

75280

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

GLUKOKORTİKÖİD UYGULANMIŞ RATLARDA
KAN GLUKOZ DOKU GLİKOJEN VE SERUM
C-PEPTİD DÜZEYLERİNE TAURİNİN ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

T. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Gülfem ERSÖZ

ANKARA-1991

ÖNSÖZ

Uzmanlık tez çalışmam süresince yardım ve önerilerini esirgemeyen tez danışmanım ve Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr.Bilge Gönül başta olmak üzere Fizyoloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine ve mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

i. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
ii. GENEL BİLGİLER.....	3
1. Taurin.....	3
2. Karbohidrat Metabolizması.....	10
2.1. Glikoliz.....	11
2.2. Glikojenezis ve Glikojenolizis.....	12
2.3. Glukoneojenezis.....	13
2.4. Kan şekerinin regülasyonu.....	13
3. Glukokortikoidlerin Karbohidrat Metabolizmasına Etkileri.....	18
iii. GEREK VE YÖNTEM.....	21
1. Genel Bilgi.....	21
2. Araştırma Planı.....	21
3. Tayin Yöntemleri.....	22
3.1. Kan Şekeri Tayin Yöntemi.....	22
3.2. Glukojen Tayin Yöntemi.....	23
3.3. C-peptid Tayin Yöntemi.....	24
4. Kullanılan Aletler ve Maddeler.....	24
5. Verilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	25
iv. BULGULAR.....	26
v. TARTIŞMA.....	32
vi. ÖZET.....	40
vii. İNGİLİZCE ÖZET.....	41
viii. KAYNAKLAR.....	42

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Taurin öküz safrasından izole edilmişinden beri yaklaşık birbuçuk yüzyıldır bilinen bir maddedir. 1975 yılındaki Hayes ve grubunca yapılan taurin ile ilgili yayından sonra bu maddeye, biyolojik, biyokimyasal ve tıbbi ilgili artmıştır(1).

Taurin (2 aminoetansülfonik asit) memeli dokularında yüksek konsantrasyonlarda bulunur(2). Bu β amino asit, özellikle kalp, iskelet kası, sinir sistemi gibi uyarılabilen dokularda vardır. Ayrıca safra tuzlarından taurokolik asit ile konjuge formda karaciğerde de bol miktarda bulunur(3).

Taurinin epinefrin veya digoksin ile indüklenmiş aritmide antiaritmik, sarkoplazmik retikulumda membran stabilize edici, deneysel geliştirilmiş nöbetlerde antiepileptik etkileri göstermiştir(4). Santral sinir sisteminde depresan etkisi vardır(5).

Safra tuzları sentezindeki iyi bilinen fonksiyonu yanı sıra, osmoregülasyon, Ca^{2+} akışındaki ayarlama, detoksifikasyon, sinirsel uyarılabilirlik regülasyonu(1), membran stabilizasyonu(6) gibi önemli metabolik olaylarda rol aldığı ileri sürülmektedir.

Ayrıca taurinin karbohidrat metabolizmasında önemli rolü olduğuna ilişkin çeşitli çalışmalar vardır. McCallum ve Sivertz ilk kez 1942 yılında taurinin hipoglisemik özelliklerinden söz etmişler ve kükürt içeren en potent

hipoglisemik ajan olduğunu savunmuşlardır. Donadio ve Formageot taurinin sıçan diaframında glukoz kullanımını artırdığını göstermişlerdir(3,4).

Glukoz yüklenmiş (3) soğuk ve immobilizasyon stresi uygulanmış(7) ayrıca alloxan, streptozotosin, ditizon gibi(4) maddelerle hiperglisemi oluşturulmuş deneklerde kan şekeri yükselmesine taurinin önleyici etkileri araştırılmıştır.

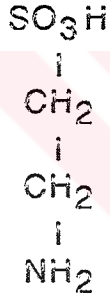
Organizma nörolojik veya fizyolojik karşılaştığı her tür strese ani ve belirgin bir ACTH artışı ile cevap verir. Bu olay dakikalar içinde adrenal kortekten glukokortikoid salgılanmasına neden olur(8).

Glukokortikoidlerin yüksek tek doz uygulanmaları ile kan şeker düzeyinde artış yaptıkları bilinmektedir(9). Bu çalışmada, yüksek tek doz glukokortikoid uygulamasına bağlı oluşacak, kan şeker, karaciğer, kas glikojen ve serum C-peptid düzeylerindeki değişikliklerin taurin ile etkileşimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

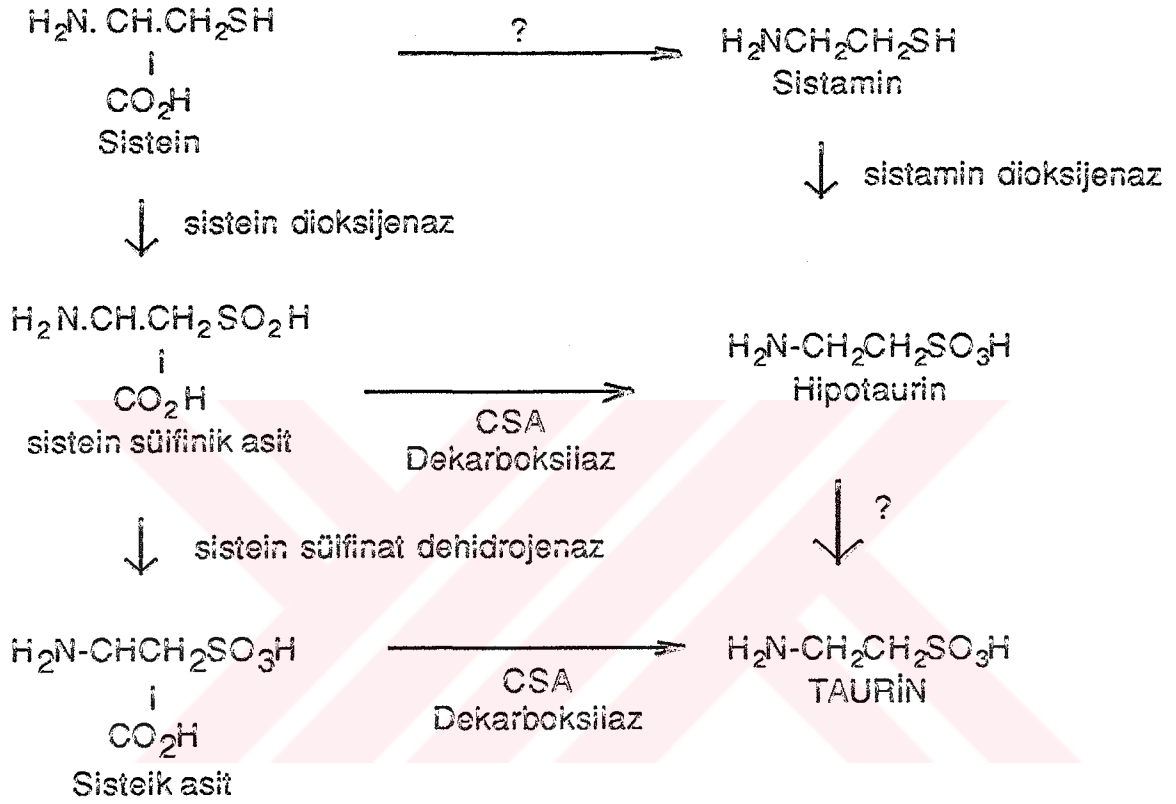
1. TAURİN:

Taurin renksiz, suda çözünebilir, molekül ağırlığı 125 olan bir β -amino asittir. Taurin esansiyel bir aminoasit olan metionin ve nonesansiyel bir amino asit olan sisteinden sentezlenir(1).

