

DERLEME/REVIEW

TASTROMİN'İN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ: ESKİ BİR BİLEŞİĞE YENİ BİR DEĞERLENDİRME

Rana BEİS^{1,2}, Yusuf ÖZTÜRK¹

ÖZ

Tastromin, sempatik sistem üzerindeki etkileri nedeniyle geçmişte incelenmiş olan eski bir bileşiktir. Sempatik sistem üzerindeki etkileri eskiden beri bilinmesine karşın, son yıllarda sempatik sistem reseptörleri konusundaki gelişmeler gözönüne alındığında, tastromin'in söz konusu bu reseptörler üzerindeki etkilerinin spesifitesi belli değildir. Laboratuvarımızda gerçekleştirilen çeşitli çalışmalar ile tastromin'in farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Bu kısa derleme yazısında, günümüzde herhangi bir terapötik kullanımı olmayan tastromin'in farmakolojik özellikleri yapısal yönden benzeyen diğer bileşikler ile karşılaştırılarak ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tastromin, Otonom sistem, Adrenerjik reseptörler, Sempatolitik maddeler.

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF TASTROMINE: A REEVALUATION FOR AN OLD COMPOUND

ABSTRACT

Tastromine is an old compound which had been investigated for its effects on sympathetic nervous system. Taking into account recent developments in the knowledge of sympathetic system receptors, the specificity of tastromine on these receptors has not been established, although its effects on sympathetic system have been known for a long time. Pharmacological effects of tastromine have been investigated by performing various experimental models in our laboratory. In this short review, pharmacological properties of tastromine, which has no therapeutic use for today, are evaluated by comparing to other compounds which possess similar structures.

Key Words: Tastromine, Autonomic nervous system, Adrenoceptors, Sympatholytic compounds.

1. GİRİŞ

Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sistemden oluşur ve yaşam için gerekli organların fonksiyonlarından sorumludur. Sempatik sistem bir diğer adıyla adrenerjik sistem, kalp ve damar yataklarındaki fizyolojik işlevlerin gerçekleşmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Mutschler ve Derendorf, 1975; Seeley vd., 1996). Söz konusu bu sistem fizyopatolojik etkilerini adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleştirmekte ve yaşamsal önemi homeostazi ayakta tutmaya çalışmaktadır (Bylund vd., 1994 ve 1998). Adrenerjik reseptörlerin fizyolojik ve patolojik önemlerinden dolayı ad-

renerjik reseptörlere etkili birçok agonist ve antagonistler geliştirilip hem deneysel amaçla kullanılmakta hem de çeşitli hastalıkların tedavisi için terapötik potansiyelleri araştırılmaktadır (Bylund vd., 1994).

Kalp-damar hastalıkları günümüzde en yaygın sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Bu hastalıkların tedavisine yönelik ve adrenerjik reseptörler üzerine etkili olabilecek bileşikler sentezlenmekte ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunun yanısıra kullanımdan kalkmış bazı kimyasal maddeler ve ilaçlar günümüzdeki gelişmelerin ışığı altında tekrar değerlendirmeye alınmaktadır.

¹ Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 26470 Eskişehir, Turkey.

² E-posta: rbeis@anadolu.edu.tr

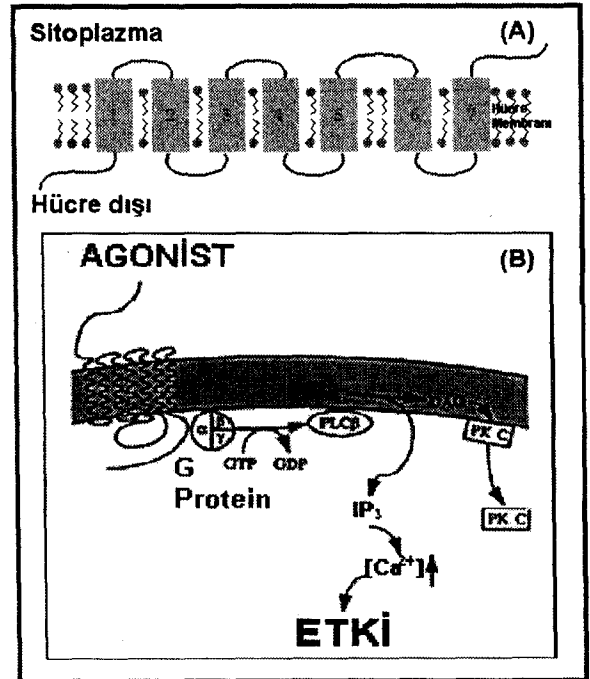
Geliş: 08 Ekim 2002; Düzeltme: 13 Kasım 2002; Kabul: 14 Kasım 2002.

