

175577

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ENSTİTÜSÜ

**SPLANKNİK SİNİR STİMULASYONUNA BAĞLI
HİPERGLİSEMİK VE PORTAL VASKÜLER
CEVABIN ADRENERJİK BLOKÖR İLAÇLAR
TARAFINDAN ETKİLENMESİ**

Dr. ATTİLA BOZKURT

DOKTORA TEZİ

1973

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ENSTİTÜSÜ

**SPLANKNİK SİNİR STİMULASYONUNA BAĞLI
HİPERGLİSEMİK VE PORTAL VASKÜLER
CEVABIN ADRENERJİK BLOKÖR İLAÇLAR
TARAFINDAN ETKİLENMESİ**

Dr. ATTİLA BOZKURT

DOKTORA TEZİ

1973

Tez konusunun seçiminde ve tezin hazırlanmasında yardımlarını esirgemiyen Sayın Prof.Dr.S. Oğuz Kayaalp'e ve tezin yazılmasında büyük emekleri geçen Sayın Gönül Gençyılmaz ve Sayın Olcay Taşpınar'a teşekkürü bir borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	1 - 21
MATERYEL VE METOD	22 - 26
SONUÇLAR	27 - 46
T ARTIŞMA	47 - 48
ÖZET	49
REFERANSLAR	50 - 54

G İ R İ Ő

Adrenalinin karbonhidrat metabolizmasına etkisi 1901 den beri (Blum, 1901; Ellis, 1967 de zikr.) bilinmektedir. Blum adrenalinin bu tesirini "Adrenalin diyabeti" diye adlandırmıştır. Bu tesirin mekanizması Cori ve Sutherland (1951)'ın karaciğer dilimlerinde adrenalinin fosforilaz aktivasyonu yaptığını göstermeleri ile açıklığa kavuştu.

Sempatik sinir sisteminin karbonhidrat metabolizmasına etkisi Claude Bernard'dan bu yana bilinmektedir. Bu asrın başlarında, splanchnik sinirlerin, Claude Bernard'ın tarif ettiği hiperglisemiye meydana getirebileceği gösterilmişti. (Steward ve Rogoff, 1917; Edwards, 1971 zikr.) Daha sonraki yıllarda bu konuya pek eğilen olmamıştır.

A- KATESOLAMİNLERİN METABOLİZMAYA ETKİLERİ:

Adrenalin enjeksiyonunu takiben görülen hiperglisemi en az üç mekanizma sonucu ortaya çıkmaktadır:

1- Karaciğere direkt etki: Glikojenin glikoza yıkılmasının hızlandırılması (fakat bu etkiye karbonhidrat olmayan maddelerden glikojen sentezini stimüle etmesinin de katkısı vardır.

2- Kasa direkt etki: Kas glikojeninin laktik aside dönüşümünü hızlandırılması, böylece kanda hiperlaktik asidemi oluşur. (laktikasit karaciğerde glikojene çevrilecektir)

3- Pankreasa direkt etki: İnsülin liberasyonunun inhibe edilmesi, normalde hiperglisemi halinde insülin sekresyonu periferik kullanımı arttırmak için stimüle olur.

Böylece periferik utilizasyon olmayınca, karaciğere direkt etki ile ortaya çıkan hiperglisemi, indirekt olarak daha da artar ve daha uzun süre devam eder.

Diğer etkenler, santral sinir sistemi üzerine olan ve yağ asitlerini adipoz dokudan liberasyonuna olan tesirleri, steroidlerin ve diğer hormonların varlığı veya yokluğu kateşolaminlere verilen cevapta önemli rol oynarlar. Sonuç olarak in vivo şartlarda hiperglisemik cevap, bir seri etkileşmeler kompleksi dir. Dolayısıyla önce bu etkinin oluşumunda rol oynayan organ veya dokuları ayrı ayrı incelemek daha doğru olacaktır.

KARACİĞER:

Kateşolaminlerin karaciğer karbonhidrat metabolizması üzerindeki ana etkileri fosforilaz enzim sistenleri üzerindedir. Enzim, sıçan karaciğeri homojenatlarının subselluler fraksiyonlarında gösterildiği gibi (Ryman ve Whelan, 1971'de zikr.) mikrozomal fraksiyonda glikojen ile bağlı olarak bulunur.

Fosforilaz enzimi iki şekilde bulunur, aktif fosforilaz a , inaktif fosforilaz b . Bu iki şekil arasında (a'nın b'ye) konversiyon spesifik fosforilaz a fosfataz enzimi sayesinde olmaktadır. Ters yöndeki reaksiyonda fosforilaz b kinaz enzimi ile olur. Kinaz bir fosfo-enzimdir ve iki şekilde bulunur, aktif fosforile, ve inaktif defosforile. Aktif şeklin inaktife konversiyonu yine bir fosfataz enzimi ile tersine reaksiyonda fosforilaz kinaz kinaz enzimi ile oluşur. Bu son enzim siklik AMP ile şiddetli bir aktivasyona uğramaktadır. Bu mediyatör ATP'den, hücre membranında yerleştiği kabul edilen bir enzim olan adenil siklazın katalize ettiği bir reaksiyon sonu meydana gelmekte, fosfodiesteraz enzimi ile

hidrolitik olarak parçalanmaktadır.

Fosforilaz a ve b dimerik ve tetramerik şekillerde bulunur, bunlar arasındaki denge enzimlerin intrasellüler konsantrasyonlarına, temperature ve çok daha fazla olarakta ortam içinde bulunan maddelere bağlıdır. Bununla beraber sıcak kanlı hayvanlarda, tetramerik fosforilaz a, dimerik fosforilaz b'den daha çok bulunan şekildedir. (karaciğerde ise fosforilaz a, kas fosforilaz b'si gibi dimerik bir yapı gösterir).

Denge durumu ve iki enzimin aktivitesi, inorganik fosfat, glikojen, glikoz-1-fosfat ve adenzin 5' fosfat gibi bazı maddelerden etkilenir. 5' AMP'nin ortamda varlığı fosforilaz b aktivitesi için çok önemlidir. Enzim bu efektör maddelerin yokluğunda tamamen inaktif haldedir. Ayrıca fosforilaz a'da görülmeyen bir özelliğe sahiptir, Glikoz bir allosterik inhibitör gibi rol oynayarak fosforilaz b'yi inhibe edebilmektedir.

Bu etkileşmeler, hücredeki adenilat havuzundaki enerji yüklerinde husule gelecek değişmelerle ani ve şiddetli bir cevap husule getirmek üzere düzenlenmiştir. Hernekadar kas dokusundan başka dokularda ve hücrelerde, cevapların ayrıntıları, özellikle ikinci aracı olan siklik AMP'ye verdiklerin cevapların ayrıntıları farklı olabilirsedey düzenleyici olayların genel karakterleri aynı kalmaktadır. Karaciğerde buna benzer fakat tam eşidi olmayan reaksiyonlar gösterilmiştir. Kastaki ve karaciğerdeki fosforilazlar, genetik ve immünokimyasal olarak birbirlerinden farklıdırlar. Karaciğer fosforilaz a'sı molekül ağırlığı bakımından, kas fosforilaz b'sine yaklaşık olarak bir dimerdir. İnaktif şekline, her molekülü için, molekül ağırlığında bir değişme olmadan, iki molekül inorganik fosfat kaybederek döner. Bu inaktif şekil 5' AMP ile aktive edilemez.

Refosforilazyon, kofaktör olarak siklik AMP'ye ihtiyaç duyan spesifik bir kinaz sayesinde olur. Bu enzimatik olay adrenalini ile aktive edilmektedir. Adrenalinin etkisini şöylece şematize edebiliriz:

↑ Adenil Siklaz

↑ Siklik AMP

↑ Fosforilaz b-kinaz kinaz

↑ Fosforilaz b-kinaz

↑ Fosforilaz b'nin a'ya dönüşümü

↑ Sentetaz I kinaz

↑ D/I oranı

↑ Glikojen yıkımı

Net Sonuç - - - - -

↓ Glikojen yapımı

(Bu tablo, Ryman ve Whelan, 1971'den alınmıştır)

Fosforilazın katalize ettiği reaksiyon reversebl'dir.ve yalnızca glikojen yıkımından etkilenir. Glikojen sentezinden etkilenmez.

