon ve basal ganglionu innervate ederken; lokus seruleus, neokortex, hipokampus, talamus, cerebellum, bulbus olfaktorius, tuberkulum olfaktorius, septum ve spinal kordu innervate eder. Noradrenalin içeren sinirler büyük ölçüde dallanır ve tek bir sinir, beyinin geniş bir alanını innervate edebilir. Santral sinir sistemi noradrenalin içeren sinirlere ilaveten ve bu sinirlerden farklı olarak adrenaline içeren nöronlara da sahiptir. Noradrenalin, adrenaline dönüştüren enzim olan feniletanolamin-N-metil-transferazı içeren hücreler, medulla oblongata ve pons'un daha aşağı kısımlarında bulunur. Yukarı doğru çıkan iletisi yolları gri merkezi ve çeşitli hipotalamik nukleusları innervate eder.

Sıçan beyinde α_1 ve α_2 -adrenoseptörlerin dağılımı α_2 -adrenoseptörün yerleşiminin α_1 -adrenoseptörlerden farklı olduğunu gösteren ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Böylece neokortekste α_1 -adrenoseptörler lamina I, Va ve Vc de yoğunlukça en yüksek noktadadır. Buna karşın

α_2 -adrenozeptörler lamina I ve lamina IV'de yerlesmiştir. Benzer şekilde talamusta, α_1 -adrenozeptörler sensorik nükleüslerde yerleşmiştir. Buna karşın α_2 -adrenozeptörler periventrikül, dorsal medial, ve intralaminal talamik nükleusta yüksek bir yoğunlukta bulunurlar. Lateral septum, sitria terminalisin nükleusu, tuberkulum olfaktorius, insular korteks, medial preoptik hipotalamus, paraventriküler ve periventriküler hipotalamus, amigdaloïd nükleuslar ve özellikle merkezi ve basal lateral -basal medial kompleks gibi limbik ve infralimbik yapılar α_2 -adrenozeptörlerce zengindir. İlaveten hipokampus'un CA₁ bölgesi septal-temporal gradientte artan yoğunlukla yüksek bir α_2 -adrenozeptör yoğunluğuna sahiptir. Buna karşın α_1 -adrenozeptörler medial septum, lateral hipotalamus ve basal medial amigdala'da yüksek yoğunlukta bulunur. α_1 -Adrenozeptörler hipotalamusun paraventriküler ve periventriküler nükleuslarında ve sitria terminalisin nükleuslarında α_2 -adrenozeptörlerden daha düşük düzeylerde bulunurlar.

Noradrenalin ve adrenalin içeren nöronların anatomisinin α_1 ve α_2 -adrenozeptörlerin göreceli dağılımı ile bir karşılaşılması yapıldığında α_1 -adrenozeptörlerin esas olarak SSS'nin sensorik ve motor bölgelerinde yerlesiği ve α_2 -adrenozeptörlerin ise hem inen hem de çıkan, adrenalin ve noradrenalin içeren nöronlara innervé edilen beyin kökü, viserozeptif ve viseromotor bölgelere ve ön beyin limbik ve infralimbik yapılarına yerlesiği genel olarak kabul edilmektedir. Böylece α_2 -adrenozeptörler otonomik visserosensorik ve effektif informasyonu entegre eden bir fonksiyonal sistem gibi çalıştığı gözükmemektedir. Ancak, SSS'nin farklı alanları içindeki α -adrenozeptörlerin populasyonunun çoğunun fonksiyonlarıyla ilişkili hala bilinmeyen birçok şey vardır.

SANTRAL α -ADRENOSEPTÖRLERİN FONKSİYONLARI

Kan Basıncının Kontrolü

Ventro-lateral medulladaki santral α_2 -adrenozeptörlerin uyarılması perifere doğru olan sempatik iletişimde bir azalmaya neden olur ve bu da arteriyal kan basıncında bradikardi eşliğinde bir azalmaya kendini gösterir. Kantitatif yapı aktivite çalışmaları, klonidin analoglarının α_2 -adrenozeptörleri üzerine olan agonistik gücü ve kan basıncı azalması arasında iyi bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. SSS içindeki etki bölgесine giriş yapabilmesi için gerekli olan kan-beyin bariyerine penetrasyonun ayarlanmasıında yağda çözünürlüğün

önemini göstermek için "lipophilicity" terimi ortaya atılmıştır (13, 14, 15, 16, 17).

Normotansif veya hypertansif hayvanda α_2 -adrenozeptör agonistinin intravenöz uygulanmasına karşı tipik yanıt periferal arteriyal postsinaptik α_1 ve α_2 -adrenozeptörlerin uyarılması sonucu ani basınç değişikliğidir (16, 17). Bu basınç yanıtı nisbeten kısa ömürlüdür. Uzun süreli depressör antihipertansif yanıt santral α_2 -adrenozeptör stimulasyonun bir sonucudur. Kalp atım sayısı, uygulamayı takiben hemen azalır ve ilaç etkinliği süresince azalmaya devam eder. Eğer α_2 -adrenozeptör agonisti SSS içeresine doğrudan vertebral arterler yoluyla uygulanırsa, ilk baştaki basınç yanıtı gözlenemez (13, 16, 17).

α_2 -Adrenozeptör agonistlerinin periferik presinaptik etkisi bu bileşiklerin antihipertansif etkisine büyük bir katkı yapıyor gibi gözükmemesine rağmen, klonidinin periferik nöroinhibitör etkisi, in vivo sensorik fibrillerin elektriksel stimulasyonuna kardiovasküler yanıt olarak kedilerde gösterilmiştir (18). Bu periferik etkinin, kan basıncının baroreseptör aracılı homeostatik kontrolden çıktıığı durumlarda klonidinin antihipertansif etkisine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Deserebre sığanlarda α_2 -adrenozeptörlerin oluşturduğu bradikardinin, kalpteki sempatik sinirlerde bulunan presinaptik α_2 adrenozeptörler üzerine olan periferik sempatik bir etkiden ileri geldiği belirtilmektedir (19, 20).

α_2 -Adrenozeptör agonistlerinin antihipertansif etkisi muhtemelen, beyin kökündeki postsinaptik α_2 -adrenozeptörlerin stimulasyonundan ileri gelmektedir (21, 22). α_2 -Adrenozeptör stimulasyonunun sempatik akımı azaltma yeteneğinin reserpin uygulanmasıyla zayıflamadığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Bu sonuç santral α_2 -adrenozeptörlerin katekolaminerik nöron üzerinde presinaptik olarak yerleşmediğini göstermektedir. Santral α_2 -adrenozeptör agonistlerinin başlıca etki bölgesi olarak çoğulukla nükleus tractus solitarius kabul edilmesine rağmen (23), daha sonra klonidin mikroinjeksiyonlarıyla yapılan çalışmalar, ventrolateral medulladaki lateral retikular nükleusun başlıca etki bölgesi olduğunu göstermiştir (24). Bu nükleusa α_2 -adrenozeptör agonistlerinin lokal uygulanmasını takiben etkili olduğu medullanın ventral yüzeyinde gösterilmiştir (25).

Sempatik iletişimdeki bir azalmaya birlikte, santral α_2 -adrenozeptör stimulasyonu parasempatik iletimi artırabilmektedir. Bu genellikle anjiotensin II gibi baskılayıcı bir ajanın intravenöz injeksiyonuyla oluşan refleks bradikardinin bir sonucu olarak gösterilmiştir (26). Bu etki SSS içine

α_2 -adrenoseptör agonistinin penetre olmasına gereksinim duyar, fakat kesin etki bölgesi henüz tesbit edilememiştir. Bununla beraber dorsal vagal nükleusta α_2 -adrenoseptörler identifiye edildiğinden, α_2 -adrenoseptör agonistleri vagal iletimi bu bölgede artırmak için direkt bir etki meydana getirmesi de olasıdır (27).

Santral etkili α_2 -adrenoseptör agonistleriyle yapılan antihipertansif tedavideki önemli problemlerden birisi de, tedavi aniden sonlandığında meydana gelen rebound hipertansiyon ya da "yoksunluk" fenomenidir (28). Bu fenomende, kan basıncının zaman zaman tedavinin başlangıç öncesinde gözlenenden daha yüksek düzeylere yükselmeleri ve taşikardi meydana gelmektedir (29, 30). Hayvanlardaki çalışmalar da, kronik klonidin tedavisinin ani sonlanması izleyen bir hiperadrenerjik durumun varlığını doğrulamıştır. Aynı zamanda yohimbin gibi α_2 -adrenoceptör antagonistlerinin uygulanması bu yoksunluk fenomenini sabitleştirebilmektedir (31).

α_2 -Adrenoseptör agonistleriyle yapılan tedavinin birden kesilmesini takiben gözlenen yoksunluk fenomeni, opioid kesilmesi belirtileriyle benzerlikler taşıır ve bunun lokus seruleus sinirlerinin aşırı aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32). Bu durum, kronik antihipertansif tedavi süresince anılan sinirlerin uyarılabilmesinin kronik baskılanması izleyen bir rebound fenomeni olarak ortaya çıkmaktadır. α_2 -Adrenoseptörler ve opioid reseptörleri arasındaki benzerlikler ve olası reseptör etkileşimleri noktasından bakıldığından, sıçanlarda klonidin infüzyonunun kesilmesinden sonra gözlenen kardiovasküler rebound etkilerin bazısının, naloksana duyarlı bir mekanizma yoluyla morfin tarafından baskılanması sürpriz değildir (31).

Duygunun kontrolü

Duygusal durumdaki değişiklikler iki büyük kategoriye ayrılır; depresyon ve aşırı depresyon. Bu bozuklıklar algı, yargılama ve iki şahıs arasındaki ilişkiyi değiştirmede yeterli öneme sahip olan ruh halinin karışıklıklarıyla karakterizedir. Limbik sistemin bir parçası olan ve lokus seruleus tarafından innervé edilen hipokampusun duygusal yarının düzenlenmesinde önemli olduğuna inanılır. Böylece, hipokampusun stimulasyonu hiperekstabiliteye neden olur ve noradrenalinin lokal injeksiyonu sıçanların aktivitesini artırdığı gibi, davranış testlerinde sıçanları uyarmaktadır (33).