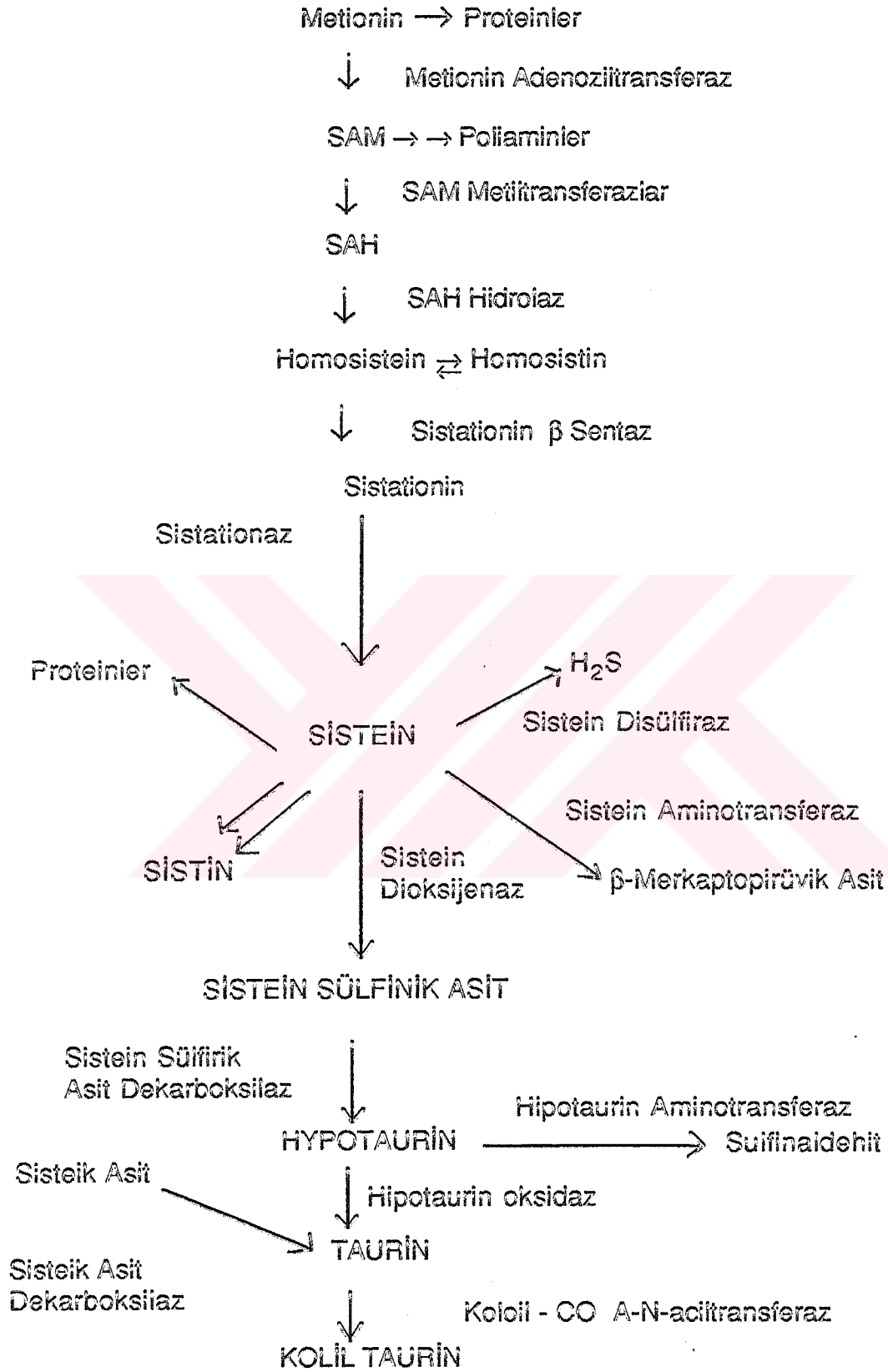


Şekil 1: Taurin

Amino grubu ikinci veya β karbonunda bulunduğu için β amino asittir. Memelilerde sülfür metabolizmasının son ürünüdür. Taurin biyosentezi metioninden sistein oluşumuna kadar bir dizi basamak içerir. Organizmadaki taurin havuzunu, diyetle alınan kükürtlü aminoasitlerin, endojen metabolizması belirler. Dolayısıyla taurin düzeyi, öncü amino asitlerin diyetle alınmasına ve sentezlenen taurin miktarına bağlıdır(2).



Şekil 2: Taurin biyosentezinin yolları(14).



Şekil 3: Kükürlü amino asitlerin taurin oluşum metabolizmaları(14).

CSAD aktivitesinin doku taurin kapasitesini yansıttığına ilişkin genel bir kanı vardır(10). CSAD kapasitelerine göre insanların ratlara göre karaciğer taurin sentez kapasiteleri düşüktür(11). CSAD bu transsülfürasyon sürecinde B₆ vitaminini koenzim olarak kullanır. B₆, metionin(12) ve total protein(13) alımındaki azalmalar taurin biyosentezinde eksikliğe neden olur. taurin sentezi asıl olarak karaciğer ve beyinde oluşur(14).

Toplam vücut taurini 12-18 gr.dir. bunun 15-66 mg.ı plazmada bulunur(13). Beyin, kalp kası, karaciğer, böbrek ve kasda hücre içi taurin konsantrasyonu oldukça yüksektir. İskelet ve kalp kasında hücre içinde en fazla miktarda bulunan serbest amino asittir. Beyinde de sadece serbest glutamik asit miktarı taurinden fazladır. Taurin, hücrede protein ve peptidlere bağlı olarak bulunmadığı için, protein yıkımı, hücre içi konsantrasyonunu değiştirmez. Hücre içi konsantrasyonunun değişmesi için, hücre duvarının travma veya radyasyona bağlı olarak harap olması gerekir(14). Beyinde pineal pitüiter bezlerde ve retinada taurin konsantrasyonu beyin diğer bölümlerine oranla daha yüksektir. Adrenal bezlerde(7) ve pankreasda da(4) göreceli olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

TABLO I. ÇEŞİTLİ ORGANLARIN TAURİN MİKTARLARI (mM/kg doku)(14).

Kalp	30	Mide	9
Akciğer	13	Timus	11
Karaciğer	2	Serebellum	3
Kas	15	Pons	4
Böbrek	11	Orta Beyin	3
Dalak	16	Frontal korteks	6
İnce Barsak	15	M.Spinalis	4
Kalın Barsak	12		

Taurin santral sinir sisteminde hem nöronlarda hem de glial hücrelerde bulunur, bu dokulardaki yoğunluğu birbirinden farklılık gösterir. Serebral korteks, serebellum, olfaktör kabartılar ve striatumdaki konsantrasyonu, pons, medulla ve m.spinalis dekine göre daha yüksektir(1). Diğer organların aksine eksiklik durumlarında da beyin taurin konsantrasyonu sabit tutulur. Yapılan çalışmalar, taurinin sinir sisteminin gelişmesinde, önemli etkileri olduğunu ve hücre göçünde rol oynadığını ortaya koymuştur(15). Ayrıca serebellar fonksiyon ve sinirsel uyarlabilirliğin sağlanması, hormon salınımını ayarlayıcı ve antikonvüzan etkilerinin olduğuna ilişkin yayınlar vardır(1). Etanol ile oluşturulan uyku süresini taurinin artırdığı santral sinir sisteminde depresan rolü olduğu bildirilmiştir(5).

Taurin biyosentezi, gelişim durumu incelenen tür ve dokuya bağlı değişiklik gösterir. Taurin biyosentesinin memelilerin gençlerinde, erişkinlerine göre sınırlı olduğu bunun da sistationaz veya sistein oksidaz enzimlerinin aktiviteilerinin sınırlı olmasından kaynaklandığı bildirilir(14).

Litoralon da denilen glutaurin paratiroid bezinde sentezlenir, aynı zamanda beyinden de izole edilmiştir. Makrofaj reaksiyonunun destelenmesi, x ışınlarından koruma, vitamin A etkisinin güçlendirilmesinde daha düşük konsantrasyonlarda taurin benzeri etki yapar. Glutaurin aynı zamanda taurinin hücre içi depo formudur ve beyindeki hücre içi taurin havuzunu oluşturur(1,14).

Taurin kalp kasındaki serbest amino asitlerin %60'ını oluşturur. Kalp dokusunda taurin sentezlendiği halde, myokard taurininin büyük kısmı plazmadan sağlanır. Taurinin kardiovasküler sisteme etkileri arasında

antiaritmik, Ca miktarına bağlı olarak pozitif veya negatif inotropik etkileri, Ca paradoksuna antagonistik etkisi, hipotansif ve dijital etkisini potansiyelize edici etkileri sayılabılır(1,16,17,18,19). Kalp kontraksiyonuna taurinin katkısı ile ilgili araştırmalarda, taurin ile Ca arasındaki direk ilişkinin çok zayıf olduğu ancak sarkolemmaya Ca bağlanmasını taurinin artırdığı gözlenmiştir. Bu etkinin taurinin aksiyon potansiyeli sırasında hücre içi Ca miktarını artırmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir(17).

Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde önemli görevleri olan safra tuzlarının fizyolojik Ph da çözünebilmeleri için peptid bağlanma ile gliisin ve taurinle bağlanmaları gerekir. Taurin ile bağlanma gliisine orania sekresyon hızında ve kolesterol çözünürlüğünde daha fazla artış yapar. Litokolik asit ile oluşturulan kolestazisin taurin ile önlendiği gösterilmiştir(20).

Vücut taurin dengesi böbreklerle ayarlanır(2). Böbreklerden taurin geri emilim kapasitesi düşük olduğu için idrarda fazla bulunan bir amino asittir(14). Böbreklerden safra tuzları ile konjuge olmuş taurin yeterli miktarda emilir(21). Böbreklerin maturasyonu ile taurin geçirgenliği arasında ilişki vardır(14). Diyetteki taurinin düşük miktarda olması halinde beyin taurin konsantrasyonunu sabit tutmak amacı ile böbrekler uyum gösterir(22,23).

Taurinin karbohidrat metabolizmasında rolü olduğuna dair deliller vardır. Hipoglisemik etkisi olduğu ilk kez 1942 yılında McCallum ve Sivertz tarafından ortaya konmuştur. Donadio ve Formageot da sıçan diaframında taurinin glukoz kullanımını artırdığını öne sürerler(3). Ayrıca Tokunaga ve arkadaşları streptozotosin ile diabet oluşturmuş ratlarda(4), Nakagawa ve

arkadaşları ise soğuk + immobilizasyon stresine bağlı oluşan hiperglisemide taurinin hipoglisemik etkilerini incelemişlerdir(7).

Taurin karbonhidrat metabolizmasında yalnızca insülinin etkilerini taklit etmekle kalmaz aynı zamanda hücreye amino asit alımını da artırır. Bu sonuçlar taurinin potent bir insülin agonisti olduğunu ve etkilerini insülin reseptörü ile ilişkili olarak gösterdiğini düşündürür(24). İzole perfüze sıçan kalbinde taurinin insülin etkilerini potansiyalize ettiği gösterilmiştir(25). Kulakowski ve Mauro, boius glukoz enjeksiyonu ile hiperglisemi oluşturulmuş sıçanlarda taurinin kan şekerini düşürdüğünü karaciğer ve kas dokusuna 3-0 metil glukoz, alımını artırdığını ve karaciğer glikojen sentezini artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada insülin düzeylerinde değişiklik görülmemiştir(3).