2. ADRENERJİK RESEPTÖRLERİN ÖZELLİKLERİ

Adrenerjik reseptörler, 7-TM (7-transmembranal domain) yapısı taşıyan ve çeşitli alt gruplardan oluşan büyük bir reseptör ailesidir. Bu gruptaki reseptörler membranın üzerinde 7 adet kıvrım oluşturan bir protein yapısına sahiptir ve tipik olarak transdüksiyonunda G proteinler rol oynamaktadır (Bylund vd., 1994; 1998). Şekil 1, hücre membranı üzerinde yer alan 7-TM reseptörlerin yapısı ve α -adrenerjik reseptörlerin transdüksiyon mekanizmasını şematik olarak göstermektedir. Buna göre, reseptörlerin transdüksiyonunda G-proteinler kilit rol oynamaktadır. Ancak, reseptörün türüne göre transdüksiyonda yer alan G-proteini tipi ve kenette yer alan biyokimyasal reaksiyon dizisinde farklılıklar olabilmektedir. Örneğin, β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucunda inozitol fosfatlar yerine siklik AMP oluşumu önem kazanmaktadır. Adrenerjik reseptörler, genel olarak iki alt gruba ayrılmaktadır: α - ve β -adrenerjik reseptörler. Geçmişte oldukça eski dönemlere dayanan bu sınıflama esas olarak işlevsel farklılıklara dayanmaktadır. Aslında, adrenerjik reseptörler biyomedikal araştırmaların ilk tanımladığı reseptörlerdir. 1906 yılında İngiliz fizyoloğu Langley denerve tavşan gözünde adrenalin'in midriyatik etkisini gözleyince, tip bilimleri ilk kez yeni bir kavram ile tanışmış oldu: "reseptörler". Langley'e göre adrenalin eğer denervasyon yüzünden sinirleri etkileyemiyorsa, gözün iris tabakasındaki kaslarda yer alan "reseptif (kabul edici) maddeler" ile etkileşiyor olmalıydı. Bu araştırmacı daha sonra Ergot ile yaptığı çalışmaların ışığında, adrenalin'e ait reseptif maddenin en az iki tipinin olacağı düşüncesini ortaya attı (Wilson vd., 1975). Daha sonra Ahlquist (1948), bir dizi adrenerjik agonist kullanarak bu düşünceye çok sağlam deneysel kanıtlar sağladı ve bu gün kullanılan sınıflamanın temellerini attı. Daha sonraları bu sınıflamada daha alt reseptör grupları yavaş yavaş yerini aldı ve günümüzde IUPHAR (Uluslararası Farmakoloji Birliği) tarafından kabul edilen sınıflama ortaya çıktı (Furchgott, 1972; Bylund vd., 1994; 1998). Şekil 2 bu sınıflamayı özetlemektedir. Bu reseptörlerin birbirlerine farklılıkları hem fizyolojik işlevler hem de vücuttaki dağılım yönünden belirginleşmektedir. Doğal olarak reseptör proteinin yapısında da farklılıklar gözükmektedir. Başka maddelerin reseptörlerinde (örn. Bradikinin) olduğu gibi (Öztürk, 2001), son yıllarda gelişen reseptör klonlama çalışmaları ve PCR gibi teknikler sayesinde adrenerjik reseptörlerin alt tiplerini oluşturan genlerin yapısı anlaşılmıştır (Hirasawa vd., 2001). Adrenerjik reseptörlerin daha önce hipotetik olan aktif yöreleri, yöreye spesifik mutajenez ile kesinleştirilmiş ve spesifik agonistleri ile etkileştikleri noktalar saptanmıştır (Rudling vd., 1999; Pauwels ve Colpaert, 2000a,b). Ayrıca, benzer teknikler kullanılarak adrenerjik reseptörler için sinyal transdüksiyon mekanizmaları da araştırılmaktadır (Surprenant vd., 1992; Wise vd., 1997;

Bahia vd., 1998; Feng vd., 1999). Ayrıca, adrenerjik reseptörlerin genlerinin bazı deney hayvanlarında yok edilmesiyle elde edilen transjenik hayvanlar (knock-out hayvanlar) da söz konusu bu reseptörlerin alt tiplerinin işlevlerinin kesinleşmesi açısından önem kazanmıştır (Hein vd., 1999). Tablo 1 adrenerjik reseptörlerin dağılımı açısından yaygın bulunduğu organları, fonksiyonel deney organlarını, spesifik agonist ve antagonistleri ile transdüksiyon mekanizmalarını özetlemektedir. Bu özetlenen özelliklere dayanarak gerek α adrenerjik reseptörlerin spesifik agonist ve antagonistleri gerekse reseptörlerin dominant olarak dağılım gösterdiği deney organları seçilip, tastromin'in farmakolojik özellikleri anabilim dalımızda yapılan çalışmalar ile araştırılmıştır. Sıçan aortu α_{1D} , vas deferens α_{1A} ve dalak α_{1B} reseptörleri bakımından zengindir (Aboud vd., 1993; Burt vd., 1995).