Duygusal bozukluk durumlarındaki monoamin hipotezi olan depresyon, katekolaminlerin özellikle noradrenalinin fonksiyonel bir yetersizliğiyle meydana gelmektedir. Oysa mani durumu, beyin

önemli sinapslarında katekolaminlerin fazlalığıyla meydana gelir (34). Duygusal bozuklıkların etyolojisinde, katekolaminlerin özellikle noradrenalin ve α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun rol oynama olasılığı yüksektir. Lokus seruleus aktivitesinin α_2 -adrenoseptör aktivasyonuyla inhibe edilmesi, davranış bozukluğuna yol açar, noradrenerjik akımın hipokampusa akışını azaltır (35). Hipokampustaki lokus seruleus akson uçlarından noradrenalinin salınması presinaptik α_2 -adrenoseptörler tarafından düzenlenir. Bu α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonu noradrenalin salınımını azaltır ve inhibe edilmesi ise noradrenalin salınmasını artırır. Böylece duygusal bozukluklardaki katekolamin hipotezine göre α_2 -adrenoseptör antagonistleri lokus seruleus aktivitesini artırmakta ve hipokampustaki akson uçlarından noradrenalin salınımını yükseltmekte ve sonuçta depresyonun ortadan kaldırılması sağlanmaktadır. Bu hipotez, depresyon tedavisinde α_2 -adrenoseptör antagonistlerinin kullanımı için bir dayanak noktasıdır.

Sedasyon

Klonidinle tedavi sırasında yaygın bir yan etki olarak sedasyon gözlenmektedir (36). Klonidin ve diğer α_2 -adrenoseptör agonistlerinin sedatif etkileri bir çok hayvan çeşidine gösterilmiştir (37, 38). Motor aktivitedeki ve anestezi potentindeki azalmalara ilaveten klonidin ve diğer α_2 -adrenoseptör agonistleri uykuya da neden olabilmektedirler (39).

Selektif agonistler ve antagonistlerin her ikiside kullanılarak yapılan farmakolojik çalışmalar, α_2 -adrenoseptör agonist kaynaklı sedasyonun α_2 -adrenoseptör aracılı bir mekanizmayla olduğunu ortaya koymuştur (15, 37). Periferik etkili α_2 -adrenoseptör agonistleri sedasyon ya da uykuya oluşturmada etkisizdirler. Bu etkinin oluşabilmesi için bunların, SSS içerisinde penetrasyonu gereklidir. α_2 -Adrenoseptörlerin sedasyon oluşturduğu iki olası bölge vardır. Birincisi, lokus seruleus uyarımının α_2 -adrenoseptör aracılı inhibisyonuyla thalamus ve serebral korteksteki akson uçlarından salınan noradrenalin miktarını azaltır. Böylece kortekse ulaşan duyusal bilgi azalarak, korteksin duyusal bilgiye karşı daha az duyarlı olması sağlanır. Diğer, presinaptik α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonuyla thalamus ve korteksteki akson uçlarından salınan noradrenalin miktarının azalması sonucu, lokus seruleus aktivitesindeki azalmaya benzer bir etki oluşur. Bu son etkinin α_2 -adrenoseptör aracılı sedasyonda önemli bir mekanizma olduğu belirtilmektedir. Bu

değerlendirmenin başlıca delili, klonidin ve diğer α_2 -adrenoseptör agonistlerinin, rezerpinle santral katekolamin deplesyonunu yada 6-hidroksidopamin uygulamasıyla, santral noradrenerjik sinir uçlarında yıkımdan sonra sedasyon yerine davranışsal stimulasyon oluşturduğunu gözlenmesidir (40).

Analjezi

Klonidin sığanlarda analjezi oluşturur (41, 42). Kan-beyin bariyerini geçemeyen ST-91 gibi diğer α_2 -adrenoseptör agonistleride santral olarak uygulanırsa analjezi oluştururlar (42). Bu etkiye endojen opioid peptidler aracılık etmez, çünkü yohimbin ile bloke edildiği halde naloksonla bloke edilemez. Bu etkinin presinaptik α_2 -adrenoseptör mekanizmasıyla meydana gelme olasılığı fazladır (43). α_2 -Adrenoseptörlerin stresle oluşturulan fizyolojik analjezide de rol oynadığı belirtilmektedir (44).

Opioid Yoksunluğu'nun Baskılanması

α -Adrenoseptör agonistleri lokus seruleus'un uyarılmasını inhibe eder (45, 46). Piperoksan'ın bu yanıtını bloke etmesi bunun α_2 -adrenoseptör aracılı olduğunu göstermektedir (47, 48). α_2 -Adrenoseptörleri ve opioid reseptörleri SSS boyunca nükleuslarda, benzer inhibitör yanıtına aracılık ederler. Opioid bağımlı sığanlarda naloksan lokus seruleus'un uyarılabilmesini güçlendirir. Akut morfin uygulaması uyarılabilmeyi baskılamada yetersiz kalır, buna karşın klonidin, lokus seruleustaki uyarılabilmeyi inhibe edebilmektedir (47). Lokus seruleus uyarılabilmesinin α_2 -adrenoseptör aracılı inhibisyonuna, bu nükleusta yerleşik noradrenerjik hücre gövdeleri üzerinde sinaps yapan rekurrent aksonların aracılık ettiği düşünülmektedir (48). Son çalışmalar, bu hücreler üzerindeki opioid ve α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun adenil-siklaz aracılı bir potasyum kanal hiperpolarizasyonu sonucu olduğunu göstermiştir (49, 50).

Lokus seruleusta α_2 -adrenoseptörler ve opioid reseptörler oldukça benzer etkiler oluşturmasına karşın, klonidin gibi α_2 -adrenoseptör agonistlerinin opioid yoksunluk sendromu tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Hayvan deneyleri bu hipotezi desteklemektedir (51). Klonidinin sığanlarda opioid yoksunluk sendromu belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (52). Klonidin, opioid yoksunluk sendromu tedavisinde metadona karşı alternatif olmuştur (53). Klonidinin lokus serulosus üzerine etki ederek opioid kesilme semptomlarını inhibe ettiği bildirilmiştir. Primatlardaki çalışmalar klonidinin zit etki oluşturan piperoksanla bu nükleusun elektriksel uyarı sonucu oluşan davranışsal etkileri bloke ettiğini göstermiştir (54). Sığan ve primatlarda kortikal noradrenalin

metabolit seviyelerinin ölçülmesiyle yapılan biyokimyasal çalışmalarla, opioid yoksunluğu süresince 3-metoksi-4-hidroksifeniletilen glikol'de yükselmeler olduğu görülmüştür. Bu biyokimyasal etkiler klonidinle bloke edilebilmektedir (55). Hem hayvanlar hem de insanlardan elde edilen bu bulgular göstermektedir ki santral noradrenerjik sistemler opioid yoksunluğu süresince hiperaktif olmaktadır ve bu yükselen aktivite klonidinle baskılanabilmektedir.

PERİFERİK α -ADRENOSEPTÖRLER

Nörotransmitter Salınımının İnhibisyonu

Sinir uçları yada varikoziteler üzerinde yada yakınında yerleşen α_2 -adrenoseptörler aracılığı ile nörotransmitter salınımının inhibisyonu. α_2 -Adrenoseptörlerin varlığını ortaya koymuştur. α_2 -Adrenoseptörler diğer çeşitli santral nörotransmitterlerin salınımına olduğu kadar, sempatik sinirlerden noradrenalin salınımını ve parasympatik sinirlerden asetilkolin salınımının inhibisyonuna da aracılık etmektedirler (56,57).

Presinaptik α_2 -adrenoseptör, nörotransmitter salınımını düzenleyen lokal feedback sisteme bir anahtar eleman olarak görev yapar. Klonidin gibi α_2 -adrenoseptör agonist aktivitete sahip sentetik moleküller tarafından sinir uçlarından nörotransmitter salınımına engel olmaktadır. (58) Tersine olarak idazoksan, yohimbin, rovolsin ve SK&F 86466 gibi α_2 -adrenoseptör antagonistleri ise noradrenalin salınımını potansiyelize ederler (58). Bu potansiyalizasyon presinaptik α_2 -adrenoseptörlerin normal olarak aktif bir tonus altında olduğunu gösterir. Presinaptik α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonu yada blokajının sonuçları izole dokularda olduğu kadar, hayvanlarda ve insanlarda invivo gösterilebilir.

Presinaptik α_2 -adrenoseptör aracılı etkilerin gücü nöronal aktivitete bağlıdır. Sinaptik aralıkta noradrenalin miktarı ne kadar artarsa, presinaptik α_2 -adrenoseptör salınan noradrenalin tarafından o kadar fazla uyarılır. Böylece sempatik nörotransmisyonu inhibe etmek için, presinaptik α_2 -adrenoseptör aracılı otoinhibisyon sistemi maksimum olarak aktive edilmiş olacağından dışarıdan uygulanan α_2 -adrenoseptör agonistinin etkinliği azalacaktır. Tersine olarak α_2 -adrenoseptör antagonistlerinin oluşturduğu nörotransmitter salınımının gücü artacaktır (59, 60).