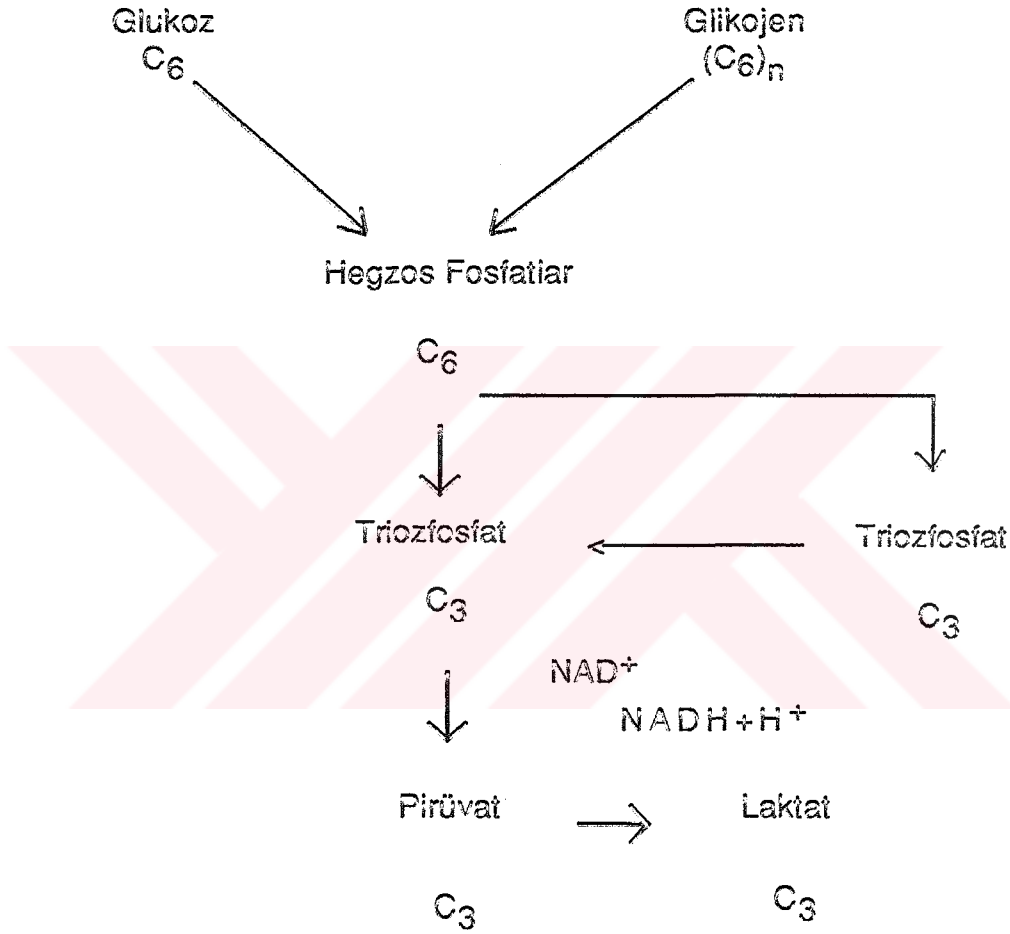
Taurin inek sütü dışında tüm hayvansal gıdalarda bol miktarda bulunur. İnek sütünde, diğer memelilerin sütlerine göre gebeliğin uzun süreli olmasına bağlı olarak, taurin düzeyi düşüktür(14).

Ayrıca kükürt içeren tüm amino asitlerden organizmada sentezlenir. İnsan yavrusunun safra asitlerini glisin ile konjuge edebilme hızı yavaş olduğu için taurin eksikliği daha azdır. Ancak süt çocuğunda CSAD aktivitesinin az olmasına bağlı olarak taurin sentezleyebilme kapasitesi düşüktür, bu nedenle 1984 yılında A.B.D'de formüli mamalara 50 mg/lit taurin ekleme zorunluğu getirilmiştir. Taurin bitkisel gıdalarda bulunmadığı için, mainütrisyon bağlı olarak eksikliği oluşabilir. Normal bir beslenme rejiminde taurin miktarı 40-400 mg/24 st. dir(1).

2. KARBOHİDRAT METABOLİZMASI:

İnsanda karbohidrat metabolizması şu basamaklarda incelenir.

1. GLİKOLİZ: Glukoz veya glikojenin Embden-Meyerhoff yolu ile pirüvat ve laktata oksidasyonu.



Şekil 4: Glükoliz(26).

2. GLİKOJENEZİS: Glikojenin glukozdan sentezlenmesi.

3. GLİKOJENOLİZİS: Glikojenin yıkılması. Karaciğerde glikojenin yıkımı ile açığa çıkan asıl ürün glukoz, kasta ise pirüvat ve laktattır.

4. **PIRÜVATIN ASETİL CO A'YA OKSİDASYONU:** Bu şekilde glikoliz ürünleri sitrik asit siklusuna girerler.

5. **HEGZOZ MONOFOSFAT YOLU: (PENTOZ FOSFAT ARAYOLU, FOSFOGLUKONAT OKSİDATİF ARA YOLU, DİREK OKSİDATİF ARA YOLU).**

Glukozun Oksidasyonu için Embden-Meyerhoff ara yoluna bir alternatiftir. NADPH ve riboz gibi önemli ara ürünlerin oluşumunu sağlar.

6. **GLUKONEOJENEZİS:** Glukojenik aminoasitler laktat, ve gliserolden glukoz veya glikojen sentezlenmesidir(26,27).

2.1. Glikoliz:

Canıda tüm dokularda oluşan bir olaydır. Aerobik ve anaerobik koşullarda olmak üzere ikiye ayrılır. Aerobik koşullarda kıyaslandığı zaman anaerobik koşullarda belirli miktarda enerji sağlanması için daha fazla glukozun glikolize uğraması gereklidir. Bu olay için tüm enzimler hücrenin ekstrasitoplazmik matrisinde, sitozolde bulunur(26,27,28,29,30).

Hipoksik koşullarda çalışmaya eğilimi olan dokular laktat üretme eğilimindedirler. Bu olay iskelet kasında görülür, bu organın çalışma kapasitesi, oksijenasyonu ile sınırlı değildir. Eritrositlerdeki glikoliz ise aerobik koşullarda da laktat oluşumu ile sonlanır. Eritrositte pirüvatın aerobik oksidasyonu için gerekli enzimler yoktur. Eritrositin enerji gereksiniminin %90'ı glikoliz ile sağlanır(26,27).

2.2. Glikojenezis ve Glikojenolizis

Glikojen sentezi ve yıkımı bir seri reaksiyonun geri dönmüş hali değildir. İki de farklı enzimlerin katalizlediği farklı metabolik yollardır.

Glikojen bütün vücut dokularında sentezlenir fakat kas ve karaciğer esas olarak sentezlendiği yerlerdir(26).

Tablo II. Normal Erişkinde, Glikojen Miktarları(26).

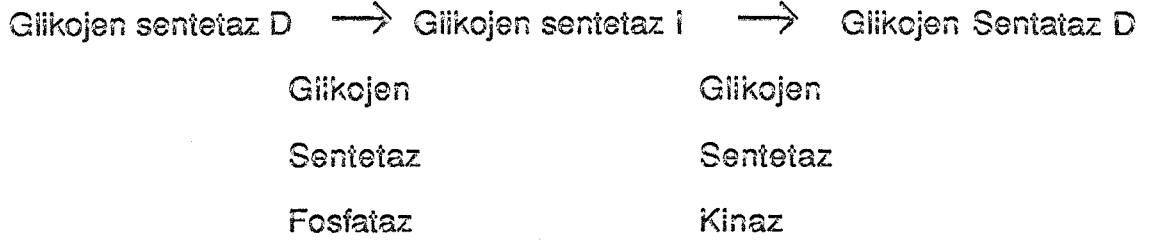
Karaciğer Glikojeni	%4 = 72 gr
Kas glikojeni	%0.7=245 gr
Hücre dışı glikoz miktarı	%0.1=10 gr
Toplam	327 gr.

İnsanlarda karaciğer ağırlığının en fazla %6'sı glikojen olarak depolanabilir. 12-18 saatlik açlıktan sonra karaciğer glikojeninin büyük kısmını kaybeder(27,28).

Kas glikojeni ise ağırlığının %1'i civarındadır. Uzun süreli şiddetli egzersizle kaybolabilir. Kas glikojeni kastaki glikoliz için hazır hegzoz kaynağıdır. Karaciğer glikojeni ise özellikle açlıkta kan şekerini temin için hegzoz birimlerini dışarı verir(26,27,29,30).

Glikojen sentezinden sorumlu glikojen sentetaz enzimi kas ve karaciğer de birbirine dönüşebilir iki formda bulunur. Bunlardan biri glikojen sentetaz D (D:dependent:bağımlı) dir. Aktivitesi için Glukoz 6-fosfatın varlığı gereklidir. Glikojen sentetaz I (independent: bağımsız) ise Glukoz 6-fosfat varlığında K_m değeri düşer. Fizyolojik glukoz 6 fosfat konsantrasyonlarında

Glikojen sentetaz I. enzimin aktif formudur(26,27,31). Glikojen sentetaz kinaz ise sadece C-AMP varlığında aktiftir.



Glikojen yıkımı fosforilaz enzimi ile başlar. Karaciğerde bu enzim aktif ve inaktif formlarda bulunur. Kas fosforilazı karaciğerdekinden immünolojik olarak farklıdır. Fosforilaz A C-AMP yokluğunda, fosforilaz B ise C-AMP varlığında aktiftir. Fosforilaz A enzimin fizyolojik aktif formudur. Fosforilaz B'nin fosforilaz A'ya dönüşümü glikojenolizin artması için gerekli mekanizmadır. Kas fosforilazı adrenalin tarafından aktive edilir. İskelet kası fosforilazı glukagondan etkilenmez ancak kalp kası fosforilazı etkilenir(26,27,28,29,30).

2.3. Glukoneojenezis

Glukoz veya glikojenin karbohidrat dışı kaynaklardan sentezlenmesidir. Glukoneojenezis, sitrik asit siklusu ve glikoliz reaksiyonlarının tersine dönmesi ile oluşur. Memelide karaciğer ve böbrek başlıca glukoneojenezis oluşan dokulardır. Glukoneojeneziste kullanılan başlıca substratlar glukojenik amino asitler, laktat ve gliseroidür(26,27).

2.4. Kan Şekerinin Regülasyonu

Kan şekeri kaynakları diyet karbohidratı, glukoneojenezise giren glukojenik bileşikler ve glikojenoliz ile yıkılan karaciğer glikojenidir(26).

Normoglisemide karaciğer, glukozu üreten organdır. Kan şeker düzeyi yükseldikçe karaciğerden glukoz atılım hızı azalır. Sıçanda V.hepatika glukoz düzeyi 150 mg/dl olduğu zaman glukozun hücreye giriş ve çıkışının eşit olduğu düşünülür. Karaciğer hücreleri glukozu serbestçe geçirirler. Diğer dokular ise glukozu geçirmezler. Bu dokularda glukozun hücre içine girmesi hız kısıtlayıcı basamaktır ve hekzokinaz enzimi ile fosforile edilir(26,27).