(Mahler ve Cordes, 1971'den)

Adrenalinin hepatic etkilerinde siklik AMP'nin aracı olduğu Robinson, Butcher ve Sutherland, (1971) tarafından gayet iyi incelenmiştir. Adrenalin karaciğer hücresi preparatlarında adenil siklazı aktive etmektedir. Adrenaline bağlı siklik AMP birikmesi, tavşan karaciğeri dilimlerinde ve izole perfüze sıçan karaciğerinde gösterilmiştir. Tavşan karaciğer dilimlerinde, önce ortamda siklik AMP seviyesinde ve bunu takiben glikoz seviyesinde artma oluşur. Sıçan karaciğerinde benzer şekilde fakat çok daha hızla cevap verir. Exton ve Park (Sutherland ve diğ., 1971 de zikr.) Yayınlanmamış bir çalışmalarında, sıçan karaciğerindeki bu cevabı bifazik bulmuşlardır. Perfizyon sisteminde $2 \times 10^{-7} M$ adrenalin ilavesi, ortamdaki

siklik AMP seviyesinde üç misli bir artmaya sebep olmaktadır, birkaç saniye sonra biraz düşme göstererek, normalin iki misli seviyede kalır. Bu seviyenin kararlı durum (steady-state) değeri, adrenalin dozuna bağlıdır. Diğer dokularda görülmeyen bu cevabın sebebi yeteri kadar aydınlatılamamıştır. Glukagon ise karaciğerde siklik AMP seviyesini monofazik olarak arttırmaktadır ve maksimal etki, maksimal etkin adrenalin dozunda görülen den çok daha büyük değerlere ulaşmaktadır. Adrenalinin fosfodiesteraz üzerindeki etkisi, parçalanmış karaciğer hücrelerinde gösterilememiş olmakla beraber intakt hücre preparatlarında böyle bir tesir beklenebilir. Köpeklerde adrenalin infizyonu hepatik cevabında müşahade edilen kendini kısıtlayıcılık hassası, siklik AMP seviyesindeki bifazik etkinin bir sonucu olabilir.

Adrenalinin hepatik etkileri dışardan verilen siklik AMP ile taklit edilebilir. Homojenatlarda, doku dilimlerinde ve perfüze sıçan karaciğerlerinde in vivo deneylerde siklik AMP'nin fosforilaz aktivasyonu yaptığı gösterilmiştir. (Robinson, Butcher ve Sutherland, 1971'de zikr; Levin, 1965). Ekzojen siklik AMP'ye bağlı hiperglisemik cevap sıçanda, kedide, köpekte ve insanda gösterilmiştir (Northrop ve Parks, 1964; Ellis, 196 ; Levine, 1968) ve cevap hepatik glikojenolizin hızlandırılmasına bağlıdır. İntakt dokularda ise parçalanmış hücre preparatlarında gerekenden çok daha fazla konsantrasyon da siklik AMP verilmesi gerekir. Siklik AMP'nin asıl türevi ise in vivo hayvanda ve dokularda siklik AMP'nin kendisinden çok daha potenttir. Diğer adenin nükleotidlerin ise bu yönde etkileri yoktur.

Kateşolaminlerin ve ekzojen siklik AMP'nin sebep olduğu hiperglisemik cevap teofilinin ortamda bulunuşu ile dahada artmaktadır. Bu potansiyalizasyon perfüze karaciğerde gösterilmiştir. (Northrop ve Parks, 1964). Bu olay son kademe olarak

siklik AMP seviyesi seçildiğinde kolayca gösterilmektedir. Glikojenoliz bir gösterge olarak seçilirse, metilksantinlerin fosfataz enzim sistemlerinin aktivitelerini stimüle etmeye olan meyilleri sebebiyle, olay karışıklık gösterir, (böylece siklik AMP'nin kinaz aktive edici etkisine karşı koyar).

Adrenalin aynı zamanda karaciğerde glikoneogenezi stimüle eder. İn vivo deneylerde bu kısmen, kas glikojenolizindeki artma sonucu kanda laktat seviyesinin yükselmesine bağlıdır. Bununla beraber, perfüze sıçan karaciğeri veya karaciğer dilimlerinde, ki bu şartlar altında substrat konsantrasyonu saturasyon seviyesinin altında tutulabilir, adrenalin hala glikoza çevrilme hızını stimüle etmektedir. (Exton ve Park, 1966). Burada siklik AMP'nin etki yeri pirüvat ve fosfoenolpirüvat kademeleri arasındadır ve pirüvat karboksilaz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz ve pirüvat kinaz enzimlerini etki etmektedir. Bu enzimlerden birinin siklik AMP tarafından direkt olarak etkilendiği veya daha muhtemel olarak, siklik AMP'nin yaptığı lipolizdeki artmayı müteakip bu enzimlerin birinin veya birkaçının inhibitör ve aktivatörlerinin konsantrasyonlarındaki değişimin sonucunda glikoneogeneziste fazlalaşma olduğu bilinmemektedir. Serbest yağ asitleri, asetil CoA veya $NADH_2$, glikoneogenezis regülasyonundaki bu değişmelerde aracı olabileceği düşünülen aktivatör veya inhibitörlerdir (Himmis-Hagen, 1967'de zikir.).

Karaciğerin adrenaline verdiği diğer bir cevapda potasyum liberasyonudur. Dışardan siklik AMP ve glukagon verilmesi ile de aynı sonuç ortaya çıkar. Potasyum liberasyonu geçicidir. Hatta bu hormonlar devamlı perfüze edilseler bile bu böyledir. Halbuki glikoz liberasyonunda bu sırada azalma olmaz (Exton ve Park, 1968). İn vivo çok ince potasyum ölçüleri göstermiştir ki, potasyum liberasyonu, adrenalin veya glukagonun karaciğere erişmesine müteakip

çok erken olarak ortaya çıkan bir olaydır ve glikoz liberasyonundan biraz önce görülür. Bu da, hücrenin potasyum kaybını fosforilaz aktivasyonu için gerekli reaksiyonlar zincirinde erken bir dönem olduğu fikrini doğurur. Bu mekanizmada adenil siklazın aracılık etmesi ihtimali, ekzojen siklik AMP'nin de aynı etkiyi göstermesinden dolayı pek mümkün görülmektedir (Ellis ve Beckett, 1963; Ellis ve diğ., 1967). Adrenalinin, karaciğerden işaretli kalsiyum atılışını hızlandırıcı bir etkisi olduğu gösterilmiş fakat bunun mekanizması bu gün için karanlık kalmıştır. (Freidman ve Park, 1968).

Kateşolaminlerin siklik AMP aracılığı ile oluşan diğer bir tesirleri de bazı karaciğer enzimlerini, örneğin tirozin α -keto-glutarat transaminazı, indükleyebilmeleridir. (Wicks, 1968).

KAS:

ÇİZGİLİ KAS: Çizgili kasta glikojen metabolizmasında rol oynayan iki enzim olan glikojen fosforilaz ve glikojen sentetaz, siklik AMP konsantrasyonu artmasından etkilenir, ilk enzimin aktivitesinde artma olurken ikincisinin aktivitesi azalır. Kastaki fosforilaz enzim sistemleri, Krebs ve diğ., (1966) ve Helmerich ve diğ., (1964) tarafından geniş olarak incelenmiştir. Kas fosforilazı da karaciğerde olduğu gibi enzimatik olarak birbirine değişebilen a ve b şekillerinde bulunur. Artmış total fosforilaz aktivitesinden dolayı glikojenoliz, fosforilaz a ve b bulunuş oranlarında herhangi bir değişme olmadan da hızlanabilir; fakat fosforilaz a kısmının artışı genellikle glikojenolizi arttırmaktadır. Adrenalin, siklik AMP konsantrasyonunu arttırarak, bu regülasyon sisteminin bir parçasını teşkil eder. Kas glikojen sentetazı da birbirine dönüşebilen iki şekil halinde bulunur; inaktif D şekli glikoz-6-fosfatın bulunduğu ortamda

aktive edilir. Aktif I şekli, glikoz-6-fosfat ile aktive olur. fakat glikoz-6-fosfatın ortamda olmadığı zamanda gene aktiftir. Glikojen sentetaz I inaktif şekline bir kinaz sistemi ile, glikojen sentetaz D de aktif şekline bir fosfataz sayesinde dönüşür ve siklik AMP kinazın katalize ettiği dönüşüm reaksiyonunu hızlandırır. Bu enzimin iki şekli arasındaki oranı , hücredeki glikojen konsantrasyonu tayin eder (muhtemelen glikojen fosfataz sistemini direkt olarak inhibe eder).