Adrenerjik reseptörlerin etkinliği ve sayıları diyabet, guatr gibi çeşitli hastalıklar ile değişim göstermektedir (Öztürk vd., 1996; 1998). Bu değişimler komplikasyon olarak çeşitli kalp-damar hastalıklarına yol açabilmektedir. İster başka hastalıkların komplikasyonu olarak gelişsin, isterse tek başlarına ortaya çıksın,



Şekil 1. (A) Hücre Membranında Yer Alan 7-TM Reseptörlerinin Şematik Yapısı. Kutucukların İçindeki Rakamlar Her Bir Transmembranal Alanı (domain) Tanımlamaktadır. Her Bir Alan (domain) Aslında a-heliks Yapısına Sahip Bir Protein Zinciridir. (B) 7-TM Reseptörlerinin Hücrelerdeki Tipik Transdüksiyon Mekanizması α , β ve γ G Proteininin Alt Birimleridir, GTP: guanozin trifosfat, GDP: Guanozin difosfat, PLC: Fosfolipaz C; PIP₃ ve IP₃: İnozitol fosfatlar; DAG: Diaçil gliserol; PK C: Protein kinaz C

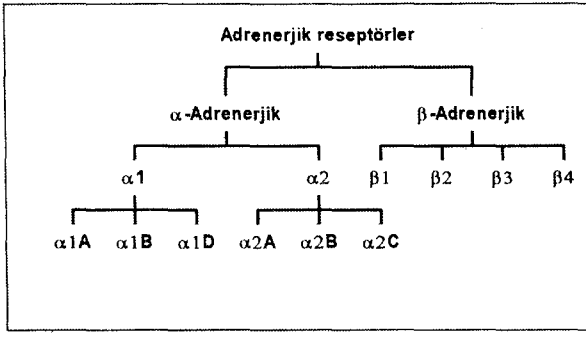
Tablo 1. Adrenerjik Reseptörlerin Bazı Özellikleri.

Reseptör tipi ve alt tipi	Vücutta Bulunduğu Yerler	İşlevsel Farmakolojik Deneyler	Spesifik Agonistler	Spesifik Antagonistler	Transdüksiyon mekanizmaları	
α_1	α_{1A}	Beyin, prostat, vas deferens, kalp, damarlar	Sıçan Vas deferens, renal ve caudal arter kasılmaları	Oksimetazolin, A61603	(+)-niguldipin, 5-metiluradipil, SNAP5089	Gq/11, PI turnover artışı, VBCa-kanal aktivasyonu
	α_{1B}	Dalak, böbrek, beyin, kalp, damarlar	Sıçan dalak kasılması	Henüz yok	Henüz yok	Gq/11, PI turnover artışı, VBCa-kanal aktivasyonu
	α_{1D}	Beyin, sıçan aortu, vd büyük damarlar	Sıçan aort kasılması	Henüz yok	BMY7378, SKF105854	Gq/11, PI turnover artışı, VBCa-kanal aktivasyonu
α_2	α_{2A}	Plateletler, beyin, omurilik, adipositler, aort, böbrek, dalak	Platelet agregasyon inhibisyonu, kobay atrium, tavşan vas deferens ve köpek safenöz ven kasılmaları, nörotransmitter salınım inhibisyonu	Oksimetazolin* (parsiyel agonist) guanfasine*	BRL44408, BRL48962	Gi/o aktivasyonu, adenil siklaz inhibisyonu, Ca ²⁺ a bağımlı K ⁺ kanal aktivasyonu, VBCa-kanal inhibisyonu
	α_{2B}	Karaciğer, dalak, kalp, böbrek, sıçan neonatal akciğer, talamus, septum, serebellum	Selektif α_2 reseptör agonistlerine karşı farede pressör cevap, NG108 hücrelerinde adenil siklaz inhibisyonu	α -metilnoradrenalin* klonidin*, UK14304*	imiloksan	Gi/o aktivasyonu, adenil siklaz inhibisyonu, Ca ²⁺ a bağımlı K ⁺ kanal aktivasyonu, VBCa-kanal inhibisyonu
	α_{2C}	Beyin, kalp, akciğer, aort, böbrek, beyin,	İnsan safen veni kasılması, insan böbrek ve atriyumunda nörotransmitter salınımının inhibisyonu, OK ve Y79 hücrelerinde adenilat siklaz inhibisyonu	α -metilnoradrenalin* klonidin*, UK14304*	Ravolsin*, WB4101*	Gi/o aktivasyonu, adenil siklaz inhibisyonu, Ca ²⁺ a bağımlı K ⁺ kanal aktivasyonu, VBCa-kanal inhibisyonu
β	β_1	Kalp, beyin	Sıçan ve kobay sağ atriyum kasılması	Denopamin, zamoterol, T0509	atenolol, bisoprolol, betoksolol, praktolol	Gs aktivasyonu, adenil siklaz aktivasyonu
	β_2	Düz kaslar, beyin	Kobay trakeasında ve sıçan uterusunda gevşeme	Salmeterol, salbutamol, formoterol, terbutolin, fenoterol	ICI118551	Gs aktivasyonu, adenil siklaz aktivasyonu
	β_3	Adipöz doku, safra kesesi, ince barsak, mide, prostat, sol atriyum	Sıçan adipöz dokusunda lipoliz, sıçan kolonunda gevşeme	BRL37344, CGP12177, CL316243	SR59230A	adenil siklaz aktivasyonu ve inhibisyonu
	β_4	Sinoatriyal düğüm, kalp, kolon, adipositler	Pozitif inotropik ve kronotropik etki, sıçanda in vivo taşikardi	yok	yok	Gs aktivasyonu, adenil siklaz aktivasyonu