Glukozun hücre içine alınmasını ayarlayan başlıca hormon insülin dir. İnsülin pankreasın β hücrelerinde sentezlenir ve hiperglisemiye cevap olarak kana verilir.

İnsülin pankreas β hücresi endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Daha sonra golgi cisimciğine taşınır. Burada membrana bağımlı granüllerde depolanır. Bu membranlar hücre membranı ile füzyona uğrarlar ve insülin egzozitozis ile hücre dışına atılır. β hücresinin bazal laminasını, komşu kapilleri ve endoteii geçerek kana karışır(29,30). Diğer polipeptid hormonlar ve ilgili proteinler gibi insülin de daha büyük bir preprohormonun bir bölümü olarak sentezlenir. İnsanda insülin sentezi için gerekli gen 11. kromozomda bulunur(31,33).

m.RNA'da translasyon 24 amino asit içeren bir prepeptid oluşumu ile başlar. Geride kalan molekül, katlanır ve proinsülini oluşturmak üzere disülfid bağları oluşur. 82 amino asitli proinsülin, uzun süreli stimülasyon sonucunda ve bazı adacık hücre tümörlerinde sentezlenir(29,31,32). İnsülinin 21 amino asitli A ve 30 aminoasitli B bölümlerini bağlayan peptid kısım ise granüllerden salgılanma öncesi kopar. Bağlanma olmadan molekülün disülfid köprülerini

oluşturmak üzere katlanması kolay olmaz. Bağlanmadan sonraki peptid C-peptid (connection peptide) adını alır. 31 amino asit içerir, ve insülinin biyolojik aktivitesinin %10'una sahiptir. RIA ile ölçümü yapılabilir insülin tedavisindeki hastalarda β hücre fonksiyonunu anlamak için iyi bir göstergedir. İnsanda dolaşımdaki insülinin yarı ömrü 5 dakikadır. Tüm dokular insülini metabolize edebilirler, ancak insülinin %80'den fazlası karaciğer ve böbreklerde yıkılır(29,32). İnsülini inaktive eden 3 ayrı sistem vardır. Bunlardan ikisi disülfid bağlarını ayırır 3.yol ise peptid zincirlerine bağlanmadır. İnsülinin disülfid bağlarının enzimatik yıkımında rol alan enzim hepatic glutatyon insülin transhidrogenazdır(29).

Yüksek karbohidratlı beslenmeden sonra kan şekerinin artması, insülin salınmasına neden olur. İnsülin, hemen hemen tüm hücrelerde glukozun hızla hücre içine alınmasını, depolanmasını ve kullanılmasını sağlar. Bu etkileri, karaciğer kas ve yağ dokusu hücrelerinde daha belirgindir. İnsülinin en önemli etkisi, kandaki glukozu karaciğerde glikojen formunda depolamaktır. Açlıkta, karaciğer glikojenini kana glukoz olarak vererek kan şekerinin sabit tutulmasını sağlar(28,30).

İnsülin karaciğer hücresine glukoz alımını ve depolanmasını şu yollarla sağlar.

1. Karaciğer glikojeninin glukozu yıkımını sağlayan fosforilaz enziminin aktivitesini insülin inhibe eder.

2. İnsülin, karaciğer hücresinde glukozun ilk fosforilasyonunu başlatan enzim olan glukokinaz aktivitesini artırır. Fosforile olmuş glukoz karaciğer hücresinden kana geri çıkamaz.

3. İnsülin fosfofrüktokinaz, glikojen sentetaz gibi glikojen sentezinde görevli enzimlerin aktivitelerini artırır.

Tüm bu etkilerle insülin karaciğer ağırlığının %5-6'sına varan oranda glikojen depolamasına neden olur. Ayrıca insülin karaciğer glikojeninin yağ asitlerine çevrilmesini ve yağ dokusunda depolanmasını sağlar. Glukoneojenezis için gerekli enzimlerin miktar ve aktivitesini azaltarak glukoneojenezisi önler.

Kas dokusu enerji ihtiyacını normal koşullarda yağ asitlerinden sağlar. Bunun nedeni dinlenme anında, kas membranının glukozu geçirmek için insüline ihtiyaç duymasıdır. Yemek aralarında salgılanan insülin miktarı da yeterli glukozu kas hücresine sokmak için çok azdır. Ancak ağır egzersiz yapan kas lifleri, bilinmeyen nedenlerle, insülin yokluğunda da glukozu çok geçirirler. Ayrıca yemekten kısa süre sonra, kan şekerinin henüz yüksek olduğu sırada pankreastan yüksek miktarda insülin salgınır ve bu insülin glukozun kas hücresine girmesini sağlar. Ayrıca insülin kasta insülinin fosforilasyonunu sağlayan, fosfofrüktokinazın aktivitesini artırır(26,28,30).

Toklukta, insülin glukozun kas hücresine girmesine neden olduğu halde, egzersiz yapılmıyorsa, kasta glikojen ağırlığının %1'i oranında depolanır. Ancak bu miktar genellikle %1'in üzerine çıkar ve bu glikojen kasan anaerobik, enerji ihtiyacı için kullanılır.

Kas glikojeni karaciğer glikojeni gibi glukozu çevrilip kana verilmez. Bunun sebebi de karaciğer hücresinin tersine, kas dokusunda Glukoz 6.fosfataz enziminin bulunmamasıdır(26).

İnsülin glukozun kas hücresine girmesini, karaciğer hücresindekinden farklı yolla sağlar. Karaciğer hücresine girişi glukokinaz enzimi etkisi ile glukozun fosforilasyonu ile olur(28).

Oysa kas hücresinde, glukoz taşınmasını kolaylaştırmak için insülin direk membrana etki eder. Bu taşınma kolaylaştırılmış difüzyona örnektir. Taşınmayı bir taşıyıcı kolaylaştırır. Fakat enerji gradientine karşı taşınmayı sağlayacak enerji harcaması yoktur. Henüz tam olarak aydınlanmamış olan bu mekanizmada insülinin hücre membranında 300.000 M.A.'da reseptör proteine bağlandığı ve bu olayın taşınmayı aktive ettiği bilinmektedir(28).

İnsülin beyin hücresi dışında vücudun diğer tüm hücrelerine glukoz girişini kolaylaştırır. Beyin hücreleri enerji kaynağı olarak sadece glukozu kullandıkları için glukozun beyin hücresine girişi insülininden bağımsızdır (28,29,30).

Ön hipofizden çıkan ACTH büyüme hormonu gibi hormonlar ise kan şekerini yükseltme eğilimindedirler.

Büyüme hormonu hipoglisemik durumlarda salgılanır. Kas dokusuna glukoz alımını azaltır. Bu tamamen, kas dokusuna doğrudan etki ile değildir. Yağ dokusundaki glukoz kullanımını azaltan yağ asitlerini harekete geçirir(26).

ACTH'nin karbohidrat metabolizmasına etkisi adrenal korteksten glukokortikoid hormonların salgınmasına neden olarak indirektir.

Adrenal medulladan salgılanan epinefrin de kasta glikojenolizi başlatır. Ancak kasta glukoz 6 fosfataz enzimi bulunmadığı için, glikojenoliz,

laktat oluşumu ile sonlanır. Oluşan laktat kana verilir ve glukoneojenik mekanizmalarıyla karaciğerde tekrar glikojene dönüşür (Cori siklusu). Hipoglisemi nöral sempatetik bir deşarj yapar bu da epinefrin salgısını artırarak glikojenolizi uyarır bu olayı kan glukoz konsantrasyonu artışı izler(26,28)

Pankreasın α hücrelerinden salınan glukagonda fosforilaz enzimini uyararak glikojenolize yol açar. Ancak epinefrinin tersine glukagonun kas fosforilazı üzerine etkisi yoktur. Glukagon aynı zamanda amino asitlerden ve laktattan glukoneojenizis ile glukoz oluşumunu sağlar(28,29).

Tiroid hormonunun da kan şekeri regülasyonunda görevi vardır. Tiroksinin diabetojenik etkisi bilinir. Tirotoksik hayvanların karaciğerlerinde glikojen bulunmaz. Hipertiroidisi olanlarda kan şekeri yüksek olduğu halde, hipotiroidiklere düşük seyrederek. Ayrıca tiroid fonksiyonu az olanlar normal ve hipotiroidiklere göre insüline daha az duyarlıdır. Tiroid hormonunun karbohidrat metabolizmasına bu etkileri son organ cevabına, insülin yıkım hızına veya her ikisine birden bağlı olabilir(26,28,29).

3. Glukokortikoidlerin Karbohidrat Metabolizması ile İlişkileri:

Glukokortikoid etkinin %95'inden hidrokortizon (kortizol) sorumludur. İnsanda en fazla salgılanan glukokortikoid kortizoidür. Sığan, fare ve kuşlarda ise kortikosterondur(28,29,34). Glukokortikoidler glukoz metabolizmasını belirgin şekilde etkiledikleri için bu adı alırlar(33).

Adrenal kortekste glukokortikoid hormon yapımı ve salınmasını hipofiz ön lobundan salınan ACTH kontrol eder. ACTH'nin kortekste steroid

yapımını artırıcı etkisinin adenilat siklaz C-Amp ile ayarlandığı bu olayda prostaglandinlerin modulatör oldukları gösterilmiştir. Lokal prostaglandinler, hipotalamusta CRH salınmasını ve ön hipofizde ACTH salınmasını artırarak da hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemini etkilerler. Stres yaratan tüm durumlar, sinirsel stimuluslar ile, ön beyin ve beyin sapı retiküler formasyonu üzerinden CRH salınmasını artırırılar. Stresin derecesine göre kortizol salgısı on katına kadar artabilir(33,34).

Plazmada kortizol, kortikosteroid bağlayıcı globuline %95 oranında bağlanır. KBG karaciğerde sentezlenen bir α_2 globulindir. Diğer %5 oranındaki kortizol, serbest formda veya albümine gevşekçe bağlanmış olarak kanda dolaşır. Hedef hücrede etki gösteren de bu kısımdır. Plazmada yarı ömrü 90-110 dakikadır. Glukokortikoidler karaciğerde metabolize edilerek, suda çözünür hale getirilir ve idrarla atılırlar(34).