Adrenalin injeksiyonu, sıçan çizgili kaslarında bir dakika içerisinde fosforilaz a kısmında bir kırtmaya sebep olur, aynı anda siklik AMP konsantrasyonunda ve defosforilaz kinazın aktif kısmında da bir artma görülür. Sıçan çizgili kasının elektriksel stimülasyonu yine aynı enzim aktivitelerinde bir artmaya sebep olur. Fakat birbirini tutan sonuçlar her zaman gösterilememiştir. Adipoz doku lipazının aktivasyonunda olduğu gibi, adrenalin ile in vitro kas fosforilazının aktivasyonu da pH'ya bağımlıdır (optimum pH değeri fizyolojik pH dan daha yüksek seviyede görülür).

Adrenalinin in vitro inkübe edilen kasın glikoz alınımına etkisi, dokunun glikojen muhtevasına bağlıdır. Eğer doku glikojeni az ise ve hızlı glikoz alınımı ile glikojen sentezi başlamışsa, adrenalin glikojen sentezi ve glikoz alınımını yavaşlatır. Eğer tersi durum söz konusu ise glikoz alınımına çok daha az etki eder. İn vivo şartlarda pankreastan insülin sekresiyonunu inhibe etmesi de burada rol oynar.

Glikojenoliz reaksiyonunun kasta son ürünü laktik asittir. Bu asit ya dokuda kalır, okside olur veya kana geçer. Kas dokusundan kana glikoz liberasyonu yoktur çünkü bu dokuda glikoz-6-fosfataz aktivitesi çok az veya hiç yoktur. Kana geçen laktik asit,

adrenaline bağılı hiperlaktikasidemini meydana gelmesine sebep olur. Bu laktik asidin bir kısmı kan dolaşımı ile karaciğere gelir ve glikojene çevrilir. (Cori siklusu). Böylece adrenalini hiperglisemisini bir kısmı kastan gelen laktik asid ile oluşturulmuş olur. Laktadin bir kısmı kalp gibi periferik dokularda utilize edilebilir.

KALP KASI:

Perfüze kalpte, adrenalini ilavesi ile başlangıçta oluşan metabolik cevap sıklık AMP seviyesinde inotropik cevap ile birlikte veya ondan önce ortaya çıkan bir artmadır, (Robinson, 1967). Sıklık AMP konsantrasyondaki artmanın hemen akabinde fosforilaz b kinaz aktivitesinde bir artış olur. Adrenalini kalp glikojen sentetaz sistemi üzerindeki etkisi iskelet kasındaki tersine aktif sentetaz I kısmında artma şeklindedir. Kalp kasında adrenalini karbonhidrat metabolizmasına iki farklı yoldan etki gösterir. Birincisi, glikojen metabolizması ile ilgili enzimlerin aktivitelerinde yaptığı direkt değişimler ikincisi ise üç adenin nükleotidin (ATP, ADP, AMP) konsantrasyonlarındaki değişimdir ki bu da sekonder olarak inotropik cevabı husule getirir.

İN VİVO DENEYLER:

LAKTAT: Adrenalini infizyonu yukarıda açıklanan iskelet kası üzerindeki etkilerinde, dolaylı kan laktat ve pirüvat seviyesinde artmaya sebep olur. Nor adrenalini kas üzerinde bu etkisi olmadığı için laktat seviyesinde değişim yapmaz (Kimms-Hagen, 1967 de zikr.)

GLİKOZ: Adrenalini infizyonu kan glikozundan devamlı bir yükselmeye sebep olur. İnfüzyon kesilene kadar bu yükselme devam eder. Noradrenalini infizyonu kan glikozunda hafif bir yükselmeye sebep olur fakat geçicidir. Adrenalini ve nor adrenalini infizyonundan sonra oluşan hiperglisemini başlama anı yüksekliği ve devam süresindeki farklılıklar literatürdeki bir çok çalışmada gösterildiği üzere, tatbik yolu, doz, nümune alma zamanı, hayvanın beslen-

me durumu ve kullanılan türdeki farklılıkların bir sonucudur.

Köpeklerde; kan şekerine olan etki şiddetlerine göre kateşolaminler şu şekilde sıralanır:

İzopropilnoradrenalin > adrenalin > noradrenalin (Mayer, 1961).

Aynı sıralama köper karaciğerinin hücreden arınmış adenil siklaz sisteminde de bulunmuştur.

Kedilerde; adrenalin en şiddetli izopropilnoradrenalin biraz daha az nor adrenalin ise en az etki kateşolamin dir. Metoksamın de bir hiperglisemi yapar, fakat efedrin tamamıyla etkisizdir (Eusebi ve Ellis, 1965).

Sıçanlarda; Hiperglisemi meydana getirebilme şiddetlerine göre : Adrenalin > noradrenalin > izopropilnoradrenalin şeklinde sıralanır. Noradrenalin ve adrenalin ile paralel doz cevap eğri-leri elde olunduğu halde, izopropilnoradrenalin çok yüksek doz-larda bile çok hafif bir yükselmeye sebep olur (Kenny, 1965). Buna karşılık izopropilnoradrenalin kan laktat seviyesinde gayet kuvvetli yükselme yapar. Bu da kan glikozu üzerine olan ufak etkisinin asıl sebebini teşkil eder. Anfetamin ve benzeri ilaçlar kan glikozunda yalnızca hafif bir düşmeye sebep olurlar.

Tavşanlarda; hiperglisemik etkilerine göre kateşolaminler sıçanlardaki gibi bir sıralama gösterirler.

İnsanlarda; Adrenalin noradrenalinden çok daha kuvvetli bir hiperglisemik ajandır. İzopropinoradrenalin daha az etkiye sahiptir. Efedrin çok zayıf bir etkiye sahipken norefedrin etkisizdir. Tiramin arteriyel kan basıncında 45 mm Hg'lik yükselme yapan infizyon sırasında etkisiz bulunmuştur.

KATEŞOLAMİNLERİN LİPİD METABOLİZMASINA ETKİLERİ:

İN VITRO: Adrenalinin, invitro olarak adipoz doku, iskelet kası kalp ve karaciğerde ortama ilave edilmesi ile trigliseridlerin hidrolizini stimüle edici etkisi vardır. Her nekadardır kas, kalp,

ve karaciğerde adrenalinin yaptığı bu etki hakkında az şey biliyorsakda, adipoz dokudaki endojen trigliseridlerin yıkım mekanizması hakkında, dokuda ve inkübasyon ortamında gliserol ve serbest yağ asitlerini akümülyasyonlarının ölçümü ile epeyce bilgi elde edilebilmiştir. Adrenalin ve noradrenalin lipolize etkisini bu metabolik ürünlerin akümülyasyonlarını değiştirme dereceleri ile tayin etmek mümkündür. Gliserol oluşumu adipoz dokuda lipoliz hızının en güvenilir indeksidir, çünkü gliserolün tayin edilebilecek seviyede yeniden metabolize olabileceği gösterilememiştir. Kalpte bu iki metabolite iyi bir indeks değildir: çünkü bu dokuda gliserol serbest yağ asitleri gibi yeniden kullanılır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda aynı türde değişik adipoz dokuların veya farklı türlerde aynı adipoz dokunun in vitro ilave edilen adrenaline verdiği cevabın çok önemli derecede farklılıklar gösterdiği saptanmıştır.

Adipoz dokuda serbest yağ asitlerinin ve gliserolün liberasyonuna kateşolaminlerin farklı konsantrasyonlarının etkisi incelendiğinde, çan şeklinde doz cevap eğrisi elde olunur; bu şekil eğri aşık bir otoinhibisyonu göstermektedir. Kateşolaminlerin adipoz dokuda trigliseridleri yıkıcı etkisindeki artma mevcut lipazların aktivitesindeki bir artış ile beraberdir. Bu enzimler çok iyi karakterize edilememiş olmakla beraber monogliserid lipaz, digliserid lipaz, trigliserid lipaz, ve lipoprotein lipaz gibi farklı tipleri vardır. Kateşolaminler trigliserid yıkımında hız kısıtlayıcı (rate-limiting) safhayı katalize eden bu enzimin aktivitesinde artma yaparlar. Bu enzim iki şekilde bulunur ve adrenalinin inaktif şeklin aktivasyonunda rol oynar.