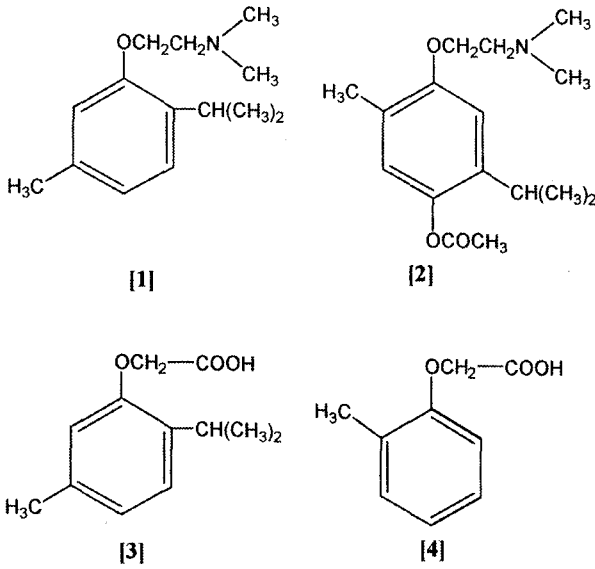
*Tümüyle selektif değil

kalp-damar hastalıkları günümüzde en yaygın sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Bu hastalıkların tedavisine yönelik ve adrenerjik reseptörler üzerine etkili olabilecek bileşikler sentezlenmekte ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunun yanısıra gündemden kalkmış bazı eski kimyasal maddeler ve ilaçlar günümüzdeki gelişmelerin ışığı altında "yeniden değerlendirmeye (re-evaluation)" alınmaktadır. Bu yeniden değerlendirme olgusu, farmakolojide çok yaygın olmasa da ve genelde çok büyük yararlar sağlamasa da, bazen çarpıcı gelişmelere olanak tanımaktadır. Teratojenik etkisi ile

bilim tarihine "talidomid faciası" olarak geçmiş olan ilaç, son yıllarda yapılan bir "yeniden değerlendirme" süreci ile tıpta yeniden yerini almıştır. Bu ilacın artık anti-anjiyojenik ve immünomodülatör etkileri nedeniyle kanser (Lindner, 2002; Strasser ve Ludwig, 2002; Kakimoto vd., 2002), endometriyozis (Scarpellini vd., 2002), lepra komplikasyonları (Teo vd., 2002) ve AIDS (Reyes-Teran vd., 1996; Shannon ve Sandoval, 2002) tedavisi için kullanımı söz konusudur. Tastromin için böyle bir yeniden değerlendirme daha önce hiç yapılmamıştır.



Şekil 2. Şekil 2. IUPHAR'a Göre Son Adrenerjik Reseptör Sınıflaması (Bylund ve ark., 1998).



Şekil 3. Tastromin [1] ve Benzer Yapılı Bazı Maddeler.

3. TASTROMİN'İN ÖZELLİKLERİ

N, N-dimetil-2-[5-metil-2-(1-metiletil)fenoksi]etanamin kimyasal adı ile bilinen Tastromin'in (MW 351) açık kimyasal formülü [1] şekil 3'de görülmektedir. Ona kimyasal olarak benzeyen diğer maddeler olan timoksamin [2], 2-[5-metil-2-(1-metiletil) fenoksi]asetik asid [3] ve 2-metil-fenoksiasetik asid [4] aynı şekil içinde görülmektedir. Bu maddelerden, timoksamin α -adrenerjik reseptör antagonisti olarak kliniğe uzun yıllar önce geçip bir süre kullanılan ve daha sonra piyasadan kalkan eski bir ilaçtır. Periferik vasküler hastalıkların tedavisi için kullanılmış olan bu ilaç aynı zamanda zayıf antihistaminik etkiler de taşımaktadır (Bowman ve Rand, 1980). Tastromin [1] farmakolojik etkileri anabilim dalımızda son zamanlarda incelenmiş olan bir maddedir. Diğer iki madde [3] ve [4] yine anabilim dalımızda yapılan çalışmalar ile α -adrenerjik reseptörler üzerine etkisizliği kanıtlanmış olan maddelerdir (Aydın vd., 1995).