Glukokortikoidlerin karbohidrat metabolizmasındaki etkileri doz bağımlıdır. Açlıkta ve diabette glukoneojenezisi uyarırlar. Böbreklere ve karaciğere alınan amino asit miktarını artırırlar. Proteinlerden glukoz sentezini ve glikojen sentetaz miktarını artırarak karaciğer glikojenini artırırlar. Glukoz düzeyindeki bu artış insülin miktarını da artırır(28,34).

Glukokortikoidler ayrıca hücredeki glukoz kullanımını azaltırlar. Bunun nedeni tam bilinmez ancak, glukozun hücreye girişi ile son yıkımı arasında bir noktada glukoz kullanımının azaldığı görüşü vardır(28).

Yapılan çalışmalarda invivo hidrokortizon uygulaması ile ilk iki saatde kan şekerinde artış olduğu halde, glikojen düzeylerinin değişmediği

gösterilmiştir(9). Glukokortikoid uygulama ile mitokondriyal metabolizma artışı için en az 3 saat (35.36), deksametazon uygulamasına bağlı glukagonun uyardığı glükoneojenezis için ise 5,15 saat (37) gerektiği yayınlanmıştır.

Glukagon ve epinefrin gibi glukokortikoid salınımını da glukoz miktarındaki düşüş stimüle eder, aslında glukokortikoid sekresyonu spesifik olarak hipoglisemiye bağlı değildir ancak stres karşısında oluşan spesifik olmayan reaksiyonun bir göstergesidir. Hipoglisemi de organizma için stres koşullarından biridir(38).

Adrenal glukokortikoidlerin ayrıca glikojenolizisi uyaran hormonlardan glukagon ve epinefrinin salınmasında kofaktör rolü vardır. Adrenal glukokortikoidler karaciğerde glikojen sentezini uyardıkları gibi hormon bağımlı glikojen yıkımına da öncülük ederler. Genelde glikojen katabolizmasındaki kofaktör etkileri daha fazla kabul edilir(39).

III. GEREÇ VE YÖNTEM:

1. Genel Bilgi

Bu çalışmada 41 adet her iki cinsten ağırlıkları 216 ± 10.6 gr. arasında değişen sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar normal laboratuvar şartlarında 10'luk gruplar halinde tutulmuş, herhangi bir diyet veya içme suyu kısıtlaması yapılmamıştır. Deneye alınmadan önce 18 saat aç bırakılmışlardır.

2. Araştırma Planı

Glukokortikoid uygulamaya bağlı oluşması beklenen kan şekeriindeki değişikliği tesbit etmek amacı ile 5 denek kullanılmıştır. 80 mg/kg hidrokortizona eşdeğer dozda metilprednizolon (16 mg/kg) tek doz subkutan verilmiş(40) ve hayvanlara anestezi uygulanmadan kuyruk venieri kanatılarak, belirli zaman aralıkları ile kan şekeri kontrolü glukostik (Bayer-Ames) ile yapılmıştır.

Kontrol grubundaki 6 hayvana 0 ve 30 dakikalarda serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmış, 2. gruptaki 10 hayvana 16 mg/kg subkutan metilprednizolon 3.gruptaki 10 hayvana 200 mg/kg intraperitoneal taurin, 4.gruptaki 10 hayvana ise 0. dakikada 16 mg/kg subkutan metilprednizolon 30.dakikada 200 mg/kg Intraperitoneal taurin uygulanmış ve denekler eter anestezi ile dekapite edilerek öldürülmüşlerdir.

Hayvanların kanları, karaciğer ve kas dokuları alınmıştır. Ayrılan serumlarda glukoz ve c-peptid düzeyleri, dokularda ise glikojen düzeyleri tayin edilmiş ve elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

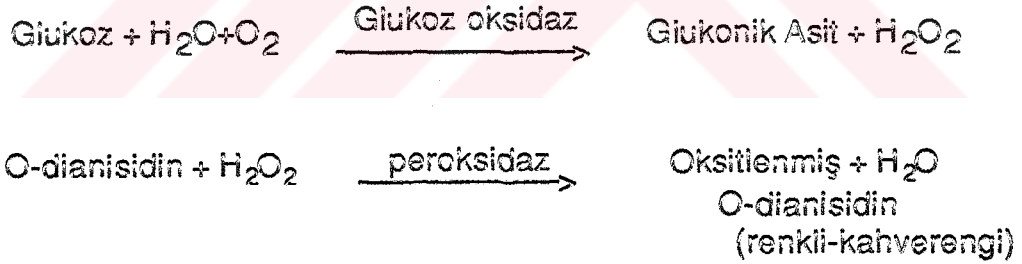
3. Tayin Yöntemleri:

3.1. Kan şekeri Tayin Yöntemi: Technicon RA-1000 otoanalizerde Glukoz Oksidaz yöntemi ile (mg/dl) tayin edildi. (41)

Prensip:

Glukoz Oksidaz enzimi; glukozun, glukonik asit ve hidrojen peroksidasyonunu katalizler.

O-dianisidin gibi enzim peroksidaz ve kromojenik oksijen akseptörü eklenmesi sonucunda ölçülebilir renklenme olur.



Reaktifler:

1. Fosfat Tamponu (Ph:7, 0.1 mol/l)
2. Peroksidaz reaktifi
3. Glukoz oksidaz reaktifi
4. Fenol solüsyonu
5. Standart solüsyon

Deneyimizde sigma glukoz No: 510 kiti kullanıldı.

İşlemler:

50 µl serum alınarak, 2 ml glukoz oksidaz reaktifi ile cam tüpte karıştırılır.

- 2 ml fenol reaktifi eklenip, kapağı kapatılıp çalkalanır
- 37°C su banyosunda 15 dakika ısıtılıp, soğutulur
- Köre karşı 510 nmde okunur.

Hesaplama:

$$\frac{\text{Numune Absorbansı} \times \text{Standart}}{\text{Standart absorbansı}} \times \text{Konsantrasyonu} = \text{Numune Konsantrasyonu}$$

3.2. Glikojen Tayin Yönetimi: Dokulardan 50 mg. örnekler alınarak Sıvı LO yöntemi ile glikojen tayinleri yapıldı(42).

- Karaciğer ve kas dokularından 50 mg.lik örnekler alındı.
- Buz banyosunda $\text{Na}_2 \text{SO}_4$ ile doyurulmuş % 30'lük KOH solüsyonundan bu dokulara 1.5 ml eklendi.
- Kaynar su banyosunda homojen bir solüsyon oluşuncaya kadar 20 dakika beklendi.
- Tüpler buz banyosunda soğutuldu.
- Solüsyon üzerine %95'lik etanolden 1.2. katı eklendi.

-30 dk. buzda bekletilip 20 dk. 3000 devirde santrifüje edildi.
Süpernatant ayrıldı.

- Çöken glikojen 3 ml. distile suda çözöldü.

- Test tübüne 1 ml bu solösyondan, bir başka test tübüne 1 ml standart glikojen solösyonu, diğer bir tüpe ise kör olarak kullanılmak üzere 1 ml. distile su alındı.

- Tüplere 1 ml %5 fenol solösyonu eklendi.

- 10 dk. beklendi, vortexte karıştırıldı, 25°C'lik su banyosunda 20 dk. beklendi. Spektrometrede 490 nm.de okundu.

$$\text{Hesaplama: gr glikojen/100 gr doku} = \frac{\text{Numune Optik Absorbansı}}{K} \times \frac{V}{v} \times \frac{10^{-4}}{\text{doku ağırlığı (gr)}}$$
$$K: \frac{\text{standart solösyonunu optik absorbansı}}{5} \times 10^{-3}$$

3.3. C-Peptid Tayin Yöntemi:

C-peptid düzeyleri RIA ile tesbit edildi. Bu yöntemde kullanılan atiserum rat insülini ile %28 oranında reaksiyon vermektedir(48).

4. Kullanılan Aletler ve Maddeler:

Santrifüj: Nüveföj 615

Hassas Terazi: Bosch

Spektrofotometre: Bosch and Lomb, Spectronic 21

Su Banyosu: Nüve SB-100

Otoanalizer: Technicon R-A 1000

-Prednoi (Mustafa Nevzat)

- Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) (crystalline %99, sigma)

- Glikojen (sigma)

- Glucostix (Ames-Bayer)

5. Verilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:

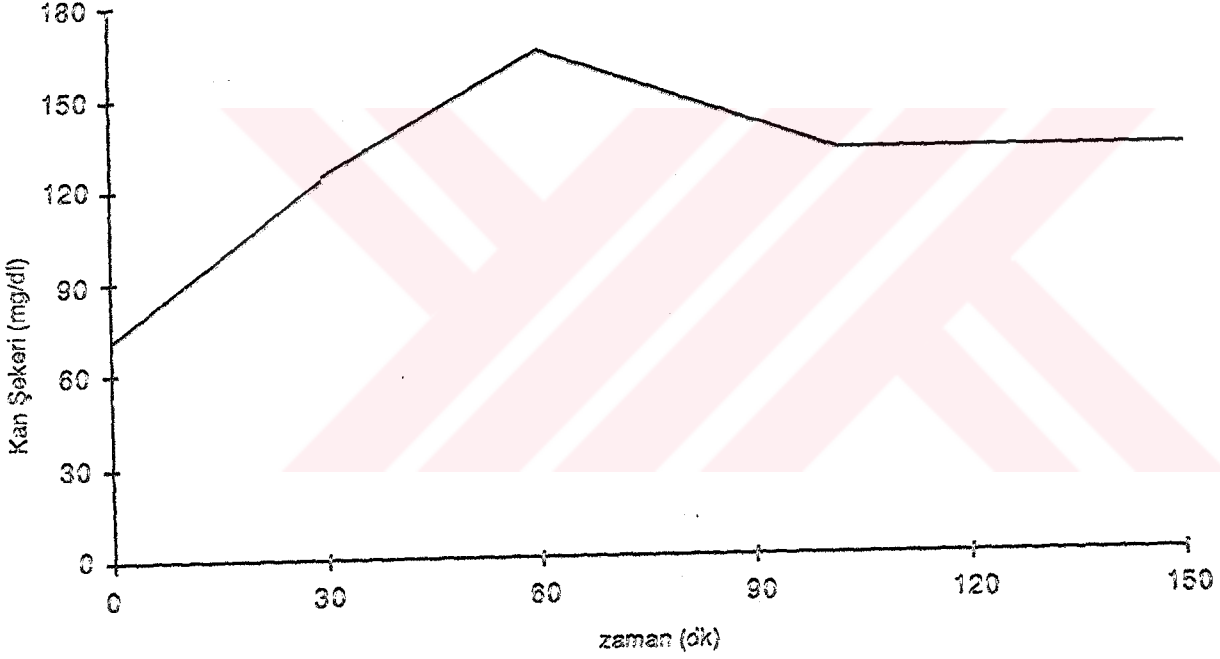
Deneylerde elde edilen sonuçların sayısal değerleri ortalama \pm standart hata şeklinde ifade edilmiştir.