Genel olarak presinaptik α_2 -adrenoseptörler için yalnızca α_2 -alтиpinin olduğu kabul edilir. Bununla beraber son çalışmalar bu hipotez üzerine

bazı şüpheler ortaya koymuştur. Omuriliği kesilerek öldürülümsüz sığanlarda kardiyak sempatik nörotransmisyona α_1 -adrenoseptör agonistlerinin etkileri üzerine yapılan çalışmalar (61, 62, 63), α_1 -adrenoseptörlerin sempatik sinir varikoziteleri üzerinde α_2 -adrenoseptörlerle birlikte bulunabileceğini ve α_2 -adrenoseptörlerle benzer şekilde noradrenalin salınınının inhibisyonuna aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte son zamanlarda α_1 -adrenoseptör agonistlerinin beyni tıhrip edilmiş sığanlarda bir postsinaptik mekanizma yoluyla kardiyak sempatik nörotransmisyonu inhibe edebilme kabiliyetinde olduğu gösterilmiştir (64). Ayrıca, α_1 -adrenoseptör agonistlerinin in vitro olarak sığan atriumundan sinir stimülasyonu yoluyla noradrenalin salınınını inhibe ettiği ve bu etkinin α_1 -adrenoseptör antagonistleri tarafından antagonize edildiği gösterilmiştir (65). Diğer taraftan, α_1 -adrenoseptör antagonistlerinin sinir stimülasyonuyla uyandırılmış (^3H) noradrenalin salınımı potansiyelize ettiği ve, presinaptik α_1 -adrenoseptörlerin endojen noradrenalin tarafından sempatik sinir aktivitesi süresince aktive edilebileceği ortaya konulmuştur. Sonuç olarak birçok araştırcı sempatik ve parasympatik sinir uçlarındaki presinaptik α -adrenoseptörleri karşılaştırmışlar ve α -adrenoseptörlerin her ikisinin de α_2 -altilipinin olduğu sonucuna varmışlardır (56, 66).

DAMAR DÜZ KASLARI

Sistemik Arteriyel Dolaşım

Damar yataklarında arteriyel vazokonstriksiyona postsinaptik vasküler α_1 ve α_2 -adrenoseptörlerin aracılık edilebileceği büyük ölçüde kabul edilmektedir (67). Bu reseptörlerin fizyolojik fonksiyonu ve/veya dağılımı bilinmektedir. Yamaguchi ve Kopin bir seri selektif α_1 -, selektif α_2 ve nonselektif α -adrenoseptör antagonistlerinin bir çesitini kullanarak dışarıdan uygulanan katekolaminlere basınç yanıtlarının α_2 -adrenoseptör blokörleri tarafından selektif olarak antagonize edildiğini göstermişlerdir (68). Tersine sempatik sinir sitimülasyonuyla oluşturulan basınç cevabı α_1 -adrenoseptör blokerleri tarafından selektif olarak ai agonize edilmiştir. Bu araştırcılar nöroeffektör birleşme bölgesinde uzakta lokalize olan reseptörlerin α_2 -subtipi iken, nöroefektör kavşakta lokalize olan postsinaptik vasküler α -adrenoseptörlerin α_1 -subtipi olduğunu varsayımlıdır. Selektif α_1 ve α_2 -adrenoseptör antagonistleri tarafından noradrenalin ve fenilefrinin farklı inhibe edildiği, perfüze kedi dalağında ortaya konulmuştur

(69). Sinir uyarımı ve fenilefrine verilen yanıtlar, yalnızca parsiyel olarak inhibe edilen noradrenaline verilen yanıtla selektif α_1 -adrenoseptör antagonisti olan prazosin tarafından ortadan kaldırılmıştır. Fenilefrinin α_1 -adrenoseptör selektivitesi ve noradrenalinin nonselektif aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Nöronal gerialım inhibitörleri kullanılarak yapılan daha ileri çalışmalarla, Langer ve Shepperson postsinaptik α_1 -adrenoseptörlerinin nöronal gerialım pompasının civarında yerleştiğini ve postsinaptik vasküler α_2 -adrenoseptörlerin bu bölgeden daha ilerde yer aldıklarını ortaya koymuştur (69, 70). Postsinaptik α_1 -adrenoseptörlerin vasküler tonus devamlılığının sürdürülmesinde fizyolojik rolü vardır. Nörovasküler birleşme bölgesi yakınında yerleşik olduğu kabul edilen bu reseptörler, sempatik sinirlerden salınan noradrenalinle ilişkilidir. Ekstrajanksiyonal α_2 -adrenoseptörlerin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ekstrajanksiyonal α_2 -adrenoseptörler adrenerjik sinir uçlarından uzak alana yerleşiklerinden ve etkin bir nöronal alım pompasının noradrenalin sinaptik düzeylerini yeterince düşük tutarak nörotransmitterin ekstrajanksiyonal bölgelere difüzyonunu önlediğinden, ekstrajunksiyonal α_2 -adrenoseptörler normalde nöronlardan açığa çıkan noradrenalinle etkileşime girmemektedirler (70). Ekstrajanksiyonal α_2 -adrenoseptörlerin dolaşım hormonu gibi davranış kandaki adrenaline yanıt verebileceği belirtilmiştir (69, 70). Normalde dolaşındaki katekolaminler bir fizyolojik etki oluşturmak için gerekli olan düzeylerden oldukça düşük bulunmalarına karşın, stres durumlarında bu düzeylerin postsinaptik vasküler α_2 -adrenoseptörleri aktive etmek için gerekli düzeylere yükselibileceği gösterilmiştir (71). Diğer taraftan periferik vasküler dirence arteriel ekstrajanksiyonal α_2 -adrenoseptörlerle yapılan katının hipertensif hastalarda, normotensif hastalardan daha büyük olabileceği gösterilmiştir (72, 73). Postsinaptik α_2 -adrenoseptörlerin hipertansiyon ve dolaşım katekolamin seviyelerinin yüksek olduğu varsayılan konjestif kalp yetersizliği gibi patofizyolojik durumlarda önemli bir rol oynayabileceği ortaya konulmuştur (74).

Sistemik Venöz Dolaşım

Köpek safen veninde venöz dolaşının, vazokonstriksiyona aracılık eden postsinaptik α_1 ve α_2 -adrenoseptörlerin birlikte bulunduğu, arteriyel dolaşımı benzemektedir (75, 76, 77). Bununla birlikte arteriel dolaşının tersine, köpek safen veninde postsinaptik vasküler α_2 -adrenoseptörler,

muhtemelen ekstrajanksiyonel yerleşime hakim durumda olan ve daha az derecede innerve olan postsinaptik vasküler α_1 -adrenoseptörler ile innerve olmaktadır (77). Kedilerde *in vivo* hepatik venöz dolaşımında, noradrenaline kan hacmi yanıtlarında, sempatik sinir stimulasyonuna hepatik venöz yanıtta aracılık ettiği gibi postsinaptik vasküler α_2 -adrenoseptörler aracılık ederler (78). Bu sonuçlar hepatik venöz dolaşımında α_2 'nin α_1 -adrenoseptörler üzerine olan hakimiyetinin ve ayrıca eğer tek değilse, vasküler α_2 -adrenoseptörlerin sinaptik yerleşimli olduğunun göstergesidir (78).

Genel olarak postsinaptik α_2 -adrenoseptörlerin venöz fonksiyon düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalar, femoral dolaşım gibi bazı vasküler yataklarda, α_2 -adrenoseptör aktivasyonu sonucu görülen bir yanıt ile hem α_1 ve hem de α_2 -adrenoseptör agonistlerinin her ikisinin de eksojen uygulanmasının venöz kapasitansta bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (79, 80). Ayrıca tiramin ile sempatik sinirlerden noradrenalin salınımı α_1 ve α_2 -adrenoseptörlerin her ikisinin aktivasyonıyla, total venöz kapasitansı azaltır (81). Böylece sistemik venöz kapasitansı sempatik kontrolünde her iki α -adrenoseptör alt tipinin önemi görülmektedir.

Kalp

Diger sempatik innervasyonlu dokulardaki gibi, kalp de presinaptik α_2 -adrenoseptörler sahiptir ve bunlar aktive olduğunda noradrenalin salınımının inhibisyonuna aracılık ederler (82). Örneğin presinaptik α_2 -adrenoseptörlerin aracılık ettiği otioinhibitör prosesin kaybolması sonucunda nörotransmitter salınımının artmasıyla, α_2 -adrenoseptör antagonistleri *in vivo* olarak pozitif inotropik ve kronotropik cevaplar üretebilirler (83, 84). Elektriksel olarak uyarılan kalplerde selektif α_2 -adrenoseptör agonistleri noradrenalin salınımının inhibisyonıyla birlikte kalp atım hızını da azaltırlar.

Kalpteki hakim postsinaptik adrenoseptör inotropik ve kronotropik yanıtına aracılık eden α_1 -adrenoseptördür (85). Bununla beraber myokardiumda postsinaptik α_1 -adrenoseptörlerin varlığı yıllar önce öne sürülmüştür. Daha sonraki çalışmalarında, insanlar dahil bir çok memeli türlerinde fonksiyonal myokardial α -adrenoseptörlerin varlığı doğrulanmıştır (86, 87). Kalpte α_1 -adrenoseptör aktivasyonuya oluşan etkilerin aksine postsinaptik myokardial α_1 -adrenoseptörlerin aktivasyonu kalp atım oranında bir değişiklik oluşturmaz yada çok az selektif inotropik yanıt oluşturur (85, 88). Kalpte α_1 -ve α_2 -adrenoseptör

aracılı etkiler arasındaki diğer farklılıklar, uzamış kontraksiyonlara yol açan, relaksasyon zamanında ve pik şiddeti zamanında kısalmanın eksikliği kadar, α -adrenoseptör aracılı yanıtların daha uzun süreli ve daha yavaş başlamasıdır (86, 89). Ayrıca α_1 -adrenoseptör aracılı inotropik yanıtlar myokardial kontraksiyonun bütün dönemlerinde meydana gelirken α -adrenoseptörler aracılı etkiler kalp atımının nispeten düşük oranlarında en belirgin durumdadır (85, 88).