Tastromin, adrenerjik reseptörlerin α ve β olarak tanımlanmasından çok daha önce, Japon araştırmacılar tarafından II. Dünya Savaşı öncesinde sentezlenmiş ve ergotamin benzeri etkili olduğu (Okazaki, 1932), ergotoksin'in natüretik ve diüretik etkisini antagonize ettiği fakat düşük dozlarda bu etkisinin tersine dönerek arttığı (Arima, 1934) gösterilmiştir. Tastromin çalışıldığı yıllarda tavşan dalağında adrenalinin kastırıcı etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir (Hasama, 1936). Kobaylarda yapılan çalışmalarda histamin şokuna (Staub, 1939) ve uterus kontraksiyonu üzerinde etkili olduğu (Kurodo ve Koyama, 1943) bildirilmiştir. Köpeklerde apneye yol açtığı ve buna spesifik reseptörlerin aracı olabileceği bildirilmiştir (Aviado vd., 1950). İn vitro kobay ileumu üzerinde antihistaminik ve antispasmodik etkili olduğu (Reinhard vd., 1951), ayrıca asetilkolin kasılmalarına karşı etkili olduğu da gösterilmiştir (Grail vd., 1952). Santral sinir sistemi üzerindeki etkileri (Buzas vd., 1959) ve santral depresan etkileriyle birlikte sempatolitik etkileri olduğu gösterilmiştir. Sempatik sinir sistemi üzerindeki etkileri araştıran Credner ve arkadaşları tastromin'den daha çok türevleri üzerinde çalışmış ve kan basıncı üzerindeki etkileri bildiren bulgular arasında tastromin gösterilmemiştir (Credner, 1960; Credner ve Graebner, 1967). Credner'den sonra literatürde eterik bir madde olan tastrominle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Anabilim dalımız laboratuvarında yapılan çalışmalarda tastromin'in sıçan vas deferens, dalak ve aort preparatlarında noradrenalin'e karşı non-kompetitif antagonistik etkisi gözlenmiştir (Beis, 2000; Beis vd., 2001). Ancak, tastromin'in bu etkisi spesifik bulunmamıştır, çünkü aynı konsantrasyonlarda tastromin sözü edilen dokulardaki KCl yanıtlarını da non-kompetitif biçimde antagonize etmiştir. Ayrıca, söz konusu bu madde asetilkolin ile sıçan ileumunda da oluşan kasılmaları antagonize etmektedir (Beis, 2000; Beis vd., 2001). Tastromin'in belirtilen dokulardaki inhibitör etkisinin α_2 -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile ilişkisi bulunmamaktadır, çünkü tastromin'in belirtilen inhibitör etkisi propranolol ve dezipramin varlığında değişmemiştir (Beis, 2000). İlginç olarak tastromin'in sıçan dalağında kontraktıl aktivitesi bulunmuştur (Beis, 2000; Beis vd., 2001). Bu aktivite prazosin varlığında non-kompetitif biçimde antagonize olmaktadır (Beis, 2000). Bu durum, tastromin'in α_{1B} reseptörleri üzerinde intrinsik etkinliğinin bulunduğunu göstermektedir.

Tastromin sıçanlarda dramatik bir kan basıncı düşmesine yol açarken, sedatif ve çizgili kas gevşetici etki göstermekte, ancak analjezik etki taşımamaktadır. Akut toksisitesi (i.p. LD₅₀) ise farelerde yapılan denemelerde 210 mg/kg olarak bulunmuştur (Beis, 2000). Daha önce yapılan çalışmalarda ise bu maddenin yine farelerde s.c.

akut toksisitesi (LD₅₀) 600 mg/kg'dan düşük bulunmuştur (Credner ve Graebner, 1967).

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Eski bir bileşik tastromin'in adrenerjik reseptör farmakolojisinin son yıllardaki gelişmesine paralel olarak deneysel incelenmesi sonucunda, bu maddenin ilaç olarak kullanılabilme potansiyelinin düşük olduğu anlaşılmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden birisi söz konusu maddenin α -adrenerjik reseptörler üzerindeki etkisinin spesifik olmamasıdır, çünkü tastromin noradrenalin kasılmaları dışındaki kasılmaları da inhibe edebilmektedir. Tastromin'in KCl kasılmalarını da inhibe etmesi düz kaslar üzerinde Ca²⁺-kanal inhibitörü etkinliğinin olduğunu ve/veya intraselüler depolardan Ca²⁺ salınımına neden olduğunu akla getirmektedir. Çünkü deneylerimizde kullandığımız KCl, depolarizasyon suretiyle hem Ca²⁺-kanallarını aktive etmekte (Spedding, 1985) hem de intraselüler depolardan Ca²⁺ mobilizasyonunu sağlamaktadır (Triggle, 1983). Kontraktıl etkisi tastromin tarafından antagonize edilen noradrenalin'in α -adrenerjik reseptörler aracılığı ile oluşan bu etkilerine intraselüler Ca²⁺ konsantrasyon artışı aracılık etmektedir (Zhong ve Minneman, 1999). Ancak, öne sürdüğümüz bu savın başka farmakolojik deneyler ile doğrulanması gerekmektedir. Anabilim dalmız laboratuvarında bu doğrultuda çalışmalarımız sürmektedir.