İN VIVO:

Kateşolaminlerin intravenöz infüzyonunu takiben kan serbest yağ asitleri ve gliserol konsantrasyonlarında artma hemen hemen bütün hayvan türlerinde gösterilmiştir. Bu tesirin ortaya çıkmasında

yardımcı olan bir faktörde adrenalın ve noradrenalinin insülin sekresiyonunu azaltıcı etkileridir. İn vitro adrenalın ve noradrenalinin adipoz dokudaki etkileri birbirine çok benzer ise de, in vivo hayvanda kan serbest yağ asitleri konsantrasyonlarına etkileri farklılık gösterir. Köpeklerde intraviyönöz adrenalın infüzyonu kan serbest yağ asitleri konsantrasyonunda geçici bir yükselmeye sebep olur ve infüzyon devam ederken hızla normale döner. Diğer tarafta intraviyönöz noradrenalin infüzyonu da kan serbest yağ asitleri konsantrasyonunda da yükselme yapar ve bu infüzyon devam ettiği sürece devam eder. Bu farklılık adrenalinin kan glikoz konsantrasyonuna olan çok daha belirli etkisi sonucudur. Hiperglisemi kana serbest yağ asitlerini geçmesini azaltır; çünkü hafif bir insülin liberasyonuna rağmen yükselmiş glikoz konsantrasyonu adipoz dokudaki yağ asitlerini yeniden esterifikasyonunu arttıracak ve kana çok az serbest yağ asidi liberasyonu olacaktır. Buna karşılık serbest yağ asitleri konsantrasyonundaki erken gelişen azalmaya ve devamlı hiperglisemiye rağmen adrenalın infüzyonu sırasında gliserol konsantrasyonu devamlı yüksek seviyede kalır. Kateşolamin verilmesindek sonra serbest yağ asitleri ve gliserol den başka diğer plazma lipidlerinin konsantrasyonlarında da artma olur. Köpeklerde plazma trigliserid konsantrasyonunda artma adrenalın infüzyonunda 24 saat sonra görülmektedir. Bu artış çok düşük dansiteli plazma lipidleri (VLDLP) fraksiyonundaki bir değişme sonucudur. Tek doz adrenalın ve noradrenalinin plazma trigliserid seviyesinde etkisi ise varyabl'dır. Uzun süren noradrenalin infüzyonu sonucu trigliseridler karaciğerde olduğu gibi diğer dokulardada akümüle olmaktadır. Kateşolaminler dokularda mevcut total substrat konsantrasyonunu arttırmamasından dolayı yağ asidi oksidasyonu artar. Bu artış kanda keton cisimlerini (ketozis) artmasına sebep olur. Kateşolaminler muhtemelen fizyolojik yağ asidi transportu

siklusunu da değiştirebilmektedirler ve reküperasyon fazında adipoz dokudan diğer dokulara lipid transferi net inisiyel transfer hızına erişir.

KATEŞOLAMINLERİN PROTEİN METABOLİZMASINA ETKİLERİ

İn vitro deneylerde kateşolaminler, amino asitler ve diğer prekürsörlerin proteine inkorporasyonlarını inhibe eder. Aynı şartlar altında siklik AMP de aynı etkiyi gösterir. Ters olarak in vivo deneylerde ise adrenalın kan amino asid konsantrasyonunu arttırmamakta, bilakis azaltmaktadır. Noradrenalinin ise in vivo böyle bir etkisi yoktur. Bunu adrenalinin aminoasitlerde glikoneogenezisi artırıcı etkisi ile izah edebiliriz fakat elde kesin deneyler hala mevcut değildir. İzole perfüze karaciğerde adrenalinin amino asitlerden glikoneogenezisi arttırmadığı gösterilmiştir.

Protein tabiatındaki ürünlerin sekresiyonu da kateşolaminlerden etkilenebilir. Gayet iyi bilindiği gibi pankreastan insülin sekresiyonu kateşolaminler tarafından inhibe edilir. Tükürük bezlerinden amilaz sekresiyonunu ise kateşolaminler in vitro arttıırırlar ve bu etkileri de bu etkileri de siklik AMP aracılığı ile olmaktadır. (Himms-Hagen, 1967'de zikr.).

B - KATEŞOLAMINLERİN METABOLİK ETKİLERİNİN BLOKAJİ:

Kateşolaminlerin metabolik etkilerini önlemede bloke edici ilaçlarla yapılan ve birbirini tutmayan bir çok çalışma mevcuttur. Bu çelişkinin nedenlerini şöylece özetleyebiliriz:

1- Kateşolaminlerin çeşitli metabolik etkilerini bir toplama şeklinde oluşan bir metabolik değişmenin tamamen inhibe edilmesi zordur. ve çeşitli türlerde belirli bir doza bağlı inhibisyon farklı derecelerde olmaktadır.

2- Yüksek doz blokör ilaç verilirken, kateşolamin etkisinin inhibisyonuna bağlı olmayan bir nonspesifik inhibisyon da ortaya çıkabilir.

3- Blokör ajanı hızlı metabolize edilmesi (yüksek dozlar hariç) bazı türlerde bloke edici etkinin görülmemesine sebep olur.

4- Blokör ilacın kateşolaminden önce verildiği zaman etkisinin süresi ve kullanılan doz, blokajın derecesini tayin eder. Sıklıkla kullanılan "hit and miss" işlemi (yani blokör ajan ve kateşolamini tek bir dozunu kullanılması, blokör ilaç ve kateşolamin verilmesi arasında sabit bir interval bırakılması ve numunenin tek bir süreden sonra alınması) sıklıkla negatif sonuçlara sebep olur.

5- Entrensek aktivitesi olan bir ilacın yapabileceği blokajı göstermek mümkün değildir veya çok zordur.

6- İnsanlarda çok yüksek dozların verilememesi sebebiyle, blokör ilaçların etkilerini incelemek ve sonuç almak güçlükler arzeder. Bununla beraber küçük doz blokör ilaç ile deneysel hayvanlarda yapıldığı gibi insanlar da da kateşolamilerin vücuttaki nonmetabolik etkilerinden bazılarının blokajı gayet iyi gösterilebilir. (Himmis-Hagen, 1967)

KAN METABOLİTLERİNDEKİ ARTMANIN BLOKAJI:

GLİKOZ: Alfa adrenerjik bloke edici ajanda sıçanlarda ve tavşanlarda adrenalın hiperglisemini bloke edebilirler. Harvey (1952) de (Robinson ve diğ., 1971'de zikr.) on beş adet alfa blokör ilacın kedi ve tavşanda adrenalın hiperglisemisini kısmen suprese edebildiklerini göstermiştir ve bu etki ile presör cevap üzerindeki etkileri arasında bir ilişkinin mevcut olmadığı sonucuna varmıştır. Alfa adrenerjik blokörlerin köpek, kedi ve insanda adrenalın hiperglisemisine etkisiz olduğu gösterilmiştir. (Nicserson ve Hollenberg, 1967; Bassett, 1970)

Beta adrenerjik bloke edici ajanlar ise sıçanda, köpekte ve kedide adrenalin hiperglisemisini bloke etmektedirler. (Burns ve diğ., 1963; Northrop ve Parks, 1964; Mayer, ve diğ., 1964; Kwam ve diğ., 1965; Ellis ve diğ., 1967_{a,b}; Kiran, 1967; Bassett, 1970) İnsanda propranolol ve butoksamin adrenalin hiperglisemisinin bloke edemezler (Hunnighake, 1967; Wang, 1967) Sotalol ise insanda aşikar bir blokaj yapmaktadır. (Svedmyr, 1967)

Hiperlaktikasidemik cevabı DCI, butoksamin köpekte (Mayer ve diğ., 1964) ve sotalol insanda (Svedmyr ve Lundholm, 1967) önlemektedir. Alfa blokörler ise hiperlaktikasidemi üzerine etkisi idi.