Kardiak α -adrenoseptörün subtipi tartışma konusu olmuştur. Radioligand bağlanması (90, 91) ve fonksiyonal yaklaşımları içeren çoğu çalışmalar (92) myokardiumda postsinaptik α -adrenoseptörün α_1 -subtipi olduğunu göstermektedir (90, 91). Bununla birlikte kardiak α_1 -adrenoseptör ve diğer organlarda bulunan postsinaptik α_1 -adrenoseptörler arasında bazı farklılıklar gözlemlenmiştir. Ek olarak α -blokerlerle uzun süreli tedavi edilmiş hastalardan elde edilen atrial şeritlerde noradrenalin α_1 -adrenoseptör aracılı bir pozitif inotropik yanıt oluşturmamasına rağmen noradrenalinin insan atrial preparasyonlarında α_1 -adrenoseptörü stimule etmediği bildirilmiştir (93).

Halen kardiak α_1 -adrenoseptörlerin fizyolojik rolü bilinmemektedir. Normal şartlar altında kalpte β_1 -adrenoseptör aracılı yanıtlar α_1 -adrenoseptör aracılı yanıtlar üzerine hakim durumdadır. Bununla beraber belirli şartlar altında α_1 -adrenoseptör stimulasyonunun aracılık ettiği pozitif inotropik etki belirgin olarak artar. Yukarıda belirtildiği gibi α_1 -adrenoseptör aracılı yanıt kalp atımının düşük frekanslarında daha belirgindir. Benzer olarak α_1 -adrenoseptör agonistlerine yanıt hipotiroidizmle artırılır (94, 95). Yine α adrenoseptör antagonisti olan propranolol ile sığanların kronik tedavisinin myokardial α_1 -adrenoseptör yoğunlığında bir artış oluşturduğu gösterilmiştir (96). Ayrıca α -blokörleriyle tedavi edilmiş hastalardan alınan atrial şeritlerde adrenalin ve noradrenalinin α_1 -adrenoseptör aracılı pozitif inotropik yanıt olduğu görülmüştür (93). Böylece α_1 -adrenoseptör fonksiyonunun uyuştuğu şartlar altında katekolaminlere myokardial cevap verebilmeyi sürdürmek için myokardial α_1 -adrenoseptörlerin bir rezerv mekanizma olarak hizmet edebilmeleri olasıdır.

Kedilerde myokardial iskemi, kardiak α_1 -adrenoseptör sayısında artış oluşturur (92). Bu durum, iskemik myokardiumda oluşan artmış α -adrenoseptörün yanıt verme duyarlılığına uygundur (97). Myokardial iskemi sırasında α_1 -adrenoseptörlerin bu hızlı up-regülasyonuna temel teşkil eden mekanizma bilinmemesine

rağmen, endojen uzun zincirli açılıkarnitinlerin sarkoleminadaki birikiminin bu proseseki kritik bir komponent olduğu öne sürülmüştür (98). Kobayda meydana gelen kronik kalp yetmezliği de myokardial α_1 -adrenoseptörlerde bir artışla sonuçlanır (99). İlginç bir şekilde, kalitsal kardiomyopatili Syrian hamsterlerinde değişmeyen bir α -adrenoseptör yanıt verme yeteneğinin varlığında myokardial α_1 -adrenoseptörlerin artmış bir yanıt verme yeteneği olduğu da gözlenmiştir (100). Bunun myokardial α_1 -adrenoseptörlerin yanıt verme yeteneğindeki bir artıstan meydana gelen, myokardial α_1 -adrenoseptörlerin sayılarındaki bir artıstan kaynaklandığı öne sürülmüştür.

Myokardial α_1 -adrenoseptörler ventriküler aritmilerin induksiyonunda da önemli bir rol oynayabilirler. α -Adrenoseptör antagonistlerinin hayvanlarda katekolamin kaynaklı ventriküler aritmileri inhibe edebildiği uzun yillardan beri bilinmektedir (88). Daha sonraları α -adrenoseptör antagonistlerinin ektopik vurumların frekansını ve kedilerde myokardial iskemi takiben reperfüzyon esnasında meydana gelen fibrilasyon frekansını azalttığı gösterilmiştir (97). Bir benzer etki köpeklerde bu aritmileri önlemede α_2 -adrenoseptör antagonistleri etki göstermezken, nonselektif ve α_1 -adrenoseptör selektif antagonistlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca eksojen agonistlerle α_1 -adrenoseptör stimulasyonu normal perfüze myokardium üzerine hafif aritmojenik etkiye sahiptir, ya da iskemi veya reperfüzyon esnasında aritmiye neden olabilir (101). Böyle bir etki myokardial iskemi esnasında α_1 adrenoseptör sayılarındaki oluşan artıla ilişkili olabilir. Bunun elektrofizyolojik temeli henüz bilinmemektedir ve prazosin'in antiaritmik etkilerinin α_1 -adrenoseptör blokajından bağımsız olarak meydana geldiği gösterilmiştir (102). Bununla beraber fentolamin ve prazosin'in her ikisi de iskemi sonucu reperfüzyonda kedi kalplerindeki myokardial kalsiyum içeriğindeki artışı bloke ederler (103). Kalsiyum durumundaki bu değişiklikler reperfüzyonla oluşturulan aritmilerde meydana gelebilir, çünkü izole myokardda intrasellüler kalsiyum yükselmesi kontraktürler (104), geçici depolarizasyonlar (105) ve sonra da kontraksiyonlara (106) neden olmaktadır.

Myokardial α_1 -adrenoseptör stimulasyonunun aracılık ettiği elektrofizyolojik etkiler normal iskemik şartlar altında farklılık gösterebilir. Normal tavşan ventriküler myokardında, α_1 -adrenoseptör aktivasyonu, repolarizasyonda bir gecikmeye yol açan plato fazının uzamasının bir sonucu olarak aksiyon potansiyelinin süresini geciktirir (107).

Bu etkiler, ayrı ayrı olan iskemi ve reperfüzyon nedenli ventriküler taşikardi ve fibrilasyonda bir azalış ve artışla ilişkilidir (108). α_1 , Adrenoseptör antagonistlerinin etkileri, iskemi ve reperfüzyon süresince endojen noradrenalin salınımı ile oluşturulmuş α_1 adrenoseptör aktivasyonunun blokajından kaynaklandığı görülmektedir. Ayrıca, reperfüzyonla oluşturulan ventriküler fibrilasyonun yüksek insidensi aksiyon potansiyeli süresinde geçici bir azalma ile ilişkilidir (108).

Gastrointestinal Sistem

α_2 -Adrenoseptörler gastrointestinal kanalın değişik bölgelerinde mide-barsak motilite ve salgıların düzenlenmesi gibi çeşitli yanılara aracılık ederler. Dolaylı bir mekanizmayla gastrik motilitenin adrenerjik düzenlenmesi Jansson ve Martinson tarafından açıklanmıştır (109). Araştırmalar kedi midesinde sempatik uyarının, vagal uyarıyla oluşturulan gastrik düz kas kasılmalarını inhibe ettiğini, bunu karşın in situ olarak dışardan uygulanan asetilkolin'in oluşturduğu kasımlanın inhibe etmediğini göstermişlerdir. Son yıllarda, köpek ve sıçan izole fundusunun nörojenik kasılmışının α -adrenoseprör aracılı inhibisyonunun, midenin postganglioner parasempatik nöronlarına lokalize olmuş α_2 -adrenoseptörler yoluyla asetilkolin saliverilmesinde bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (110, 111). α_2 -Adrenoseptörler asetilkolinin presinaptik inhibisyonu yoluyla, piloris'i bağlı sıçanlarda paryetal hücrelerden vagus aracılı gastrik asit salgılanmasının inhibisyonuna da yol açmaktadır. Kolinergic postganglioner nöronların presinaptik uçlarında bulunanlara ilaveten, periferik gastrik inhibitör α_2 -adrenoseptörler intramural parasempatik ganglionda lokalize olabilirler (112). Diğer taraftan SSS'ne lokalize olan α_2 -adrenoseptörlerin pilorisi bağlı sıçanlarda gastrik asit salgılanmasının durdurulmasından kısmen sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (113). Bu şekilde motilite ve salgılamaya neden olan vagal uyarılar periferik ve SSS'inde bulunan bazı lokalizasyonlar α_2 -adrenoseptörlerin etkisiyle önlenebildiği de ortaya konmuştur.

α_2 -Adrenoseptörlerin reserpin ve stresin oluşturduğu gastrik ülser etiyolojisinde de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (114). Kronik stres ya da reserpin tedavisi sonucu noradrenalinin nöronal düzeyinde bir azalmaya bağlı olarak adrenerjik nöronal iletinin giderek azaldığı ve parasempatik nöronlar üzerine lokalize olmuş α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak gastrik asit salgısının

durmasına aracılık eden α_2 -adrenoseptörler azalmakta ya da ortadan kalkmaktadır. α -Adrenoseptör aktivasyonu sıçan gastrik mukozasında asit salgılanması yapan alanları inhibe edebilmekte ve 18 saat pilor ligatürü, aspirin, indometasin, reserpin, stres ya da siteamin tarafından uyarılan asit salgılanması yapılan koyunda bir antisekretuar ve antiülser etki oluşturabilmektedir (115, 116).

α_2 -Adrenoseptörlerin ince ve kalın barsaklarda motilite ve su-elektrolit transportu üzerine de etkileri vardır. Böylece midede sempatik sinir uyarısı α -adrenoseptör bir mekanizma tarafından ileumda parasempatik sinir uyarımına kontraktif yanıtın durdurmasını sağlar. Bu α -adrenoseptör α_2 -alt tipi olarak adlandırıldı (117). İnce barsak kasılması oluşturan kolinergic sinir uyarısının inhibisyonunda aracılık eden α -adrenoseptör asetilkolin serbestlenmesinde bir azalmaya eşlik eder. Bu α_2 -adrenoseptörlerin presinaptik bir lokalizasyonu olduğunu göstermektedir. İzole fare kolonunda, presinaptik α_2 -adrenoseptörlerin varlığı, adrenerjik ve kolinergic olmayan inhibitör nöronlar üzerinde bulunan presinaptik α_2 -adrenoseptörlerin varlığını ve bunların adrenerjik ve kolinergic olmayan bazı nörotransmiterlerin salınmasını kontrol altında tuttuklarını gösterilmiştir (118).