Tastromin'in *in vivo* deneylerde gözlemlenen dozbağımlı hipotansif etkisi şaşırtıcı bir sonuç değildir, çünkü non-kompetitif bir etkileşim ile de olsa damarlar üzerindeki noradrenalin etkisi bu madde tarafından etkin bir biçimde bloke edilmektedir. Ancak, deneylerimiz sırasında tastromin ile analjezik etki gözlenmemesi bir ölçüde şaşırtıcıdır, çünkü son yıllarda yapılan çalışmalar α -adrenerjik reseptörlerin nosiseptif/antinosiseptif mekanizmalarda rol oynadığını açık bir biçimde ortaya koymuştur (Gray vd., 1999; Ghelardini vd., 2000). Ancak, yaptığımız ağrı deneylerinde farelerde gelişen belirgin sedatif ve çizgili kas gevşetici etkiler nedeniyle "yanlış-pozitif" sonuçlar gözlemledik, çünkü söz konusu bu iki etki nedeniyle fareler ağrı oluşturan stimuluslara ağrıyı duymasamalarına rağmen cevap vermektedir. Bu durum tastromin'in ağrı ile ilgili santral α_2 -adrenerjik reseptörleri hiç etkilemediğini, ancak santral sinir sisteminde ağrı ve analjezi ile ilgili başka mekanizmaları etkileyerek sedasyon ve çizgili kas gevşemesi yaptığını ortaya koymaktadır.

Tastromin'in dalakta ortaya çıkardığı kasılma bu maddenin parsiyel agonist etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Bu düşünceyi doğrular nitelikte prazosin oluşan kasılmaları non-kompetitif biçimde antagonize etmektedir (Beis, 2000; Beis vd., 2001). İlginç olan bu

gözlem terapötik açıdan önemli olabilecektir, çünkü dalak kasılması, retükuloendotelial sistem aktivitesinin değişmesi, immünostimülasyon ve hematopoiezis gibi fizyolojik olayların değişmesine yol açabilecek bir durumdur. Ancak, olasılık olarak ileri sürülen bu fizyolojik durumların farklı deney tasarımları ile irdelenmesi gerekmektedir.

Tastromin'in ilaç olarak kullanılma potansiyelini düşüren bir diğer husus da, bu maddenin farelerde bulunan akut toksisite değeridir. Bulduğumuz değer toksisitenin fazla yüksek olmadığını göstermesine karşın, hiç azımsanmayacak derecede toksisitesinin olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, tastromin gelecekte klinik açıdan kullanım umudu taşımaya da, gösterdiği ilginç farmakolojik etkiler nedeniyle başka maddelerin tasarlanması ve ilaç geliştirme çalışmaları adına araştırmaya değer bir madde olarak gözükmektedir.

KAYNAKÇA

- Aboud, R., Shafii, M. ve Docherty, J.R. (1993). Investigation of the subtypes of alpha 1-adrenoceptor mediating contractions of rat aorta, vas deferens and spleen. *British Journal of Pharmacology* 109, 80-87.
- Ahlquist, R.P. (1948). A study of adrenotropic receptors. *The American Journal of Physiology* 153, 586-600.
- Arima, K. (1934). A study of the influence of some sympathetic depressant poisons as ergotoxine, thymoxyethylmethylamine and thymoxyethylallylamine on the excretion of sodium chloride and water by kidney. *Folia Pharmacologia Japonica* 19, 26-43 (Brevaria 44-45), cited in Chem. Abstr., 29, 1503³ (1935).
- Aviado, D.M., Pontius, R.G. ve L., T.H. (1950). The mechanism of apnea following intravenous injection of various antihistaminic compounds: Its relation to their chemical structure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 99, 425-431.
- Aydın, S., Demirayak, Ş. ve Öztürk, Y. (1995). Adrenerjik reseptörlere etkili bileşikler. I. N,N-dimetil-2-[5-metil-2-(1-metiletil)fenoksi]etanol amin. *TBAM ve Eczacılık Fakültesi Açılış Yıldönümü Seminerleri*, Eskişehir, ss.83-86.
- Bahia, D.S., Wise, A., Fanelli, F., Lee, M., Rees, S. ve Milligan, G. (1998). Hydrophobicity of residue 351 of the G protein Gil alpha determines the extent of activation by the alpha 2A-adrenoceptor. *Biochemistry* 37, 11555-11562.