Gruplar arasındaki farkların karşılaştırılması "Varyans Analizi" ile yapılmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunması durumunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğu "en küçük önemli fark" yöntemi ile araştırılmıştır.

Ayrıca karşılaştırılan gruplardaki denek sayılarının az olması nedeni ile karşılaştırmalar "Kruskal Wallis" testi ile de yinelenmiştir. Bu yöntemle gruplar arasında anlamlı fark bulunması durumunda grupların ikili karşılaştırmaları mann-whitney u testi ile yapılmıştır.

IV. BULGULAR:

16 mg/kg metilprednisolon subkutan uygulanan 5 denege ait kan şekeri sonuçları 0,20,40,60,80,100,130,160. dakikalarda kuyruk veni kanatılarak glukostik (Bayer-Ames) ile değerlendirilmiş, sonuçlar aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.



Grafik I: Metilprednisolon (16 mg/kg sc) uygulamasını izleyen 60 dakikada kan şekeri en yüksek değere (160 mg/dl) ulaşarak 100.dakikada geri dönmektedir. (140 mg/dl).

Kontrol ve deney gruplarına ait kan şekeri sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

TABLO III. Kontrol ve deney gruplarına ait kan şekeri (mg/dl) sonuçları.

GRUPLAR	\bar{x}	ss	sh	n
1 kontrol	97.1±2.7	6.6	2.7	6
2 Metilprednizolon	154.4±6.1	18.5	6.1	9
3 Taurin	115.7±6.4	23.5	6.4	9
4 Metilprednizolon + Taurin	137.6±1.6	4.8	1.6	9

F: 18.9805 p<0.05

KW: 20.02 p<0.05

Gruplar arasındaki fark (p<0.05) anlamlı bulunmuştur. Gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldıklarında sadece 1 ve 3 gruplar arasındaki fark anlamsız (p>0.05) diğerleri anlamlıdır. (p<0.05)

Kontrol ve deney gruplarının karaciğer glikojen düzeylerine ait bulgular tablo IV'de gösterilmiştir.

TABLO IV: Kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer glikojen (gr/100 gr doku) sonuçları.

GRUPLAR	\bar{x}	ss	sh	n
1 kontrol	4.75±0.19	0.48	0.19	6
2 Metilprednizolon	1.12±0.13	0.39	0.13	9
3 Taurin	4.29±0.69	1.96	0.69	6
4 Metilprednizolon + Taurin	1.44±0.08	0.24	0.08	6

F: 72.5521 p<0.05

KW: 22.92 p<0.05

Gruplar bir arada karşılaştırıldıklarında aralarındaki fark anlamlı bulunmuş, (p<0.05) gruplar kendi aralarında ikili karşılaştırıldıklarında ise 1 ve 3. gruplar arası fark anlamsız (p>0.05) diğerleri anlamlı (p<0.05) bulunmuştur.

Kontrol ve deney gruplarının kas glikojen düzeylerine ilişkin bulgular Tablo V 'de gösterilmiştir.

TABLO V. Kontrol ve deney gruplarının kas glikojen (gr/100 gr doku) sonuçları.

GRUPLAR	\bar{x}	ss	sH	n
1 kontrol	3.89±0.26	0.64	0.26	6
2 Metilprednizolon	1.18±0.12	0.38	0.12	9
3 Taurin	3.51±0.28	0.75	0.28	7
4 Metilprednizolon + Taurin	2.33±0.28	0.74	0.28	7

F: 28.6381 p<0.05

KW: 21.89 p<0.05

Gruplar birlikte karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulunmuş (p<0.05). Gruplar kendi aralarındaki ikili karşılaştırıldıklarında 1 ve 3. gruplar arası fark anlamsız (p>0.05) diğerleri anlamlı (p<0.05) bulunmuştur.

Kontrol ve deney gruplarının c-peptid düzeylerine ait bulgular tablo VI'da verilmiştir.

TABLO Vi: Kontrol ve deney gruplarının serum c-peptid (pmol/lit) sonuçları.

GRUPLAR	\bar{x}	ss	sfi	n
1 kontrol	0.041±0.010	0.024	0.010	5
2 Metilprednizolon	0.049±0.012	0.029	0.012	5
3 Taurin	0.031±0.0026	0.0059	0.0026	5
4 Metilprednizolon + Taurin	0.035±0.0035	0.0079	0.0035	5

F: 12.0144 p>0.05

KW: 11.94 p>0.05

Gruplar birarada karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p>0.05)

TABLO VII. Kontrol ve Deney gruplarının kan şekeri, karaciğer kas glikojen ve serum c-peptid sonuçları.

Gruplar	Kan şekeri (mg/dl)	K C.Glikojeni (gr/100 gr doku)	Kas Glikojeni (gr/100 gr doku)	Serum C peptid (pmol/lit)
1 kontrol	97.1±2.7	4.75±0.19	3.89±0.26	0.041±0.0010
2 Metilprednizolon	154.4±6.1	1.12±0.13	1.18±0.12	0.049±0.012
3 Taurin	115.7±6.4	4.29±0.69	3.51±0.28	0.031±0.0026
4 Metilprednizolon + Taurin	137.6±1.6	1.44±0.08	2.33±0.28	0.035±0.0035

TARTIŞMA

Taurinin farmakolojik konsantrasyonlarda karbohidrat metabolizmasını etkilediği 1942 yılından beri bilinmektedir(3,4,7,24,25). 1942 yılında ilk kez Ackermann ile Heinsen ve McCallum ile Sivertz taurinin hipoglisemik etkisi olduğunu savunmuşlardır. Donadio ve arkadaşları taurinin sıçan diaframında glukoz kullanımını artırdığını(24) Lampson ve grubu ise taurinin kardiyak glikolizis, glikojenezis ve O₂ kullanımında insülinin etkilerini desteklediğini göstermişlerdir(25). Kulakowski ve arkadaşları, bolus glukoz enjeksiyonu ile hiperglisemi oluşturulmuş sıçanlarda taurinin kan glukoz düzeyini düşürdüğünü, iskelet kası ve karaciğerde ise glikojen sentezini desteklediğini göstermişlerdir. Taurinin bu etkilerine insülin düzeyinde artış eşlik etmemiştir(3).

Çalışmamızda glukokortikoid uygulama stres modeli olarak seçilmiş ve oluşacak hiperglisemiye taurinin etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Yüksek tek doz glukokortikoid uygulamanın kan glukoz düzeyini yükselttiği bilinmektedir(9). 80 mg/kg hidrokortizona eşdeğer dozda metilprednizolon uygulanan grupta kan şekeri 60. dakikada maksimuma erişmiş (160 mg/dl) 60-140 dakikalar arasında yapılan ölçümlerde ise 140 mg/dl'e düştüğü görülmüştür. Bu bulgumuz glukokortikoidlerin kan glukoz düzeyinde ilk 2 saatte artış oluşturduğunu bildiren yayınlara uyumludur(9,43).

Hiperglisemi oluşturulmuş deneklerde taurinin maksimum hipoglisemik etkisininin 30. dakikada görüldüğü bildirilmiştir(3). Çalışmamızda 200 mg/kg taurin uygulanan deneklerde kan glukoz düzeyi glukokortikoid

uygulanan gruba göre anlamlı miktarda azalmıştır. Taurin uygulanan grupta kan şekeri kontrole göre artmış olmasına rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamsızdır. Taurin glukokortikoid ile birlikte uygulandığı grupta ise kan glukoz düzeyini glukokortikoid grubuna göre anlamlı oranda azaltmıştır.

Literatürde, Dokskina ve arkadaşları sıçanda, McCallum ve Sivertz ise tavşanda tek doz taurin uygulama sonucunda kan glukoz düzeyinde azalma tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Ray ve Rolek ise taurinin glukoz düzeyine önemli bir etkisinin olmadığını buna karşılık ovobain ile indüklenen hipoglisemiyi önlediğini savunurlar. Taurin uygulamasının serebral kortekste ki glukoz kullanımına ve hepatik mitokondriyal respirasyona etkisiz olduğunu savunan yayınlar da vardır(3). Birbirleriyle çelişen bu yayınlar göz önüne alındığında bizim çalışmamızda, Ray ve Rolek'in bulgularına benzer şekilde taurinin normoglisemide hipoglisemik etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bulgularımızda kan glukoz düzeyi ile ilgili gözlenen en önemli sonuç glukokortikoid etkisine bağlı oluşan hipergliseminin glukokortikoidin taurin ile birlikte uygulanması durumunda önlenmesidir.

Bu bulgumuz, literatürdeki taurinin hiperglisemik durumlarda hipoglisemik etkisinin göziendiği yayınlarla uyumludur. Bu çalışmalarda alloxan, ditizon, streptozotosin(4) uygulaması soğuk ve immobilizasyon stresi (7) ve bolus glukoz enjeksiyonu(3) sonucu oluşan hiperglisemi taurin uygulaması ile önlenmiştir.

Hiperglisemide taurinin neden olduğu kan şekerindeki düşüş glukozun dokulara alınımını artırdığını düşündürür. Kulakowski ve grubu taurinin karaciğer ve kasa 3-O metil glukoz alınımını artırdığını, Donadio ve Formageot

sıçan diaframında glukoz kullanımının taurin uygulaması ile arttığını, Lampson ve arkadaşları ise izole perfüze sıçan kalbinde taurinin insülin varlığında glukoz kullanımını ve laktat oluşum hızını artırdığını göstermişlerdir(25).