Tavşan ileum mukozasında α -adrenoseptör uyarımı belirgin bir Na^+ ve Cl^- absorbsiyonu artışına yol açmaktadır. Buna karşın HCO_3^- salgılanması bozulmakta ve membrandan geçişi azalmaktadır (119). Bu etkilerin α_2 -alt tipiyle ilgili olduğu gösterilmiştir (120). α_2 -adrenoseptörler aynı zamanda izole sıçan jejunumunda dibutiril cAMP ve kolera toksini tarafından oluşturulan barsak salgısının inhibisyonundan neden olurlar (121, 122).

Pankreas

Memeli türlerinin pankreası işlevsel olarak sempatik sinir sistemi tarafından innervé edilmektedir (123). Splanknik sinirler ya da ventromedial hipotalamusun uyarımıyla bu sempatik innervasyonun aktive olması adrenalın infüzyonu yapıldığındakine benzer bir insulin salgılanması azamasına neden olmaktadır (124). Pankreastan insulinin salgılanmasının bu adrenerjik inhibisyonu fentolamin, dihidroergokriptin ve birazda propranolol tarafından bloke edildiğinden bu etkinin β -hücrelerde α -adrenoseptörler aracılığı ile meydana geldiğini ortaya koymaktadır (123). In vivo α_2 -adrenoseptörler yoluyla insulin salgılanmasının adrenerjik düzenlenmesinin fizyolojik önemi selektif α_2 -adrenoseptör

antagonistleriyle elde edilen yanıtların incelenmesiyle ortaya konulmuştur. Nakalate ve arkadaşıları, fentolamin, dihidroergokriptin ve yohimbinin farelerde plazma insulin düzeyini önemli ölçüde arturdıklarını buna karşın fenoksibenzamin ya da prazosin'in etkisiz olduğunu göstermişlerdir (125). Bu sonuçlar in vivo insulin salgılanmasının pankreatik α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonunun oluşturduğu tonik inhibisyonun etkisi altında olduğunu göstermektedir. Langerhans adacıklarındaki α_2 -adrenoseptörlerin bu tonik aktivasyondaki sinirsel ve hormonal rolleri tam olarak aydınlatılmış değildir.

Ürogenital Sistem

İdrar kesesi hipogastrik sinir tarafından innervé edilir, başlangıç kontraksiyonun içeriği bifazik bir yanıt olan stimulasyonu, bir gevşeme izler (126). İnsanlarda ve deney hayvanlarında idrar kesesinin uyarılma cevabına α -adrenoseptörler aracılık eder (126, 127, 128). Tavşan idrar keselerinin çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalar α -adrenoseptörlerin üç noktalarda daha az, alt kısımlarda ise daha çok olduğu bildirilmiştir (129, 130). Yeni çalışmalarda ürogenital sistemin bu bölgelerinin α -adrenoseptörlerin doğal alanı olduğu bildirilmektedir. α_1 -Adrenoseptörlerin tavşan ve insanlarda ürogenital kesenin alt noktalarındaki kontraktif yanıta aracılık ettiği buna karşın α_2 -adrenoseptörlerin daha az ya da hiç aracılık etmediği yapılan fonksiyonel çalışmalarla gösterilmiştir (131, 132).

İdrar kesesi gibi üretra da, sempatik sinir sistemi tarafından innervé edilir ve α_2 -adrenoseptörler sempatik sinir sitimulasyonunun kontraktif bir yanıtına aracılık eder (133, 134). α -Adrenoseptör aracılığının kontraktif yanımı üretra düz kas tonusu ve intraüretral basıncın sağlanması yoluyla korunduguına inanılmaktadır (134, 135). Radyoligand bağlanması çalışmaları tavşan üretrasında hem α_1 , hem de α_2 -adrenoseptörlerin varlığını ve α -adrenoseptörlerin yoğunluğunu dışilerde erkeklerden 6 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (136). α -Adrenoseptörlerin yoğunluğu ve fonksiyonel önemi uretranın proksimalinden distal bögesine doğru arttığı radyoligand bağlama ve fonksiyonel çalışmalarla ortaya konulmuştur (137).

Sıçanların ventral prostatalarında yapılan in vitro çalışmalarla, bu bezin kas dokularının α -adrenoseptörlerce zengin olduğu gösterilmiştir (138). Son yıllarda; prostata'da bulunan α -adrenoseptörlerin alt tipleri seçici agonist ve

antagonistler kullanılarak incelenmiştir. Selektif α_2 -adrenoseptör antagonisti prazosin insan prostatundaki noradrenalinin kontraktıl yanıtını bloke eder.

Köpeklerde α_2 -adrenoseptörlerin prostatin kontraktıl cevabında gerçekten önemli bir rol oynadığı, *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir (139). Uterusun fonksiyonel adrenoseptörleri içeriği yillardır bilinmektedir (140). Hem ekojen katekolaminler, hem de sempatik sinir stimulasyonu ile oluşan aktivasyon uterus kontraksiyonuna yol açar (141). Radyoligand bağlanma çalışmaları ile tavşan uterusunda hem α_1 , hem de α_2 -adrenoseptörlerin varlığı gösterilmiştir (142). Daha sonraki çalışmalar tavşan uterusunda α_2 -adrenoseptörün α_1 -adrenoseptör üzerinde bir çoğunluğa sahip olmasına rağmen ekojen noradrenalinin kontraktıl yanıtının yalnız α_1 -alt tipi aracılığı ile oluştuğu bildirilmiştir (143).

Estrojen tedavisi sonucunda tüm α -adrenoseptörlerin sayılarındaki artış (144, 145) α_2 -adrenoseptörlerin yoğunluğundaki selektif bir artışla ilgilidir (143). α -Adrenoseptörlerin sayısında benzer bir artış, insan myometriumundaki östrojen seviyesindeki artış ile ilgili olduğu bildirilmiştir (146). Uterus α_2 -adrenoseptör sayısının bu düzenlenmesine rağmen henüz bu dokulardaki reseptörler için fonksiyonel rolü açıklanmamıştır. Muhtemelen α_2 -adrenoseptörler uterus fonksiyonu için önemli metabolizma hücrelerinin bazı safhalarını düzenler. α_2 -Adrenoseptör sayısındaki değişikliğe neden olan steroid menstrual siklus ve gebelik süresince uterusun metabolik aktivitesindeki değişikliklere aracılık eder. Bununla birlikte uterusun metabolik fonksiyonu üzerine

α_2 -adrenoseptör aktivitesinin sonuçları henüz araştırılmamıştır.

ENDOTELYUM

Son zamanlarda vasküler endotelyal hücrelerin, EDRF (endotel bağımlı gevşetici faktör)'ün salınımı ile asetilkolin, bradikinin ve P maddesi gibi bilinen vazodilatatorlere yanıt vermede arteriyel düz kasların gevşemesini düzenlediği gösterilmiştir (147). Endotelyal hücrelerdeki α_2 -adrenoseptörlerin aktivasyonu EDRF'nin salınımı ile meydana gelir. Postsinaptik vasküler α -adrenoseptörlerin aktivasyonuyla meydana getirilen vazokonstriksiyonu antagonize etmeye yönelik bir etkidir. Daha çok vasküler preparatlarda EDRF'nin salgılanmasına aracılık eden α_2 -adrenoseptörlerle sahip olan endotelyal hücrelerle kaplanmış arterler tesbit için yeterlidir. Cocks ve Angus, köpek ve domuza ait sirkumfleks koroner arterlerde endotelyumun kaldırılmasının noradrenalin aracılığı ile meydana getirilen kontraktıl cevabı artırdığı ve α_2 -adrenoseptörlerin bloke edilmesinden sonra noradrenalinin bozulmamış endotelyumun varlığında sadece prekontraktıl arterlerin seçici reaksiyonunu sağlayan yohimbin ve idazoksan aracılığı ile meydana getirdiğini açıkladılar (148). İlave çalışmalar göstermiştir ki α_2 -adrenoseptörler köpek ve domuzların karotid, mezenterik ve femoral arterlerinden EDRF'nin salgılanmasına aracılık eder, bununla birlikte bu cevapların derecesinde anatomiği yapıya ve türe ait farklılıklar vardır. Bununla birlikte endotelial α_2 -adrenoseptörlerin koroner kapillerlerde EDRF'nin salgılanmasına aracılık ettiği de ileri sürülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahlquist, R.P. A study of the adrenergic receptors. *Am. J. Physiol.* 153: 586-600, 1948.
- Dohlman, H.G., Caron,M.G. and Lefkowitz, R.J. A family of receptors coupled to quanine nucleotide regulatory proteins, *Biochemistry* 26: 2657-2664, 1987.
- Strader, C.D., Sigal, I.S. and Dixon, R.A.F. Structural basis of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J.* 3: 1825-1832, 1989.
- Starke, K. Alpha- Sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 274: 18-45, 1972.
- Starke, K. Influence of extracellular noradrenaline on the stimulation, evoked secretion of noradrenaline from sympathetic nerves: evidence for an alpha-receptor mediated feed-back inhibition of noradrenaline release. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 275: 11-23, 1972.
- Langer, S.Z., Adler, E., Enero, M.A. and Stefano, F.J.E. The role of the alpha- receptor in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.* 9: 335, 1971.
- Starke, K., Montel, H., Gayk, W. and Merker,R. Comparasion of the effects of clonidine on pre and postsynaptic adrenoceptors in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 285: 133-150, 1974.
- Starke, K., Endo,T. and Taube,H.D. Relative pre- and postsynaptic potencies of alpha-adrenoceptor agonists in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 291: 55-78, 1975.
- Dubocovich, M.L. and Langer, S.z. Negative feedback regulation of noradrenaline release by nerve