- Beis, R. (2000). *Tastromin'in Farmakolojik Etkileri. Doktora Tezi*, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
- Beis, R., Öztürk, Y. ve Aydın, S. (2001). Pharmacological effects of tastromine. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 15(Suppl.1), 84 (Abstract).
- Bowman, W.C. ve Rand, M.J. (1980). *Textbook of Pharmacology*, Blackwell, Oxford. ss. 11.42-11.43.
- Burt, R.P., Chapple, C.R. ve Marshall, I. (1995). Evidence for a functional α_{1A} -(α_{1C}) adrenoceptor mediating contraction of the rat spleen. *British Journal of Pharmacology* 115, 467-475.
- Buzas, A., Teste, J. ve Frossard, J. (1959). Ethers of thymol and carvacrol. *Bullétin de la Société Chimique de France* 39, 839-849 cited in *Chem. Abstr.*, 54, 14167_a, (1960).
- Bylund, D.B., Eikenberg, D.C., Hieble, J.P., Langer, S.Z., Lefkowitz, R.J., Minneman, K.P., Molinoff, P.B., Ruffolo, R.R. ve Trendelenburg, A.U. (1994). IV. International Union of Pharmacology Nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacological Reviews* 46, 121-136.
- Bylund, D.B., Bond, R.A., Clarke, D.E., Eikenberg, D.C., Hieble, J.P., Langer, S.Z., Lefkowitz, R.J., Minneman, K.P., Molinoff, P.B., Ruffolo, R.R., Strosberg, A.D. ve Trendelenburg, A.U. (1998). Adrenoceptors. The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification. Ed.: D. Girdlestone, ss. 58-74, IUPHAR Media London, UK.
- Credner, K. (1960). Untersuchungen über die Zentral-Dämpfenden Eigenschaften einiger Thymoläther. *Arzneimittelforschung* 10, 170-174.
- Credner, K. ve Graebner, R. (1960). Sympatikolytische Eigenschaften einiger Thymoläther. *Arzneimittelforschung* 17, 305-309.
- Feng, J.F., Gray, C.D. ve Im M.J. (1999). Alpha 1B-adrenoceptor interacts with multiple sites of transglutaminase II: characteristics of the interaction in binding and activation. *Biochemistry* 38, 2224-2232.
- Furchgott, R.F. (1972). The classification of adrenoceptors (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory. *Catecholamines in*, Vol. 33, Eds.: H. Blaschko, and E. Muscholl, pp. 283-335, *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Springer-Verlag, Berlin.
- Ghelardini, C., Galeotti, N. ve Bartolini A. (2000). Antinociception induced by amitryptilline and imipramine is mediated by α_{2A} -adrenoceptors. *Japanese Journal of Pharmacology* 82, 130-137
- Grail, G.F., Tanenbaum, L.E., Tolstouhrov, A.V., Ducca, C.J., Reinhard, J.F., Anderson, F.E. ve Scudi, J.V. (1952). Derivatives of dimethylaminoethanol and dimethylaminoethylamine. *Journal of American Chemical Society* 74, 1313-1315.
- Gray, A.M., Pache, D.M. ve Sewell, R.D. (1999). Do α_2 -adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *European Journal of Pharmacology* 378, 161-168
- Hasama, B.-I. (1936). The effect of adrenaline on the electrical state of spleen. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Experimental Pathologie und Pharmakologie 181, 367-375, cited in *Chem. Abstr.*, 30, 6823¹, (1936).
- Hein, L., Limbird, L.E., Eglen, R.M. ve Kobilka, B.K. (1999). Gene substitution/knockout to delineate the role of alpha 2-adrenoceptor subtypes in mediating central effects of catecholamines and imidazolines. *Annales of the New York Academy of Sciences* 881, 265-271.
- Hirasawa, A., Awaji, T., Xu, Z., Shinoura, H. ve Tsujimoto, G. (2001). Regulation of subcellular localization of alpha1-adrenoceptor subtypes. *Life Sciences* 68, 2259-2267.
- Kakimoto, T., Hattori, Y., Okamoto, S., Sato, N., Kamata, T., Yamaguchi, M., Morita, K., Yamada, T., Takayama, N, Uchida, H., Shimada, N., Tanigawara, Y. ve Ikeda, Y. (2002). Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma: association of plasma concentrations of thalidomide and angiogenic growth factors with clinical outcome. *Japanese Journal of Cancer Research* 93, 1029-1036
- Kikkawa, H., Kurose, H., Isogaya, M., Sato, Y. ve Nagao, T. (1997). Differential contribution of two serine residues of wild type and constitutively active beta2-adrenoceptors to the interaction with beta2-selective agonists. *British Journal of Pharmacology* 121, 1059-1064.
- Kuroda, S. ve Koyama, S. (1943). Compounds possessing uterus-contracting action. IV. Relationship between the chemical structure and uterine-contracting action of phenoxyethylalkylamines. *Journal of Pharmacological Society of Japan* 63, 533-538 cited in *Chemical Abstracts*. 45, 3351_g, (1951).