Serbest yağ asitlerindeki artma DCI, propranolol, butoksamin ve prostaglandinler tarafından önlenir (Mayer ve diğ., 1961; Burns ve diğ., 1963; Love ve diğ., 1963; Bergström ve diğ., 1964; Salvador ve diğ., 1964; Eusebi ve Ellis, 1965; Bassett, 1970)

DOKULARDAKİ DEĞİŞİMLERİN BLOKAJİ:

PANKREAS: İnsülin sekresiyonu üzerine kateşolaminlerin inhibitör etkileri alfa blokörler ile önlenir. (Porte, 1967_a; Bassett, 1970) Beta reseptör stimülasyonu ise insülin liberasyonunda artmaya sebep olur ve bu etkileri de beta blokörler ile önlenir (Porte, 1967_b)

KARACİĞER: Adrenalin sıçan karaciğer homojenatlarında adenil siklaz aktivitesini stimüle eden ve bu tesirin propranolol ile tama yakın bloke edilir. Ergotamin ve fenoksibenzamin kısmen inhibisyon yaparlar (Newton ve Hornbrook, 1972)

Perfüze sıçan karaciğerinde adrenalin fosforilaz aktivitesini arttırır. Beta blokajı bunu önler. Levin 1965, alfa blokörlerin bu enzim aktivitesine etkisi olmadığını göstermiştir. İn vivo sıçan karaciğerinde izopropilnoradrenalin ile oluşan fosforilaz aktivasyonu propranolol ile önlenirken, adrenalinin

buradaki etkisi önlenemez. Köpekte ise propranolol bu iki agonistin etkilerini daha düşük dozlarda önlemektedir (Ali ve diğ., 1964; Newton ve Hornbrook, 1972)

Sonuç olarak kateşolaminlerin metabolizma üzerine olan etkilerini ve bunların blokajını bir türden diğerine, bir dokudan diğer dokuya çok farklılıklar göstermesi nedeniyle reseptör sınıflandırılmasında genelleme yapılamaz.

C-SEMPATİK SINIR SİSTEMİNİN METABOLİZMA REGÜLASYONUNDAKİ YERİ VE ETKİLERİNİN BLOKAJİ:

Metabolizmanın herhangi bir kısmında sempatik sinir sisteminin rolünün olup olmadığını araştırmak için genellikle önce, bu sistem çeşitli ajanlarla stimüle edilir, sonrada meydana gelen etkilerin adrenerjik blokör ajanlarla önlenip önlenmediği gözlenir.

İn vivo hayvanlarda sempatik sinir sistemini; soğuk veya ısıcağa maruz bırakmak, emosyonel stress, travma, hipotansiyon, egzersiz, hipoksi ve elektriksel sinir stimülasyonu gibi etkenlerle stimüle edebiliriz. Bilinen en iyi metabolik stimülasyon ise hipoglisemi dir. Sempatik sinir sistemi aktivitesini inhibisyonunu ise cerrahi, immünolojik ve farmakolojik başlıkları altında üç grupta toplayabiliriz. Aktiviteyi inhibe edecek farmakolojik ajanlar; ganglion blokörleri, sinir ucunda kateşolamin liberasyonunun inhime eden ajanlar ve adrenerjik ve septör blokörleri.

LİPİT METABOLİZMASI: İn vitro adipoz dokunun sempatik sinir innervasyonu ve bu sinirlerin stimülasyonu ile görülen metabolik etkiler sempatik sinir sisteminin lipit metabolizmasının kontrolünde çok önemli role sahip olduğunu göstermektedir. Adipoz

doku arteriyoller ve arterler etkisindeki sinir sonlarında noradrenalin ihtiva eder ve bu noradrenalin denervasyondan sonra kaybolur. Hernekadar adipoz doku hücreleri etkisinde sinir sonları ışık ve elektron mikroskopik olarak görülmüşse, bunlar noradrenalin ihtiva etmemektedirler ve kaynakları bilinmemektedir (Napoli-tano, 1965) Bununla beraber izole inkübe epididimal yağ yastığında sinirlerin stimülasyonu inkübasyon ortamına serbest yağ asitleri ve gliserolün liberasyonunun artmasına sebep olur. Bu etki adrenerjik blokörlerle veya hayvanın önceden sempatektomize edilmesi ile önlenbilir (Himms-Hagen, 1967, zikr).

İn vivo şartlarda bu etkiyi incelemek sinir stimülasyonu sonucu ortaya çıkar şiddetli vazokonstriksiyon dolayısıyla gayet zordur. İn vivo hayvanda hipotalamusun elektriksiz stimülasyonu, elektrik şoku, hipoksi, egzersiz ve hipoglisemi gibi stimülasyonlar plazma serbest yağ asitleri seviyesinde artma ile sonuçlanır. Bu artma ganglion bloke edicilerle, adrenerjik nöron ve reseptör blokörleri tarafından önlenemez. İnsülin hipoglisemiye ne bağlı serbest yağ asitleri seviyesindeki artma sürrenalektomiden sonra da devam eder. Soğuğa bırakılmış sıçanlarda da görülen lipid mobilizasyonu yine sürrenal medullaya bağlı değildir. Fakat ganglion blokajı, adrenerjik nöron ve reseptör blokajı yapan maddelerle bu tesir ortadan kalkar. (Ngai ve diğ., 1968; Fröberg ve diğ., 1964)

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI: Sempatik sinir sistemi aktivasyonunu sebep olduğu hiperglisemi; esas itibarıyla kısmen sürrenal medullasından adrenalin liberasyonuna ve kısmende karaciğer adipoz doku ve pankreasdaki sinir sonlarından noradrenalin liberasyonuna bağlıdır. Bazı sempatik sinir sistemini stimüle eden faktörler egzersiz soğuğa maruz kalma gibi direkt olarak glikoz üzümlizasyonunu da stimüle eder. Böylece yapımda ve kullanımda

aynı anda meydana gelen artma sebebiyle glikoz seviyesinde artma söyle dursun belki de düşmeye sebep olur. Soğuğa alıştırmış sıçanlar kısa bir süre sıcak ortamda tutulduktan sonra tekrar soğuğa bırakılırsa kan glikoz seviyesinde bir artma husule gelmez. Fakat bu sıçanların glikoz turn-over hızı $\frac{360}{100}$ oranında artmıştır. Egzersizde de glikoz turn overi ve sempatik aktivite artmıştır. (Himms-Hagen, 1967)

Hipoksi sempatik aktivitede kan glikoz seviyesinde bir artmaya sebep olur. Edward ve Silver, (1969) yeni doğan buzağılarda hipoksiye bağlı hipergliseminin sürrenalektomi ile önlenemediğini fakat splanknik sinirlerin varlığını bu cevabın meydana gelmesinde şart olduğunu bildirdiler.

Kedi, köpek, domuz, koyun ve buzağılarda splanknik sinir stimülasyonunu kan glikozunda yükselmeye sebep olmaktadır (Edwards, 1971) Bu cevap stimülasyonunun frekansı ve devam süresine bağlıdır, hepatik sinirlerin kesilmesi bu hipergliseminin kaybolmasına sebep olur. Sürrenalektomi ve pankreatektomi bu cevapları değiştirmez. (Edwards, 1972_{a,b,c}) Bu sinirin stimülasyonu aynı zamanda karaciğer dokusunda glikojen muhtevasında bir azalma yapmaktadır. Shimazu ve diğ.,(1966) Hipotalamusun ventromedial nükleosunun stimülasyonunu hiperglisemi ve karaciğer glikojeninde bir azalma yaptığını bildirmiştir. Tavşanda her iki splanknik stimülasyonu karaciğerde fosforilaz ve glikoz-6-fosfataz aktivitelerinde çok hızlı (maksimuma 30 saniyede ulaşır) bir artmaya sebep olmaktadır. (Shimazu, 1968_{a,b}) Hayvanlara önceden DCI ve reserpin vermesi bu cevapta bir değişme yapmaz. Bu sonuçlar ışığı altında splanknik stimülasyonu sonucu meydana gelen değişmelerin sinir sonunda kateşolamin açığa çıkmasından başka mekanizmalarda olabileceği bu araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür.