- stimulation in the perfused cat's spleen: differences in potency of phenoxybenzamine in blocking pre- and postsynaptic adrenergic receptors. *J. Physiol.* 237: 505-519, 1974.
10. Berthelsen, S. And Pettinger, W.A. A functional basis for the classification of α -adrenoceptors. *Life Sci.* 21: 595-606, 1977.
 11. Schimmel, R.J. Roles of alpha- and beta-adrenoceptors in the control of glucose oxidation in hamster epididymal adipocytes. *Biochim. Biophys. Acta* 428: 379-387, 1976.
 12. Drew, G.M. and Whiting, S. B. Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha-adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Br. J. Pharmac.* 67: 207-215, 1979.
 13. Timmermans, P.B.M.W.M., Hoeske, W., Stahle, H. and Van Zwieten, P.A. Structure-activity relationships in clonidine-like imidazolidines and related compounds. *Prog. Pharmac.* 3: 1-104, 1980.
 14. Timmermans, P.B.M.W.M., De Jonge, A., Van Meel, J.C.A., Slothorst-Grisdijk, F.P., Lam, E. and Van Zwieten, P.A. Characterization of alpha-adrenoceptor populations. Quantitative relationships between cardiovascular effects initiated at central and peripheral alpha-adrenoceptors. *J. Med. Chem.* 24: 502-507, 1981.
 15. Timmermans, P.B.M.W.M., Schoop, A.M.C., Kwa, H. Y. and Van Zwieten, P.A. Characterization of alpha-adrenoceptors participating in the central hypotensive and sedative effects of clonidine using yohimbine, rauwolscine and corynanthine. *Eur. J. Pharmac.* 70: 7-15, 1981.
 16. Ruffolo, R.R., Jr., Yaden, E. L. and Waddell, J.E. and Ward, J.S. Receptor interactions of imidazolines XI. alpha-adrenergic and antihypertensive effects of clonidine and its methylene-bridged analog, St 1913. *Pharmacology* 25: 187-201, 1982.
 17. Ruffolo, R.R., Jr., Yaden, E. L. and Ward, J.S. Receptor interactions of imidazolines. Influence of ionization constant on the diffusion of clonidine and a series of structurally related imidazolines into and out of central nervous system. *Eur. J. Pharmac.* 81: 367-375, 1982.
 18. Walland, A. Inhibition of a somato-sympathetic reflex via peripheral presynaptic α -adrenoceptors. *Eur. J. Pharmac.* 47: 211-221, 1978.
 19. Drew, G.M. Effects of alpha-adrenoceptors agonist and antagonists on pre- and postsynaptically located alpha-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmac.* 36: 313-320, 1976.
 20. Misu, Y. and Kubo, T. Central and peripheral cardiovascular responses of rats to guanabenz and clodine. *Jpn. J. Pharmac.* 32: 925-928, 1982.
 21. Haeusler, G. Clonidine-induced inhibition of sympathetic nerve activity; no indication for a central presynaptic or an indirect sympathomimetic mode of action. *Naunyn-Schmiederbergs Arch. Pharmac.* 286: 97-111, 1974.
 22. Kobinger, W. and Pichler, L. Centrally induced reduction in sympathetic tone, a postsynaptic alpha-adrenoceptor stimulating action of imidazolidines. *Eur. J. Pharmac.* 40: 311-320, 1976.
 23. Schmitt, H. and Schmitt, H. Localization of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride. *Eur. J. Pharmac.* 6: 8-12, 1969.
 24. Gillis, R.A., Gatti, P.J. and Quest, J. A. Mechanism of the antihypertensive effect of alpha-2-agonists. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 7 (Suppl. 8): S38-S44, 1985.
 25. Bousquet, P., Feldman, J., Tibirica, E., Bricca, G., Molines, A., Dontenwill, M. and Belcourt, A. New concepts on the central regulation of blood pressure. *Am. J. Med.* 87 (Suppl. 3C): 10S-13S, 1989.
 26. Kobinger, W. Central alpha-adrenergic systems as targets for antihypertensive drugs. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmac.* 81: 39-100, 1978.
 27. Dashwood, M.R., Gilbey, M.P. and Syper, K.M. The localization of adrenoceptors and opiate receptors in regions of the cat nervous system involved in cardiovascular control. *Neuroscience* 15: 537-551, 1985.
 28. Reid, J.L., Dargie, D.S., Wing, L.M., Hamilton, C.A. and Dollery, C.T. Clodine withdrawal in hypertension. *Lancet* 1171-1174, 1977.
 29. Hansson, L. Clinical aspects of blood pressure crisis due to withdrawal of centrally acting antihypertensive drugs. *Br. J. Clin. Pharmac.* 15: 485S-489S, 1983.
 30. Weber, M.A. Discontinuation syndrome following cessation of treatment with clonidine and other antihypertensive agents. *J. Cardiovas. Pharmac.* 2(Suppl 1): S73-S89, 1980.
 31. Thoolen, M.J.M.C., Timmermans, P.B.M.W.M. and Van Zwieten, P.A. Cardiovascular effects of withdrawal of some centrally acting antihypertensive drugs in the rat. *Br. J. Clin. Pharmac.* 15: 491S-505S, 1983.
 32. Enberg, G., Elam, M. and Svensson, T.H. Clonidine withdrawal: activation of brain noradrenergic neurons with specifically reduced alpha₂-receptor sensitivity. *Life Sci.* 30: 235-243, 1982.
 33. Kostowski, W., Plaznik, A. and Danysz, M.A. The role of locus ceruleus-limbic noradrenergic transmission in the action of antidepressant drugs. *Psychopharmac. Bull.* 22: 512-522, 1986.
 34. Malenka, R. C., Hamblin, M.W. and Barchas, J.D. (1989) Biochemistry hypothesis of affective disorders and anxiety. In: Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects, 4th edn, pp. 877-891., Siegel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W. and Molinoff, P.B. (eds) Raven Press, New York.
 35. Simson, P. E., Cierpial, M.A., Heyneman, L.E. and Weiss, J.M. Pertussis toxin blocks the effects of alpha₂-agonists and antagonists on locus coeruleus activity in vivo. *Neurosci. Lett.* 89: 361-366, 1988.
 36. Bock, K., Heimsoth, V., Merguet, P. and Schoenermark, J. Klinische und klinische-experimentelle Untersuchungen mit einer neuen blutdrucksenkenden Substanz: Dichlorphenylamino-imidazolin. *Deutsch. med. Wschr.* 91: 1761-1770, 1966.

37. Drew, G. M., Gower, A.J. and Marriott, A.S. Alpha₂-adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat. *Br. J. Pharmac.* 67: 133-141, 1979.
38. Delbarre, B. and Schmitt, H. A further attempt to characterize sedative receptors activated by clonidine in chickens and mice. *Eur. J. Pharmac.* 22: 235-359, 1973.
39. Holman, R.B., Shillito, E. and Vogt, M. Sleep produced by clodine (2-(2,6-dichlorophenylamino)2-imidazoline hydrochloride). *Br. J. Pharmac.* 43: 685-695, 1971.
40. Zebrowska-Lupina, I., Przegalinski,E., Słonięc,M. and Kleinrok,Z. Clonidine induced locomotor hyperactivity in rats. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 297:227-231, 1977
41. Paalzow, G. and Paalzow, L. Clodine antinociceptive activity: effects of drugs influencing central monoaminergic and cholinergic mechanism in the rat. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 292: 119-126, 1976.
42. Yasuoka,S. and Yaksh, T.L. Effects of nociceptive threshold and blood pressure of intrathecally administered morphine and α -adrenergic agonists. *Neuropharmacology* 22:309-315, 1983.
43. Zemlan, F.P., Corrigan,S.A. and Pfaff, D.W. Noradrenergic and serotonergic mediation of spinal analgesia mechanisms. *Eur. J. Pharmac.* 61:227-231, 1980.
44. Chance, W.T. Clonidine analgesia: tolerance and cross-tolerance to autoanalgesia. *Life Sci.* 33: 2241-2246, 1983.
45. Graham,A. W. and Aghajanian, G.K. Effects of amphetamine on single-cell activity in a catecholamine nucleus,The locus ceruleus. *Nature* 234: 100-102, 1971.
46. Cedarbaum, J.M. and Aghajanian, G.K. Catecholamine receptors on locus ceruleus neurons: pharmacological characterization. *Eur. J. Pharmac.* 44: 375-385, 1977.
47. Aghajanian, G.K. Tolerance of locus ceruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 276: 186-188, 1978.
48. Aghajanian, G.K. Central noradrenergic neurons: a locus for the functional interplay between α_2 -adrenoceptors and opiate receptors. *J. Clin. Psychiat.* 43: 20-24, 1982.
49. Aghajanian, G.K. and Van Der Maelen, C.P. α_2 -Adrenoceptor-mediated hyperpolarization of locus ceruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science* 215: 394-396, 1982.
50. Aghajanian, G.K. The neurobiology of opiate withdrawal: receptors, second messengers and ion channels. *Psychiat. Lett.* 111: 57-60, 1985.
51. Meyer, D.R. and Sparber, S.B. Clodine antagonizes body weight loss and other symptoms used to measure withdrawal in morphine pellets rats given naloxone. *Pharmacologist* 18: 236, 1976.
52. Gold,M. S., Redmond,D. E and Kleber, H.D. Clonidine in opiate withdrawal. *Lancet* i: 929-930, 1978.
53. Hughes, P. L. and Morse, R. M. Use of clodine in a mixed- drug detoxification regimen possibility of masking of clinical signs of sedative withdrawal. *Mayo Clin. Proc.* 60: 47-49, 1985.
54. Redmond, D. E. and Huang, Y.H. The primate locus caeruleus and effects of clodine on opiate withdrawal. *J. Clin. Psychiat.* 43: 25-29, 1982
55. Roth, R.H., Elsworth, J.D. and Redmond, D.E. Clodine suppression of noradrenergic hyperactivity during morphine withdrawal by clodine: biochemical studies in rodents and primates. *J. Clin. Psychiat.* 43: 42-46, 1982.
56. Starke,K. alpha-adrenoceptor subclassification. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmac.* 88:199-236, 1981.
57. Langer, S.Z., Duval, N. and Massingham, R. Pharmacological and therapeutic significance of alfa-adrenoceptor subtypes. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 6(Suppl,4): S547- S558, 1985.
58. Illes,P. and Nörenberg, W. Elektrophysiological evidence for an alpha₂- adrenergic inhibitory control of transmitter release in the rabbit mesenteric artery. *Eur. J. Pharmac.* 143: 151-161, 1987.
59. Auch-Schweik, W., Starke, K. and Steppeler, A. Experimental conditions required for the enhancement by α -adrenoceptorantagonists of noradrenaline release in the rabbit ear artery. *Br. J. Pharmac.* 78: 543-551., 1983
60. Story,D.F., McCulloch, M.W., Rand, M.J. and Stanford- Starr,C.A. Conditions required for the inhibitory feed-back loop in noradrenergic transmission. *Nature* 293: 62-65, 1981.
61. Kobinger, W.and Pichler, L. Presynaptic activity of the imidazoline derivative St 587, a highly selective alpha₁- adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharmac.* 82: 203-206, 1982.
62. Docherty, J.R. An investigation of presynaptic alfa-adrenoceptor subtypes in the pithed rat heart. *Br. J. Pharmac.* 78: 655-657, 1983.
63. Docherty, J.R. An examination of presynaptic alfa-adrenoceptors subtypes in the rat vas deferens. *Br. J. Pharmac.* 80: 510P, 1983.
64. De Jonge, A., Van Den Berg,G.,Qian,J. Q., Wilfert, B., Thoolen, M.J.M.C. and Timmermans, P. B. M. W. M. Inhibitory effect of alfa₁-adrenoceptor stimulation on cardiac sympathetic neurotransmission in pithed normotensive rats. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 236: 500-504, 1986.
65. Story, D.F., Stanford-Starr, C.A. and Rand, M.J. Evidence for the involvement of alpha₁-adrenoceptors in negative feedback regulation of noradrenergic transmitter release in rat atria. *Clin. Sci.* 68(Suppl.10): 111s-115s, 1985.
66. Drew,G.M. Pharmacological characterization of the presynaptic alfa- adrenoceptors regulating cholinergic activity in the quinea pig ileum. *Br. J. Pharmac.* 4: 293-300, 1978.
67. Russolo, R.R.,Jr. Spare alpha-adrenoceptors in the peripheral circulation: excitation contraction coupling. *Fedn Proc.* 45: 2341-2346, 1986.