- Lindner, D.J. (2002). Interferons as antiangiogenic agents. *Current Oncology Reports* 4, 510-514
- Mutschler, E. ve Derendorf, H. (1975). *Drug Actions: Basic Principles and Therapeutic Aspects*. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA, ss.99-115.
- Okazaki, T. (1932). The pharmacological actions of thymol (dimethylamino)ethyl ether, especially its ergotamine-like action. *Japanese Journal of Medical Sciences IV Pharmacology* 6, 133-136 cited in *Chem. Abstr.*, 26, 5345⁹, (1932).
- Öztürk, Y. (2001). Kinin receptors and their antagonists as novel therapeutic agents. *Current Pharmaceutical Design* 7, 135-161.
- Öztürk, Y., Altan, V.M. ve Yıldızoğlu-Arı, N. (1996). Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacological Reviews* 48, 69-112.
- Öztürk, Y., Altan, V.M. ve Arı, N. (1998). Diabetic complications in experimental models. *Turkish Journal of Medical Sciences* 22, 331-341.
- Pauwels, P.J. ve Colpaert, F.C. (2000a). Heterogeneous ligand-mediated Ca(++) responses at wt and mutant alpha(2A)-adrenoceptors suggest multiple ligand activation binding sites at the alpha(2A)-adrenoceptor. *Neuropharmacology* 39, 2101-2111.
- Pauwels, P.J. ve Colpaert, F.C. (2000b). Disparate ligand-mediated Ca(2+) responses by wild-type, mutant Ser(200)Ala and Ser(204)Ala alpha(2A)-adrenoceptor: G(alpha15) fusion proteins: evidence for multiple ligand-activation binding sites. *British Journal of Pharmacology* 130, 1505-1512.
- Reinhard, J.F., Kimura, E.T. ve Scudi, J.V. (1951). Antispasmodic and local anesthetic activity of dimethylaminoethyl substituted compounds. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 103, 288-292.
- Reyes-Teran, G., Sierra-Madero, J.G., Martinez Del Cerro, V., Arroyo-Figueroa, H., Pasquetti, A., Calva, J.J. ve Ruiz-Palacios, G.M. (1996). Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 10, 1501-1507
- Rudling, J.E., Kennedy, K. ve Evans, P.D. (1999). The effect of site-directed mutagenesis of two transmembrane serine residues on agonist-specific coupling of a cloned human alpha2A-adrenoceptor to adenylyl cyclase. *British Journal of Pharmacology* 127, 877-886.
- Scarpellini, F., Sbracia, M., Lecchini, S. ve Scarpellini, L. (2002). Anti-angiogenesis treatment with thalidomide in endometriosis: A pilot study. *Fertility and Sterility* 78(S1), S87
- Seeley, R.R., Stephens, T.D. ve Tate, P. (1996). *Essentials of Anatomy and Physiology*. WCB McGraw-Hill Co. Inc., Boston, USA. ss.193-233.
- Shannon, E.J. ve Sandoval, F.G. (2002). Thalidomide can costimulate or suppress CD4+ cells' ability to incorporate [H3]-thymidine--dependence on the primary stimulant. *International Immunopharmacology* 2, 1143-1153.
- Spedding, M. (1985). Calcium antagonist subgroups. *Trends in Pharmacological Sciences* 6, 109-114.
- Staub, A.M. (1939). Antagonism between synthetic bases and histamine. *I. Annales Institutes Pasteur* 63, 400-436 cited in *Chem. Abstr.*, 34, 5163⁹, (1940).
- Strasser, K. ve Ludwig, H. (2002). Thalidomide treatment in multiple myeloma. *Blood Reviews* 16, 207-215.
- Surprenant, A., Horstman, D.A., Akbarali, H ve Limbird, L.E. (1992). A point mutation of the alpha 2-adrenoceptor that blocks coupling to potassium but not calcium currents. *Science* 257, 977-980.
- Teo, S., Resztak, K., Scheffler, M., Kook, K., Zeldis, J., Stirling, D. ve Thomas, S. (2002). Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes and Infections* 4, 1193-1202.
- Triggle, D.J. (1983). Calcium, the control of smooth muscle and bronchial hyperreactivity. *Allergy* 38, 1-10.
- Wilson, A., Schild, H.O. ve Modell, W. (1975). *Applied Pharmacology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK. ss.78-94.
- Wise, A., Grassie, M.A., Parenti, M., Lee, M., Rees, S. ve Milligan, G. (1997). A cysteine-3 to serine mutation of the G-protein Gi1 alpha abrogates functional activation by the alpha 2A-adrenoceptor but not interactions with the beta gamma complex. *Biochemistry* 36, 10620-10629.
- Zhong, H. ve Minneman, K.P. (1999). A1-adrenoceptor subtypes. *European Journal of Pharmacology* 375, 261-276.



Rana Beis, 1970 Ankara'da doğdu. 1991'de Uludağ Üniversitesi Fen-Ed. Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Anadolu Üniversitesi Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezinde göreve başladı. 1995 yılında Anadolu Üniversitesi Sağlık

Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında Yüksek lisansını tamamladı. 2000 yılında da "Tastromin'in Farmakolojik Etkileri" adlı doktora tezini bitirdi. Halen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında Yardımcı Doçent olarak görev yapmaktadır.



Yusuf Öztürk, 1958 yılında Ankara'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ankara'da tamamladı. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1980 yılında mezun oldu. Aynı fakültenin Farmakoloji Anabilim Dalında "Sıçan duodenumundaki bradikinin reseptörleri"

başlıklı tezi ile 1985 yılında TÜBİTAK bursu ile doktorasını tamamladı. 1984 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak atandı. 1986 yılında Yardımcı Doçent, 1987 yılında Doçent ve 1993 yılında Profesör oldu. 1997 yılında Eczacıbaşı Tıp ve Eczacılık Ödülü ile TÜBİTAK Bilim Teşvik ödülünü, 2001 yılında Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Ödülünü kazandı. 1987 yılından Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalının başkanlığını yürütmektedir. Halen Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Entitüsü müdürü olarak görev yapmaktadır.