Kalp sempatik sinirlerinin stimülasyonu da fosforilaz aktivasyonu

ve glikojen muhtevasında bir azalma yapar. Bu önceden DCI veya reserpin vermekle önlenir. Sempatik denervasyon kalpte glikojen akülimasyonuna sebep olur. Bu sonuçlar kalpde de sempatik sinir sistemini glikojen metabolizmasının kontrolünde önemli rol oynadığını göstermektedir. Hipoksi, kalpte sempatik aktiviteyi arttırmassından başka direkt mekanizmalarla fosforilaz aktivasyonuna sebep olmaktadır. (Jellinek ve diğ., 1964)

D- SPLANKNİK DOLAŞIMIN SEMPATİK KONTROLÜ VE SEMPATİK BLOKAJ YAPAN İLAÇLARIN ETKİLERİ:

Gastrointestinal kanal :

Prekapiller kısım üzerine olan etki: İnce barsakların sempatik sinirlerin devamlı stimülasyonu damar resistansında başlangıçta hızlı bir yükselmeye ve bunu takiben ani bir düşmeye sebep olur, bu olaya "precapillary otoregulator escape" adi verilir, bunu takiben vasküler rezistan stimülasyon süresince devamlı olarak yükseliğini korur. Stimülasyon süresinde kapiller filtrasyon sabitesi devamlı olarak düşüktür. (Folkow, 1971'de zikr)

Post kapiller kısım üzerine olan etki: Sempatik sinirler bu bölümde gayet kuvvetli ve devamlı bir etkiye sahiptir. Prekapiller sistemde olduğu gibi "otoregulator escape" olur fakat pasif elastik fenomen dolayısıyla burada venöz düz kas kontraksiyonu stabil olarak kalır. Böylece bölgesel kan hacmini % 40'ından fazlası mobilize olur. Bu istirahatteki insanda yarım litre kana karşılıktır. Sempatik sinirlerin istirahatte, splanknik damar yatağının total resistansına katkısı pek önemli değildir. Kedilerde bu sinirlerin kesilmesi bölgesel kan akımına karşı rezistansta %20-30'dan da düşük bir azalmaya sebep olur. Splanknik sinirlerin kesilmesi sonucu kan basıncında meydana gelen düşme rezistansdaki değişmeden dolayı değil fakat bu bölgede venöz göllenme ve dolayısıyla kalp atış hacminde meydana gelen azalma sonucudur (Folkow ve Neil, 1971'de zikr).

Hepatik damarların tonüsleri sempatik sinirlerde önemli derecede etkilenir. Devamlı stimülasyon karaciğer arteriyel giriş akımında bir konstiviktör etki zirvesi yaptıktan sonra normale döner ki bu sırada rezistans 5 misli kadar bir artma gösterir, fakat yaklaşık olarak 1 dakika devam eder. Bu "otoregülatör escape" enteresan olarak sabit arteriyel giriş akımı sağlandığı (perfüzyon pompası ile) halde bile hala görülmektedir (Greenway ve diğ. 1967) Bu cevaplar ince barsakta elde olunanlara benzemektedir.

Sekonder olarak vasküler tonüsü etkiliyerek sempatik sinirler karaciğer hücresinde metabolik değişmelere etki edebilir. Bunun sonucu oluşabilecek iskemi fosforilaz aktivasyonu etkilemeden glikojen yıkımına sebep olabilir, kas dokusunda gayet iyi bilindiği gibi hipoksin direkt olarak fosforilaz aktivitesini arttırır glikojen muhtevasını azaltır.

Vazokonstriktör sinirlerin stimülasyonu portal akıma karşı düşük rezistans gösteren karaciğer damarlarında rezistansın artmasına ve böylece portal basınçta bir artmaya (sekonder bir gastrointestinal vazokonstraksiyon mevcut değil ise) sebep olur. Arteriyel giriş akımındaki tersine sempatik sinirlerin portal damarlar üzerindeki etkileri devamlılık gösterir. Kedide sempatik stimülasyona bağlı hepatic arter ve portal basınçta ki artış önceden atropin ve propranolol verilmesi ile önlenmez; önceden fentolamin verilmişse bu tesirler ortadan kalkar. (Greenway ve diğ., 1967) Sempatik stimülasyon alfa adrenorjik blokajdan sonra atropin ile bloke edilemeyen dilatör bir cevaba sebep olur. (Deal, 1956)

Karbontetraklorür hepatotoksitesini alfa blokörler ile önlemek mümkündür. (Calvert, ve Brody, 1960; Stern ve Brody, 1963) Alfa blokörlerin muhtemelen bu toksisite sırasında artan kateşolaminlerin vazokonstriksiyon yapıcı etkilerine bağlı olarak gelişen

hipoksiyi önliyerek karbontetraklorür toksisitesinin önliyebilecekleri ileri sürülmüştür. Fakat Levin (1965) perfüze sıçan karaciğerinde fentolaminin adrenalinin vazokonstriktör etkisini önlediği halde fosforilaz ve glikojenoliz etkisi ne tesirsizi bulmuştur.

Sonuç olarak sempatik sinir stimülasyonu ile oluşan hempatik artel hemde portal vendeki vazokonstriksiyon alfa reseptörler aracılığı ile olmaktadır.

Bu çalışma, karaciğer glikojenoliziⁿⁱ indirekt olarak glisemi üzerinden değerlendirerek bu olayın sinirsel kontrolünde adrenerjik liflerin değerini ortaya koymak için planlanmış ve bunun içinde sürrenaloktomik^{ki} kedilere bilateral splanmik sinir stimülasyonlarını hiperglisemi yapıcı etkisi üzerine alfa ve beta adrenerjik reseptör bloke edici ilaçların etkileri araştırılmıştır. Ayrıca sinir stimülasyonuna bağlı hiperglisemik cevap ile portal kan basıncında oluşan artma üzerine bu ilaçların tesirleri araştırılarak biyokimyasal ve vasküler bloke edici etkilerinin mukayesesi öngörülmüştür.

M A T E R Y E L V E M E T O D

Deneylerde her iki cinsten 1,8-3,2 kg arasında kediler kullanılmıştır. Her hayvan deneyden 12 saat önce aç bırakılmış ve anestezi 55 mg/kg kloraloz , 550 mg/kg üretan karışımını intravenöz olarak vermek suretiyle sağlanmıştır.

Trakea kanüle edilip karın bir orta hat insizyonu ile açıldıktan sonra, sürrenal bezleri çapraz olarak seyreden süprarenolumbar ven, iki noktada vena kavayla birleştiği yerde ve bezin lateral kenarına temastan hemen önce bağlanarak her iki sürrenal bez dolaşımından çıkarılmış oldu. Daha sonra sağ ve sol nervüz splanknikuslar dişeke edilerek, diafragmaların hemen altında kesilip, enstitümüzde geliştirdiğimiz birer sıvı elektroda yerleştirildi ve içi vazelin dolu bir enjektörle sinir çevresinden izole edilecek şekilde elektrot içi vazelin ile dolduruldu. Her iki sinir ayrı ayrı, kısa sürelerde stimüle edilerek kan basıncındaki yükselme gözlenmiştir. Yükselmenin stimülasyonun kesilmesinden sonra uzun süre devam etmemesi sürrenal bezden katekolamin liberasyonu olmadığını göstermekte idi.

Bütün deneylerde standart olarak: 20 pps (pulses per second, saniyede stimulus) frekansında, 1 msn devam süreli ve 20 V şiddetinde rektangüler stimülüslerle tetanik stimülasyon kullanılmıştır. Gliseminin gözlendiği deneylerde bu stimülasyon 9 dakika, portal basıncın gözlendiği deneylerde ise 3 dakika süre ile devam ettirilmiştir. Stimülasyonlar için Grass S 88 stimülatörü ve Grass fotoelektrik stimülasyon isalasyon ünitesi kullanılmıştır. Bu frekans ve voltajın , Edwards

1971, tarafından buzağı , koyun , domuz , köpek, ve kedilerde bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı hiperglisemik cevapda maksimum tesire sebep olduğu gösterilmişti.

Bilateral splanknik sinir stimülasyonunun glisemiye etkisinin incelendiği deneyler:

Arteriyel kan basıncı sağ karotis arterinden devamlı olarak isli kağıda kaydedilmiştir. Sağ femoral artere, abdominal aortaya ulaşabilecek uzunlukta bir polietilen kateter yerleştirilmiş ve deney süresince kan numuneleri bu kateterden alınmıştır. İntravenöz enjeksiyonlar içinde sağ femoral vene bir kanül yerleştirilmiştir.