68. Yamaguchi,I. and Kopin, I.J. Differential inhibition of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors mediated pressor responses in pithed rat. *J. Pharmac. exp. Ther.* 214:275-281, 1980.
69. Langer, S.Z and Shepperson, N.B. Postjunctional alpha1-adrenoceptors preferential innervation of alpha1- adrenoceptors and the role of neuronal uptake. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 4 (Suppl. 1) :S8-S13, 1982.
70. Langer, S.Z. and Shepperson, N.B. Recent developments in vascular smooth muscle pharmacology: the post-synaptic alpha2-adrenoceptor. *Trends Pharmac. Sci.* 3: 440-444, 1982.
71. Cutler,W.E.,Bier,D.M.,Shah,S.D. and Cryer,P.E. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J. Clin.Invest.* 66: 94-101, 1980.
72. Bolli, P., Erne, P., Ji, B.H., Block, L.H., Kiowski, W. and Bühler, F.R. Adrenaline induces vasoconstriction through post-junctional α_2 -adrenoceptors and this response is enhanced in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2 (Suppl. 3): 115-118., 1984
73. Jie, K., Van Brummelen, P., Vermey, P., Timmermans, P.B.M.W.M. and van Zwieten, P.A. Alpha 1-and alpha2- adrenoceptor- mediated vasoconstriction in the forearm of normotensive and hypertensive subjects. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 8: 190-196, 1986.
74. Levin, T.B., Francis, G.S., Goldsmith, S.R., Simon, A.B. and Cohn, J.N. Activity of the sympathetic nervous system and renin angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 49: 1659-1666, 1981.
75. Constantine,J.W.,Lebel,W. and Archer,R. Functional postsynaptic alfa2- but not alfa1-adrenoceptors in dog saphenous vein exposed to phenoxybenzamine. *Eur.J.Pharmac.* 85: 325-329, 1982.
76. De Mey,J. and Vanhoutte, P.M. Uneven distribution of postjunctional alpha-1 and alpha-2 like adrenoceptors in canine arteriel and venous smooth muscle. *Circulation Res.* 48: 875-884, 1981.
77. Flavahan,N.A. and Vanhoutte, P. M. Alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor response coupling in canine saphenous and femoral veins. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 238: 131-138, 1986.
78. Segstro, R. and Greenway, C. Alpha adrenoceptor subtype mediating sympathetic mobilization of blood from the hepatic venous system in anesthetized cats. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 236: 224-229, 1986.
79. Bentley,G.A. and Widdop, R.E. Postjunctional α_2 -adrenoceptors mediate venoconstriction in the hindquarters circulation of anesthetized cats. *Br J Pharmac.* 92: 212-218., 1987
80. Pang, C.C.Y. and Tabrizchi, R. The effects of noradrenaline, B-HT 920, methoxamine, anijotensinII and vasopressin on mean circulatory filling pressure in conscious rats. *Br. J. Pharmac.* 89:389-394, 1986.
81. Elsner, D., Stewart, D.J., Sommer, O., Holtz, J. and Bassenge, E. Postsynaptic alpha1-and alpha2-adrenergic receptors in adrenergic control of capacitance vessel tone in vivo. *Hypertension* 8: 1003-1014, 1986.
82. Doxey,j.C and Roach, A.G. Presynaptic alfa-adrenoceptors; in vitro methods and preparations utilized in the evalution of agonists and antagonists. *J. Auton. Pharmac.* 1:73-79, 1980.
83. Starke, K., Montel, H. and Schumann,H.J. Influence of cocaine and phenoxybenzamine on noradrenaline uptake and release. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 270: 210-214, 1971.
84. Starke, K., Montel, H. and Wagner,J. Effect of phentolamineon noradrenaline uptake and release. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 271: 181-192, 1971.
85. Broadley, K.J. Cardiac adrenoceptors. *J. Auton. Pharmac.* 2: 119-145, 1982.
86. Schumann, H.J., Wagner, J., Knorr, A., Reidemeister, J.C., Sadony, V. and Schramm, G. Demonstration in human atrial preparations of alpha-adrenoceptors mediating positive inotropic effects. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 302: 33-336, 1978.
87. Bruckner, R., Meyer, W., Mugge, A., Schmitz, W. and Scholz, H. α - Adrenoceptor-mediated positive inotropic effect of phenylephrine in isolated human ventricular myocardium. *Eur. J. Pharmac.* 99: 345-347, 1984.
88. Bensey, B.G. Function of myocardial α - adrenoceptors. *Life Sci.* 31: 101-112, 1982.
89. Bruckner, R., Hackbarth, I., Meinertz, T., Schmelzle, B. and Scholz, H. The positive inotropic effect of phenylephrine in the presence of propranolol. Increase in time to peak force and in relaxation time without increase in cAMP. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 303: 205-211, 1978.
90. Karliner, J.S., Barnes, P., Hamilton, C.A. and Dollery, C.T. alpha1- adrenergic receptors in guinea pig myocardium: identification by binding of a new radioligand, 3(H)- prazosin. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 90: 142-149, 1979.
91. Raisman, R., Briley, M. and Langer, S.Z. Specific labelling of postsynaptic alpha1- adrenoceptors in rat heart ventricle by ^3H -WB-4101. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 307: 223-226, 1979.
92. Corr,B.,Shayman,J.A.,Kramer,J.B. and Kipnis,R.J. Increased alpha-adrenergic receptorsin ischemic cat myocardium.A potential mediator of elektrophysiological derengaments. *J.Clin.Invest.* 67: 1232-1236, 1981.
93. Ask, J.A., Stene-Larsen, G., Helle, K.B. and Resch, F. Functional α - adrenoceptors in human atrial preparations in the presence of β -receptor blokade. *Acta physiol. scand.* 131: 439-455, 1987.
94. Nakasima, M., Maeda, K., Sekiya, A. and Hagino, Y. Effect of hypothyroid status on myocardial responses to sympathomimetic drugs. *Jpn. J. Pharmac.* 21: 819-825, 1971.