Alloxan, ditison, streptozotosin ile diabet oluşturulmuş deneklerde taurin uygulaması hiperglisemiye önler. Taurinin bu etkisi yukarıda adı geçen ajanlara bağlı oluşan β hücre dejenerasyonunu, hücre membranını stabilize ederek önlemesine bağlanmıştır(4).

Soğuk ve immobilizasyon stresine maruz bırakılmış deneklerde oluşan hiperglisemi de oral taurin uygulaması ile önlenmiştir. Bu çalışmada, taurinin stres sonucu oluşan adrenalin salınımını adrenal medulla kromafin granül membranı ile direkt ilişkiye girerek önlediği savunulur. Taurinin granüllerde membran stabilizasyonu oluşturduğu ileri sürülmektedir. Mekanizması, granül içersindeki Ca düzeyi artışının ya Ca'un meduller doku granül hücre membranına afinitesini artırdığı veya granüllerden Ca salınımını azalttığı şeklinde açıklanmaktadır(7). Bu çalışmada taurin uygulaması, stres hormonlarından kortikosteron düzeyinde önemli bir azalmaya neden olmamış ancak adrenalin düzeyi hem invivo hem de invitro koşullarda azalmıştır. Bu bulgu yukarıda taurinin adrenalin salınımı ile ilişkisini belirten açıklamaları destekler niteliktedir.

Ayrıca taurinin beyin sinaptozomlarından Ca açığa çıkışını önleyici, digoksin veya adrenalin ile oluşturulmuş aritmide antiaritmik, deneysel oluşturulmuş epilepside antikonvülzan, fosfolipaz C ile muamele edilmiş sarkoplazmik retikulumda Ca kaybını azaltıcı etkilerinin hücre membranını stabilize edici fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(4).

Taurin glukoz kullanımını artırmasının yanı sıra, glikojen depolanmasını da destekler. Normal ve diabetik sıçan ve tavşanlarda taurinin karaciğerde glikojen sentezini desteklediği gösterilmiştir(3).

Bizim çalışmamız doku glikojen düzeyleri açısından incelendiğinde, glukokortikoid uygulanan grubun glikojen düzeyinin kontrol grubuna göre azaldığı saptanmıştır. Glukokortikoidlerin karbohidrat metabolizmasındaki glukoneojenezisi destekleyici etkileri bilinmektedir(9,35,36,37,38,39,43). Ancak bu etki glukoneojenezis de rol alan enzimlerin aktivasyonuna bağlıdır. Bu sürenin en az 3-6 saat olduğunu bildiren yayınlar vardır(35,36,43).

Bu çalışmada glukokortikoid uygulanan deneklerde kan glukozunun ilk 60 dakikada maksimal düzeye çıkması ve buna doku glikojen düzeylerindeki düşüşün eşlik etmesi literatürle uygunluk göstermektedir (9,37,38,39).

Tek doz taurin uygulamasının karaciğer glikojen düzeyinde %50'ye varan oranda artış yaptığı Kulakowski ve grubu tarafından gösterilmiştir(3). Ayrıca Lampson ve grubu taurinin insülin varlığında glikojen sentezinde rol alan enzimleri aktive ettiğini göstermişlerdir(25). Bizim çalışmamızda ise tek doz taurin uygulanan grupta karaciğer glikojen düzeyi glukokortikoid uygulanan ve glukokortikoidin taurin ile birlikte uygulandığı gruplara göre anlamlı oranda yüksektir. Bu durum glukokortikoid uygulaması sonucu oluşan hipergliseminin taurin uygulaması ile azalırken, serumdan glukozun alınıp karaciğer dokusunda glikojen olarak depolandığı şeklinde yorumlanmıştır.

Taurin sıçan kalbinde insülinin glikojen sentezini artırıcı etkisini destekler. Taurinin insülin varlığında glikojen sentetaz I aktivitesini artırdığı,

glikojen fosforilaz aktivitesini ise azalttığı gösterilmiştir(25). Taurinin, insüline benzer şekilde, glukoz kullanımını, glikojen sentetaz aktivitesini ve glikojenezisi artırıcı etkilerinin gözlenmesi, taurin ve insülin düzeylerinin birbirlerini etkilemelerini gerektirir. Bu ilişki henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte, bu konuda bazı hipotezler ileri sürülmektedir. Bunlardan biri, taurine bağlı oluşan hücre içi Ca miktarı artışının gözlenen bu etkilerden sorumlu olabileceğidir. Ancak bu hipotez fosforilaz miktarındaki düşüşü açıklamaz, Ca'un bu enzimin aktivatörü olduğu bilinir. Bir diğer hipotez ise C-AMP düzeyindeki değişikliklerin bu cevabı ayarlamasıdır. C-AMP artışının kas kontraksiyonunu ve glikojenolizisi stimüle ettiği savunulmaktadır(44).

Taurin uygulamasına bağlı C-AMP düzeyi düşüşü, glikojen sentetaz I aktivitesi artışı, fosforilaz A aktivitesindeki azalmanın birbiriyle bağlantılı olabileceği düşünülmekle birlikte bu konudaki veriler çok azdır(45). Genel olarak siklik nükleotidlerle insülin etkileri arasında ilişki kurulamamıştır(46).

Bu konudaki en fazla destek bulan görüş, taurinin, insülinin reseptörü ile ilişkiye girmesini kolaylaştırdığı veya insülinin ikinci habercisinin oluşumunu desteklediğidir. Taurin hücre membran fonksiyonunu değiştirdiğine göre, taurin ve insülinin hücre membranı düzeyinde ilişkiye girmeleri olasıdır(25).

Laborit ile Thuret ve Kulakowski ise taurinin beyin glukoz kullanımına etkisi olmadığını göstermişlerdir. Bu da kan beyin bariyerini zaten geçemeyen insülinin beyin glukoz kullanımına etkisi olmadığına göre taurinin de ancak insülinin etkili olabildiği dokularda belki de insülin reseptörü üzerinden etki gösterdiğini düşündürür(24).

Ayrıca Maturo ve Kulakowski taurinin saflaştırılmış insan plasenta insülin reseptörüne bağlandığını, bu bağlanmanın, spesifik, geri dönüşebilir ve doyurucu olduğu göstermişlerdir(24). Öte yandan Kulakowski taurin bağlayıcı bir protein tanımlamıştır. Bu da insülin reseptörü gibi glikoprotein yapısındadır. M.A: 135.000'dir ve insülin reseptörünün dalton alt birimi ile uyumludur. Bu etkilerin benzeri taurinin ön maddesi olan hipotaurin ile görüldüğü halde, bir başka amino asit olan β -alanin ile gözlenmemiştir(24). Diabetik sıçanların myokard taurin düzeylerindeki artış da karbohidrat metabolizması değişikliklerine cevap olarak yorumlanır. Kalbin diabetteki azalmış glukoz kullanımını karşılamak için taurin konsantrasyonunun artmış olabileceği düşünülmektedir(47).

Bu çalışmada kan şekeriindeki değişimlere insülin cevabını izlemek amacı ile serum C-peptid düzey tayini yapılmıştır. İnsülin ve C-peptid ekimolar nispetinde sınırlar, C-peptidin serumdaki yarılanma ömrü insülinin 2 ile 3 katı daha uzundur, bu nedenle C-peptidin insüline oranla daha sağlıklı sonuç vermesi beklenmiştir(49). Ancak bu çalışmada kullanılan deney hayvanı olan ratda, insülinin metabolik klirensi insana göre daha hızlıdır(50) elde edilen C-peptid düzeylerinin düşük olmasının buna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kontrol ve deney gruplarında C-peptid düzeylerinin uyum göstermesi, değerlerin tartışılabilir öneme sahip olduklarını göstermektedir.

Kontrol ve deney gruplarının serum C-peptid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Ancak kan şekeri ve doku glikojen düzeyleri ile insülin cevapları uyumludur. Glukokortikoid uygulaması sonucu oluşan kan glukoz düzeyindeki artış, taurin uygulaması ile önlenmiş ancak bu

sırada C-peptid düzeyinde anlamlı bir yükselme tesbit edilmemiştir. Bu sonuç, Kulakowski ve grubununun glukoz enjeksiyonu ile oluşan kan glukoz düzeyindeki artışın taurin uygulaması ile önlenmesine insülin miktarındaki artışın eşlik etmemesi şeklindeki yayınları ile uyumlu olarak değerlendirmiştir.



Sonuç olarak;

1. Taurin normoglisemide hipoglisemi oluşturmamış ancak glukokortikoid uygulama sonucu ortaya çıkan hiperglisemiyi önlemiştir.

2. Tek doz taurin uygulaması ve taurin + glukokortikoid uygulaması, glukokortikoid uygulama sonucu gözlenen karaciğer glikojen düzeyindeki düşüşü önlemiştir.

3. Taurinin hiperglisemiyi önleyici etkisine C-peptid düzeyindeki artış eşlik etmemiştir.

Bu verilere bağlı olarak taurinin hiperglisemide karaciğerde glikojen depolanmasını sağlayarak kan şekerini düşürdüğü ve bu etkiyi insülin aracılığıyla olmaksızın gösterdiği düşünülmektedir.

VI. ÖZET

Kükürt içeren bir amino asit olan taurin (2 aminoetansülfonik asit) memeli dokularının hemen tümünde yaygın olarak bulunur. Fizyolojik görevleri henüz kesin olarak tanımlanmamakla birlikte, karbohidrat metabolizması üzerindeki etkileri 1942 yılından beri bilinmektedir. Çeşitli şekillerde oluşturulan hiperglisemik durumlarda taurin uygulamasının, hipoglisemik etkileri gösterilmiştir.

Bu çalışmada glukokortikoid uygulamaya bağlı hiperglisemi oluşturulmuş ratlarda taurinin; kan şekeri, C-peptid ve doku glikojen düzeylerine etkilerini araştırmayı planladık.