Bütün cerrahi işlemler bittikten bir saat sonra splanknik sinir stimülasyonuna geçilmiştir. İlk stimülasyonda 15 dakika ve hemen önce, ve stimülasyon başladıktan sonra 60 dakikalık süre içinde belirli aralıklarla kan numuneleri alınmış ve glikoz tayini yapılmıştır. Bundan sonra 60 dakika kan numunesi alınmamış ve ilk stimülasyonda 120 dakika sonra ikinci stimülasyona geçilmiştir. Bu ikinci stimülasyonda da aynı şekilde kan numuneleri alınarak glikoz tayini yapılmıştır. Adrenerjik reseptör blokajı yapan ilaçlar bu iki stimülasyon arasında verilmiştir.

Bilateral splanknik sinir stimülasyonunun vena porta basıncına etkisinin incelendiği deneyler:

Sağ karotis arterine polietilen bir boru ile bağlanan Statham P 23AC kan basıncı transdusörü ile devamlı olarak hayvanın arteriyel kan basıncı kaydedilmiştir. Önceki gurubda olduğu gibi sürrenal bezler dolaşımdan çıkarılmış ve splanknik sinirler elektrotlara yerleştirilmiştir ve intravenöz enjeksiyonlar sağ femoral vene yerleştirilen bir kanül ile sağlanmıştır. Vena lienalise ince bir polietilen boru yerleştirilip Statham P 23AC kan basıncı transdüsörüne bağlanarak portal ven basıncı deney süresince, sistemik arteriyel kan basıncı gibi devamlı olarak Grass 7B poligrafında kaydedilmiştir.

Bütün cerrahi işlemler bittikten 20 dakika sonra bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına geçilmiştir. 20 dakika ara ile yapılan iki sinir stimülasyonunun ve iki doz 1 ug/kg - 3 ug/kg intravenöz noradrenalinin kan basıncı ve vena porta basıncında yaptığı değişimler kontrol olarak kabul edilmiş daha sonra adrenerjik reseptör blokajı yapan madde verilerek stimülasyonlar ve iki doz noradrenalin tekrar edilmiştir.

Kan glikozu tayini:

Kan numuneleri alınır alınmaz 0.3 N $Ba(OH)_2$ ve %5 $ZnSO_4$ ile deproteinize edilir ki bu şekilde supernatant sıvısında glikozdan başka redükte edici maddeler

elimine edilmiş olur. Böylece deproteinize edilmiş kan deney bitimine kadar buz dolabında saklandı. Sonra Somogy - Nelson'un tarif ettiği metoda göre glikoz tayini yapıldı. Süpernatant önce alkali bakır reaktifi ile ısıtılarak glikoz okside edilir, ortamda ekivalan miktarda bakır iyonu meydana gelmiştir. Daha sonra arsenomolibdat reaktifi ile bakır iyonu redükte edilip mavi bir renk meydana getirilir. Rengin koyuluğu başlangıçta mevcut glikozun bir ölçüsüdür. Spektrofotometrik analiz Bauch and Lomb Spectronic 20 spektrofotometresinde 660 mu da yapılmıştır. (Meites ve Faulkner, 1961)

Glisemi üzerindeki etkinin değerlendirilmesi:

Stimülasyondan 15 dakika önce ve stimülasyona başlamadan hemen önce alınan kan numunelerindeki glikoz seviyelerinin ortalaması kontrol olarak kabul edilmiştir. Stimülasyonun başlangıcından itibaren 5,10,15,20,25,45,60 'ıncı dakikalarda alınan kan numunelerindeki glikoz seviyesi kontrol değerinin yüzdesi olarak değerlendirilmiştir. Sonra her bir intervalin sonunda elde olunan glikoz seviyesindeki artmaların ortalamaları alınarak bir eğri ile gösterilmiştir.

Pressör cevapların değerlendirilmesi:

İlk deney gurubunda isli kağıda kaydedilen arteriyel kan basıncında oluşan yükselme, eğrinin altında kalan saha alan olarak cm^2 cinsinden değerlendirilmiştir. Her iki stimülasyonda elde olunan değerler bir tablo halinde gösterilmiştir .

İkinci deney grubunda poligraf kağıdında elde edilen portal basınç eğrileri altında kalan saha alan olarak cm^2 cinsinden değerlendirilmiş ve sinir stimülasyonları ile elde olunan sonuçlar birer tablo halinde gösterilmiştir.

Kullanılan ilaçlar:

Noradrenalin: %2 sodyum metabisülfid ihtiva eden %0,1 lik solüsyon. Kullanılan doz: 1 ug/kg - 3 ug/kg . i.v.

Fentolamin: %10 fentolamin metansulfonat (Regitin amp.) 1 mg/kg iki fraksiyone dozda (0,25;0,75 mg/kg) 10'ar dakika ara ile intravenöz olarak verilmiştir.

Propranolol: % 5 propranolol HCl solüsyonu 0,6 mg/kg üç fraksiyone dozda (0,1 ; 0,25 ; 0,25 mg/kg) 10'ar dakika ara ile intravenöz olarak verilmiştir.

İstatistikî analiz:

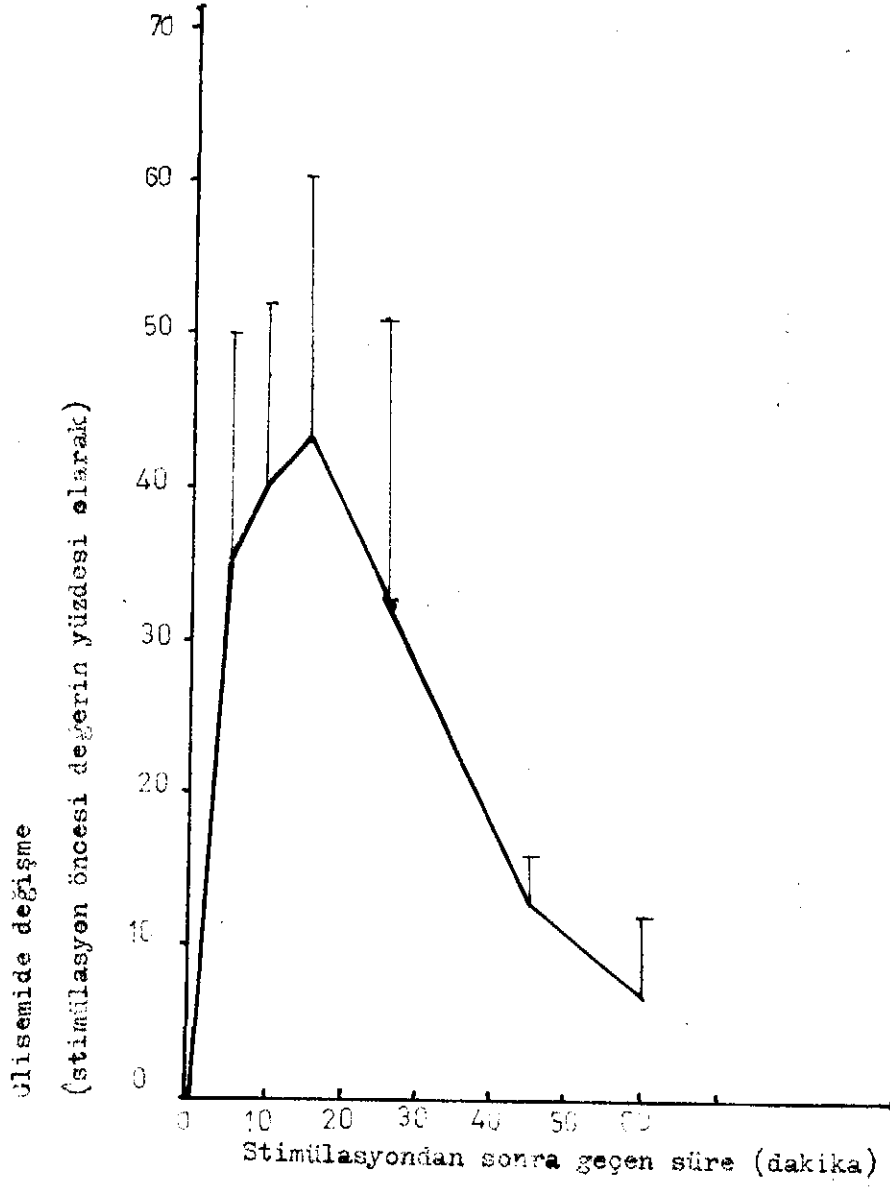
Bilateral sinir stimülasyonuna bağlı olarak glisemide, arteryel kan basıncında ve portal ven basıncında meydana gelen değişmeler ortalama \pm SE şeklinde gösterilmiş ve ortalamalar arası fark Student'in t testine göre değerlendirilmiştir.