95. Wagner, J. and Brodde, O.E.: On the presence and distribution on alpha-adrenoceptors in the heart of various mammalian species. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 302:239-254, 1978.
96. Mugge, A., Reupcke, C. and Scholz, H. Changes in myocardial alpha and beta receptor density in rats pretreated with propylthiouracil (PTU) or propranolol (PROP). *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 329: R52, 1985.
97. Sheridan, D.J., Penkoske, P.A., Sobel, B.E. and Corr, P.B. alpha-Adrenergic contributions to dyssrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. *J. Clin. Invest.* 65: 161-171, 1980.
98. Heathers, G.P., Yamada, K.A., Kanter, E.M. and Corr, P.B. Long-chain acylcarnitines mediate the hypoxia- induced increase in alpha₂- adrenergic receptors on adult canine myocytes. *Circulation Res.* 61: 735-746, 1987.
99. Karlner, J.S., Barnes, P., Brown, M. and Dollery, C.T. Chronic heart failure in the guinea pig increases cardiac alpha₁- and Beta- adrenoceptors. *Eur. J. Pharmac.* 67: 115-118, 1980.
100. Böhm, M., Mende, U., Schmitz, W. and Scholz, H. Increased responsiveness to stimulation of α- but not β-adrenoceptors in the hereditary cardiomyopathy of the Syrian hamster. Intact adenosine- and cholinoreceptor-mediated isoprenaline antagonistic effect. *Eur. J. Pharmac.* 128: 195-203, 1986.
101. Culling, W., Penny, W.J., Cunliffe, G., Flores, N.A. and Sheridan, D.J. Arrhythmogenic and electrophysiological effects of alpha adrenoceptor stimulation during myocardial ischaemia and reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 19:251-258, 1987.
102. Dukes, I.D. and Vaughan-williams, E. M. Electrophysiological effects of alpha - adrenoceptor antagonists in rabbit sino- atrial node, cardiac Purkinje cells and papillary muscles. *Br. J. Pharmac.* 83: 419-426, 1984.
103. Sharma, A.D., Safitz, J.E., Lee, B.J., Sobel, B. E. and Corr, P.B. Alpha- adrenergic mediated accumulation of calcium in reperfused myocardium. *J.Clin. Invest.* 72: 802-818, 1983.
104. Naylor, W.G., Yepez, C.E. and Poole-Wilson, P.A. The effect of alpha- adrenoceptor and Ca²⁺ antagonist drugs on the hypoxia induced increase in resting tension. *Cardiovasc. Res.* 12: 666-674, 1978.
105. Mullins, L. J. Ion Transport in Heart. Raven Press, New York, 1981.
106. Eisner, D. a. and Lederer, W. J. Inotropic and arrhythmogenic effects of potassium depleted solutions on mammalian cardiac muscle. *J. Physiol.* 294: 255-277, 1979.
107. Vaughan-Williams, E. M. Cardiac electrophysiological effects of selective adrenoceptor stimulation and their possible roles in arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 15:455S-462S, 1985.
108. Sheridan, D.J. and Culling, W. Elektrophysiological effects of alpha- adrenoceptor stimulation in normal and ischemic myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmac.* 7(Suppl. 5): S55-S60, 1985.
109. Jansson, G. and martinsson. Studies on the ganglionic site of action of sympathetic outflow to the stomach. *Acta Physiol. Scand.* 68: 184-192, 1966.
110. Lefebvre, R.A., Willems, J.L. and Bogaert, M. G. Inhibitory effect of dopamine on canine gastric fundus. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 326: 22-28, 1984.
111. Verplanken, P.A., Lefebvre, R.A. and Bogaert, M.G. Pharmacological characterization of α-adrenoceptors in the rat gastric fundus. *J. Pharm. exp. Ther.* 231:404-410, 1984.
112. Wikberg, J. Localization of adrenergic receptors in guinea pig ileum and rabbit jejunum to cholinergic neurons and to smooth muscle cells. *Acta Physiol. Scand.* 99:190-207, 1977.
113. Yamaguchi, I., Hiroi, J. and Kumada, S. Central and peripheral adrenergic mechanisms regulating gastric secretion in the rat. *J. Pharmac. exp. Ther.* 203:125-131, 1977.
114. Taylor, J.A. and Mir, G.N. alpha-adrenergic receptors and gastric function. *Drug Dev.Res.* 2: 105-122, 1982.
115. Deltmar, P.W. and Lord, J.A.H. The effect alfa2- adrenoceptor agonists on acid secretory responses of rat isolated gastric mucosa to electrical field stimulation. *Br. J. Pharmac.* 89: 361-366, 1986.
116. Djijoseph, J.F., Eash, J.R. and Mir, G.N. Gastric antisecretory and antiulcer effects of WHR1582A a compound exerting alpha2- adrenoceptor agonist activity. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 241: 97-102, 1987.
117. Andrejak, M., Poommer, Y., Moelle, P. and Schmitt, H. Effect of some α-adrenoceptor agonists and antagonists on the guinea pig ileum. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 314: 83-87., 1980
118. Fontaine, J., Grivegnée, A. and Reuse, J. Adrenoceptors and regulation of intestinal tone in the isolated colon of the mouse. *Br. J. Pharmac.* 81:231-243, 1984.
119. Field, M. and McColl, J. Ion transport in rabbit ileal mucosa. III. Effects of catecolamines. *Am. J. Physiol.* 225: 852-857, 1973.
120. Chang, E.B., Field, M., and Miller, R.J. α-Adrenergic receptor regulation of ion transport in rabbit ileum. *Am. J. Physiol.* 242: G237-G242., 1982
121. Nakaki, T., Nakadate, T., Yamamoto, S., and Kato, R. Alpha2-adrenergic inhibition of intestinal secretion induced by prostaglandin E2, vasoactive intestinal peptide and dibutyryl cyclic AMP in rat jejunum. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 220: 637-641, 1982.
122. Nakaki, T., Nakadate, T., Yamamoto, S., and Kato, R. Alpha2-adrenergic inhibit the cholera-toxin-induced intestinal fluid accumulation. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.* 318: 181-184, 1982.
123. Smith, P.H. and Porte, D., Jr. Neuropharmacology of the pancreatic islets. *Ann. Rev. Pharmac. Tox.* 16: 269-285, 1976.
124. Porte, D., Graber, A., Kuzuya, T and Williams, R. The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J. Clin. Invest.* 45: 228-236, 1966.

- 125.Nakadate, T., Nakaki, T., Murakig, T. and Kato, R. Adrenergic regulation of blood glucose levels: possible involvement of postsynaptic alpha₂- type adrenergic receptors regulating insulin release. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 215: 226-230, 1980.
- 126.Edvardsen, P and Setekleiv, J. Distribution of adrenergic receptors in the urinary bladder of cats, rabbits and guinea pigs. *Acta Pharmac. Tox.* 26: 437-445, 1968.
- 127.Awad, S.A., Bruce, A.W., Carro-Ciampi, G., Downie, J.W., Lin, M. and Marks, G.W. Distribution of α- and β-adrenoceptors in human urinary bladder. *Br. J. Pharmac.* 50: 525-529, 1974.
- 128.Gosling, J.A., Dixon, J.S. and Lendron, R. G. The autonomic innervation of the human male and female bladder neck and proximal urethra. *J. Urol.* 118: 302-305, 1977.
- 129.Downie, J.W., Dean, D.M., Carro-Ciampi, G. and awad. S.A. A difference in sensitivity to alfa-adrenergic agonists exhibited by detrusor and neck of bladder in rabbit. *Can. J. Physiol. Pharmac.* 53: 525-530, 1975.
- 130.Levin, R. M. and Wein, A. J. Distribution and function of adrenergic receptors in the urinary bladder of the rabbit. *Molec. Pharmac.* 16: 441-448, 1979.
- 131.Ruffolo, R.R., Jr., Yaden, E. L. and Waddell, J.E. Receptor interactions of imidazolines. V. Clonidine differentiates postsynaptic alpha- adrenergic receptor subtypes in tissues from rat. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 213: 557-561, 1980.
- 132.Kunisawa, Y., Kawabe, K., Nijima, T., Honda, K. and Takeraka, T. (1985) A pharmacological study of alpha- adrnergic subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra. *J. Urol.* 134: 396-398.
- 133.Donker, P.J., Ivvanovici, F. and Noach, E.L. Analysis of the urethral pressure profile by means of electromyography and the administration of drugs. *Br. J. Urol.* 44: 180-193, 1972.
- 134.Awad, S.A. and Downie, J.W. Relative contributions of smooth and striated muscles to the canine urethral pressure profile. *Br. J. Urol.* 48: 347-354., 1976
- 135.Ek, A., Alm, P., Andersson, K.E. and Persson, C.G. A. Adrenoceptor-and cholinceptor- mediated responses of the isolated human urethra. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 11: 97-102, 1977.
- 136.Yablonsky,F., Riffaud, J.-P., Lacolle, J.-Y. and Dausse, J.-P. α₁- and α₂-Adrenoceptors in the smooth muscle of male and female rabbit urethra. *Eur. J. Pharmac.* 121:1-8, 1986.
- 137.Larsson, B., Sjorgren, C. and Andersson, K.E. regional distribution of alpha- adrenoceptor subtypes in the female rabbit urethra. *Acta Physiol. Scand.* 126: 39-43, 1986.
- 138.Raz, S., Ziegler, M. and Caine, M. Pharmacological receptors in the prostate. *Br. J. Urol.* 45: 663-667, 1973.
- 139.Shapiro,E., Tsitlik, J.E. and Lepor, H. Alpha-2- adrenergic receptors in canine prostate: biochemical and functional correlations. *J. Urol.* 137: 567-570, 1987.
- 140.Ahlquist, R.P. The adrenoceptor receptor-detector. *Archs.int. Pharmacodyn. Ther.* 139: 38-41, 1962.
- 141.Miller, M.D. and Marshall, J. M. Uterine responses to nerve stimulation: relation to hormonal status and catecolamines. *Am. J. Physiol.* 209: 859-865, 1965.
- 142.Hoffman, B.B., DeLean, a., Wood, C.L., Schocken, D.D. and Lefkowitz, R.J. Alpha adrenergic receptor subtypes: quantitative assessment by ligand binding. *Life Sci.* 24: 1739-1746, 1979.
- 143.Hoffman,B.B., Lavin, T.N., Lefkowitz, R.J. and Ruffolo, R.R., Jr Alpha- adrenergic receptor subtypes in rabbit uterus: mediation of myometrial contraction and regulation by estrogens. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 219: 290-295, 1981.
- 144.Roberts, J.M., Insel, P.A., Goldfien, R.D. and Goldfien, A. Alpha- adrenoceptors but not beta - adrenoceptors increase in rabbit uterus with oestrogen. *Nature* 270: 624-625, 1977.
- 145.Williams, L. T., Lefkowitz,R.J. Regulation of rabbit myometrial receptors by estrogen and progesterone. *J. Clin. Invest.* 60:815-818, 1977.
- 146.Bottarie, S.P., Vokaer, A., Kaivez, E., Lescrainier, J.- P. and Vauquelin, G.P. Differential regulation of α- adrenergic receptor subclasses by gonadal steroids in human myometrium. *J. clin Endocr. Metab.* 57: 937-941, 1983.
- 147.Furchtgott, R.F. Role of endothelium in response of vascular smooth muscle. *Circulation Res.* 53: 557-573, 1983.
- 148.Cocks,T.M and Angus, J.A. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 305: 627-630, 1983.