Kan glukoz düzeyi glukoz oksidaz yöntemi ile, serum C-peptid düzeyi RIA ile, doku glikojen düzeyleri ise SiU LO'nun tanımladığı metoda ölçüldü.

Sonuç olarak taurinin normoglisemi de hipoglisemik etkisinin olmadığı, sadece metilprednizolon (16 mg/kg SC) uygulama sonucu hiperglisemi oluşturulmuş deneklerde hiperglisemiyi önlediği, tek doz taurin (200 mg/mg IP) ve glukokortikoid + taurin uygulamanın tek doz glukokortikoid uygulanan grupta görülen glikojen düzeyindeki düşüşü önlediği, taurinin hiperglisemiyi önleyici etkisine serum C-peptid düzeyinde artışın eşlik etmediği gözlemlendi.

VII. SUMMARY

As a sulfur containing amino acid taurine (2-aminoethanesulfonic acid) is distributed in almost all mammalian tissues. Although its physiological roles are not clearly defined, its effects on carbohydrate metabolism have been known since 1942.

Taurine administration has shown hypoglycemic effects in various hyperglycemic conditions.

In this study, we planned to see the effects of taurine treatment on blood glucose, C-peptide, and tissue glycogen levels in rats made hyperglycemic with glucocorticoid administration. Blood glucose level was measured by glucose oxidase method, serum insulin level by RIA and tissue glycogen levels by SIU LO'S method.

We conclude that, first taurine prevented hyperglycemia only in rats made hyperglycemic with glucocorticoid administration, second, single dose of taurine and taurine+glucocorticoid prevented the fall in liver glycogen levels seen in the group treated only with glucocorticoid, third these effects occurred without a concomitant increase in serum C-peptide levels.

VIII. KAYNAKLAR

1. KENDLER BS: Taurine: An overview of its role in preventive medicine. Preventive Medicine 18: 79 (1989).
2. JACOBSEN JG, SMITH LH: Biochemistry and physiology of taurine derivatives. Physiol. Rev.48: 424 (1968).
3. Donadio G, Fromageot P: Bull. Soc. Chim. Biol. 46, 293 (1964).
4. KULAKOWSKI EC, MATURO J: Hypoglycemic properties of taurine not mediated by enhanced insulin release. Biochem. Pharmacol. 33: 2835 (1984).
4. TOKUNAGA H, YONEDA Y, KURIYAMA K: Protective actions of taurine against streptozotocin induced hyperglycemia. Biochem. Pharmacol. 28: 2807 (1979).
5. MATTUCCI-SCHIAVONE L, FERKO AP: Acute effects of taurine and a taurine antagonist on ethanol-induced central nervous system depression. European J.Pharmacol. 113:375 (1985).
6. PASANTES-MORALES H, WRIGHT CE, GAULL GE: Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron ascorbate induced damage. Biochem. Pharmacol. 34: 2205 (1985).
7. NAKAGAWA K, KURIYAMA K: Effect of taurine on alteration in adrenal functions induced by stress. Japan. J.Pharmacol. 25: 737 (1975).

8. BEUVING G, VONDER GMA: Comparison of the adrenal sensitivity to ACTH of laying hens with immobilization and plasma baseline levels of corticosterone. *General and Comparative Endocrinology* 62: 353 (1986).
9. RAY DP, FOSTER DO, LARDY HA: Stimulation of gluconeogenesis independent of synthesis de novo of enzymes. *J.Biol. Chem.* 239:3396 (1964).
10. HAYES KC: Taurine requirements in primates. *Nutr. Rev.* 43: 65 (1985).
11. WORDEN JA, STIPANUK MA: A comparison by species in liver and brain of animals. *Comp. Biochem. Physiol (b)* 82: 233 (1985).
12. SHIN HK, LINKSWILLER HM: Tryptophan and methionine metabolism of adult females as affected by vit. B₆ deficiency. *J.Nutr.* 104: 1348 (1974).
13. STURMAN JA, HEPNER GW, HOFFMANN AF, THOMAS PJ: Metabolism of (35_S) taurine in man. *J.Nutr.* 105:1206 (1975).
14. CHESNEY RW: Taurine: its biological role and clinical implications. *Adv. Pediatr.* 32: 1 (1985).
15. STURMAN JA: Taurine in development *J. Nutr* 118: 1169 (1988).
16. TAKIHARA K, AZUMA J, AWATA N, OHTA H, SAWAMURA A, KISHIMOTO S, SPERELAKIS N: Taurine's possible protective role in age-dependent response to calcium paradox. *Life sciences*, 37: 1705 (1985).
17. YAMAMOTO J, AKABANE S, YOSHIMI H, NAKAI M: Effects of taurin on stress-evoked hemodynamic and plasma catecholamine changes in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 7: 913 (1985).

18. TENAGLIA A, CODY R: Evidence for a taurine deficiency cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 62: 136 (1988).
19. KRAMER JH, CHOVAN JP, SCHAFFER SW: Effect of taurine on calcium paradox and ischemic heart failure. *Am. J. Physiol.* 240: 238 (1981).
20. DORVIL NP, YOUSEF IM, TUCHWEBER B, ROY C: Taurine prevents cholestasis induced by lithocholic acid sulfate in guinea pigs. *The American Journal of Clinical Nutrition* 37: 221 (1983).
21. BARNES S, GALLAN GL, BILLING BH: The role of tubular reabsorption in the renal excretion of bile acids. *Biochem. J.* 166: 65 (1977).
22. CHESNEY RW, LIPPINCOTT S, GUSOWSKI N, PADILLA M, ZELIKOVIC I: Studies on renal adaptation to altered dietary amino acid intake: Tissue taurine responses in nursing and adult rats. *J. Nutr.* 116: 1965 (1986).
23. FRIEDMAN AL, ALBRIGHT PW, GUSOWSKI N, PADILLA M, CHESNEY R: Renal adaptation to alteration in dietary amino acid intake. *Am. J. Physiol.* 245: 232 (1983).
24. MATURO J, KULAKOWSKI EC: Insulin like activity of taurine. *Advance in Med. and Biol.* 42: 217 (1987).
25. LAMPSON WG, KRAMER JH, SCHAFFER SW: Potentiation of the actions of insulin by taurine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61: 457 (1983).
26. MARTIN DW, MAYES AP, RODWELL VW: Harper's review of biochemistry. Eighteenth ed. Lange Medical Publications. 160-183 (1981).

27. STRYER L: Biochemistry Third ed. W.H. Freeman and Com. 331-372 (1988).
28. GUYTON, AC: Text Book of Medical Physiology, Seventh ed. W.B., Saunders Com., London. 808-818 (1986).
29. GANONG WF: Review of Medical Physiology, Thirteenth. ed.: Appieton and Lange, California. 276-296 (1987).
30. NOYAN, A: Fizyoloji Ders Kitabı, 6.baskı, Meteksan A.Ş. Ankara 923-934 (1989).
31. BLUNDELL TL, HUMBEL RE: Hormone families. Pancreatic hormones and homologous growth factors. Nature 287: 781 (1980).
32. ROBBINS DC, TAGER HS, RUBENSTEİN AH: Biologic and clinical importance of proinsülin. N. Eng. J.Med. 310: 1165 (1984).
33. KATZUNG BG: Basic and clinical pharmacology, Third ed. Appieton and Lange. 449-460 (1987).
34. KAYAALP, S.O: Tibbi Farmakoloji, Cilt III. 4. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2421-2471 (1989).
35. MARTIN AD, ALLAN EH, TITHERADGE MA: The stimulation of mitochondrial pyruvate carboxylation after dexamethasone treatment of rats. Biochem. J. 219: 107 (1984).
36. ALLAN EH, TITHERADGE MA: Effect of treatment of rats with dexamethasone invivo on gluconeogenesis and metabolite

- compartmentation in subsequently isolated hepatocytes. *Biochem. J.* 219: 117 (1984).
37. STUMPO DJ, KLETZIEN RF: Gluconeogenesis in rat liver parenchymal cells in primary culture: Permissive effect of the glucocorticoids on glucagon stimulation of gluconeogenesis. *Journal of Cellular Physiology.* 107: 11 (1981).
38. KRAUS N, FRIEDMAN N: Hormonal control of gluconeogenesis. *Physiol. Reviews.* 64: 170 (1984).
39. HEMS DA, WHITTON PD: Control of hepatic glycogenolysis. *Physiol. Rev.* 60:1 (1980).
40. *Drug Dosage in Lab. Animals.* Univ. of Cal. Press. Los Angeles. p. 256 (1965).
41. BAVER JD: *Clinical Laboratory Methods.* Ninth Edit. Mosby Com., London, 474 (1982).
42. LO S, RUSSEL JC, TAYLOR AW: Determination of glycogen in small tissue samples. *Journal of Applied Physiology.* 28: 234 (1970).
43. SISTARE FD, HAYNES RC: Acute stimulation by glucocorticoids of gluconeogenesis from lactate/pyruvate in isolated hepatocytes from normal and adrenalectomized rats. *The Journal of Biological Chemistry.* 260: 12754, (1985).
44. TSIEN RW: CYLIC AMP and contractile activity in heart. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 8: 363 (1977).

45. GARDNER RM, ALLEN D.O: Regulation of cyclic nucleotide levels and glycogen phosphorylase activity by acetylcholine and epinephrine in perfused rat hearts. J. Pharmacol Exp. Ther. 198: 412 (1976).
46. CZECH MP: Molecular basis of insulin action. Annu. Rev. Biochem. 46: 359 (1977).
47. REIBEL DK, SHAFFER JJ, KOCSI S, NEELY JR: Changes in taurine content in heart and other organs of diabetic rats. J. Mol. Cell. Cardiol. 11: 827: (1979).
48. STARR JJ, MAKO ME, JUAN D, RUBENSTEIN AH: Measurement of serum proinsulinlike material: Cross reactivity of porcine and human proinsulin in the insulin radioimmunoassay. J.Lab. Clin. Med. 91, 4, 691-692
49. BINDER C, FABER O: C-peptide and proinsulin. in Diabetes Annual (Aiberti and Krail). Eisevier Amsterdam, p: 406-415
50. KATZ AI, RUBENSTEIN AH: Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat. The Journal of Clinical Investigation. 52: 1113 (1973).