S O N U Ç L A R

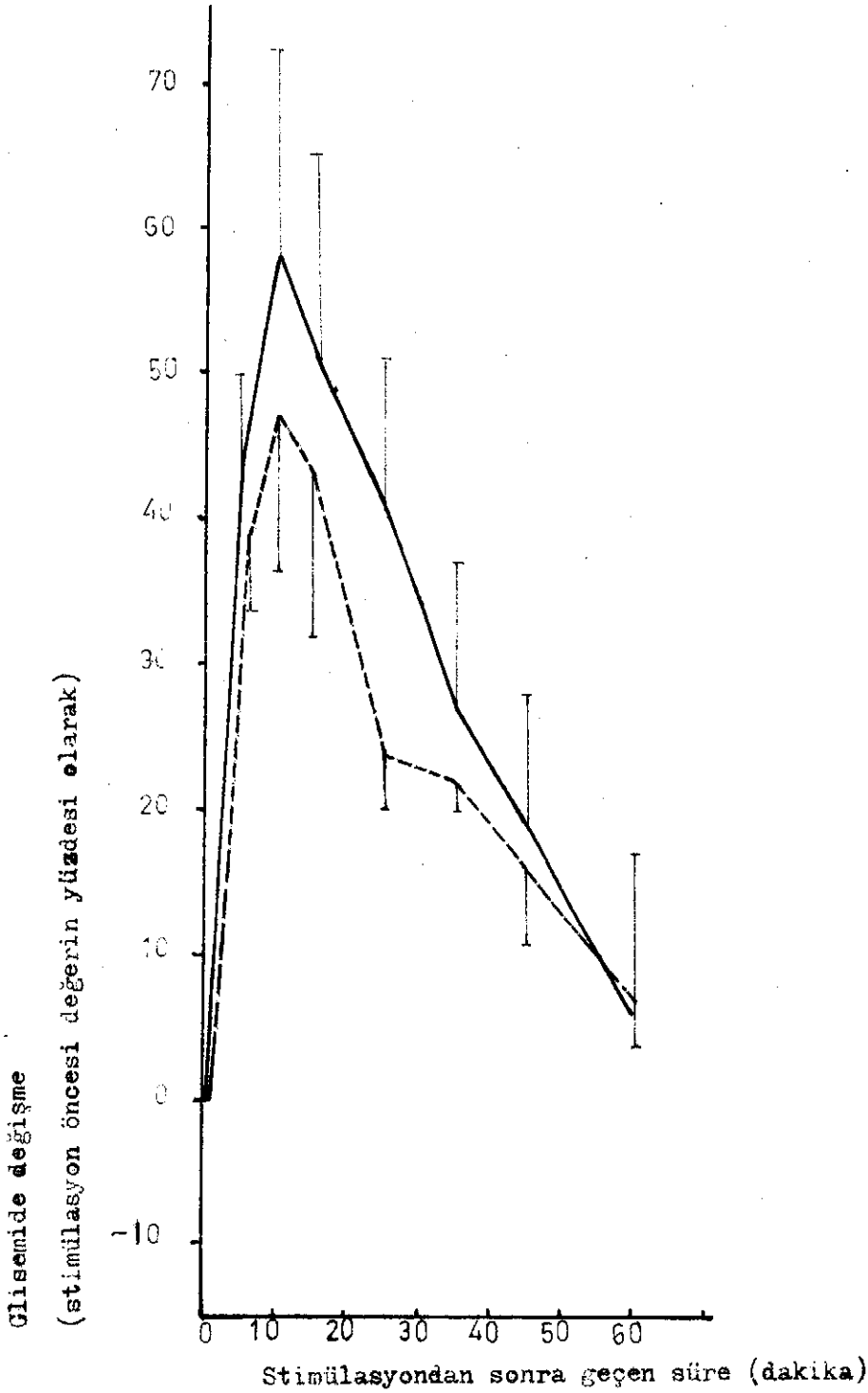
Bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı glisemide meydana gelen değişmeler:

5 kediden ibaret bir grupta 20 pps frekansında 9 dakika süren bilateral splanknik sinir stimülasyonu yapılmış glisemide meydana gelen değişmeler şekil 1'de gösterilmiştir. Stimülasyonun başlamasından 5 dakika sonra kan glikoz seviyesinde hızlı bir yükselme olmakta ve bu artış 15'inci dakikada maksimuma erişmekte (ortalama % 42 ± 17), 25'inci dakikadan itibaren glikoz seviyesi tedrici bir azalma göstermekte ve 60-70'inci dakikalarda kontrol seviyesine inmektedir.

5 kedilik diğer bir grupta ise ilk stimülasyondan 120 dakika sonra ikinci bir stimülasyon daha yapılmış ve böylece elde edilen cevaplarda zamana bağlı olarak ne derece değişme olduğu araştırılmıştır. Sonuçlar şekil 2, ve Tablo 1'de gösterilmiştir. İlk stimülasyon 10'cu dakikada maksimum bir yükselmeye (ortalama % 58 ± 14) sebep olmuş ve 25'inci dakikadan itibaren tedrici olarak düşmeye başlamıştır. 60'inci dakikada kan glikoz seviyesi kontrol değerlere düşmüştür. (ortalama % 6 ± 11). İkinci stimülasyon yine aynı dakikalarda bir yükselmenin başlamasına sebep olmuş, maksimum artma 10'cu dakikada (ortalama % 47 ± 10), fakat ilk stimülasyonda görülen seviyelere ulaşamamıştır. 10'cu dakikada % 19 15'inci dakikada % 16 nisbetinde daha düşük seviyelerde kalmıştır. Ortalamalar arası fark hiç bir zaman sigifikan çıkmamıştır.



şEKİL 1: 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan supramaksimal bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak 5 deneyde glisemide meydana gelen değişmelerin ortalamasının zamana göre seyri.
(vertikal çizgiler \pm SH'yi göstermektedir)



ŞEKİL 2: 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan supramaksimal bilaterale splanchnik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak 5 deneyde glisemide meydana gelen değişmelerin ortalamasının zamana göre seyri. (düz çizgi: birinci, Kesik çizgi: ikinci stimülasyonu göstermektedir, vertikal çizgiler \pm SH'yi göstermektedir).

TABLO 1:

20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak glisemide oluşan değişiklikler (Stimülasyon öncesi değerin %'si olarak) (1)

Deney Stimülasyon		(Uyarımdan sonra geçen süre, dakika)						
No	sırası (2)	5	10	15	25	35	45	60
1.	Birinci	58	110	103	75	54	51	43
	İkinci	41	79	71	38	41	31	15
2.	Birinci	33	38	36	25	19	17	-3
	İkinci	27	33	36	17	9	-1	-3
3.	Birinci	33	38	26	32	22	13	5
	İkinci	28	21	4	18	9	10	4
4.	Birinci	61	56	64	56	42	20	13
	İkinci	50	37	47	17	27	20	9
5.	Birinci	34	46	27	19	0	-4	-27
	İkinci	48	63	57	28	22	18	9
Ort.±SH Birinci		44±6.4	58±13.8	51±14.6	41±10.4	27±10.3	19±8.9	6±11.3
İkinci		39±4.5	47±10.5	43±11.3	24±4.1	22±1.5	16±5.3	7±3.0
Fark		5	11	8	-17	5	3	-1
P		s.d.	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.

(1) Stimülasyon öncesi değer, stimülasyondan 15 dakika ve hemen önce alınan numunelerdeki gliseminin ortalamasını ifade etmektedir.

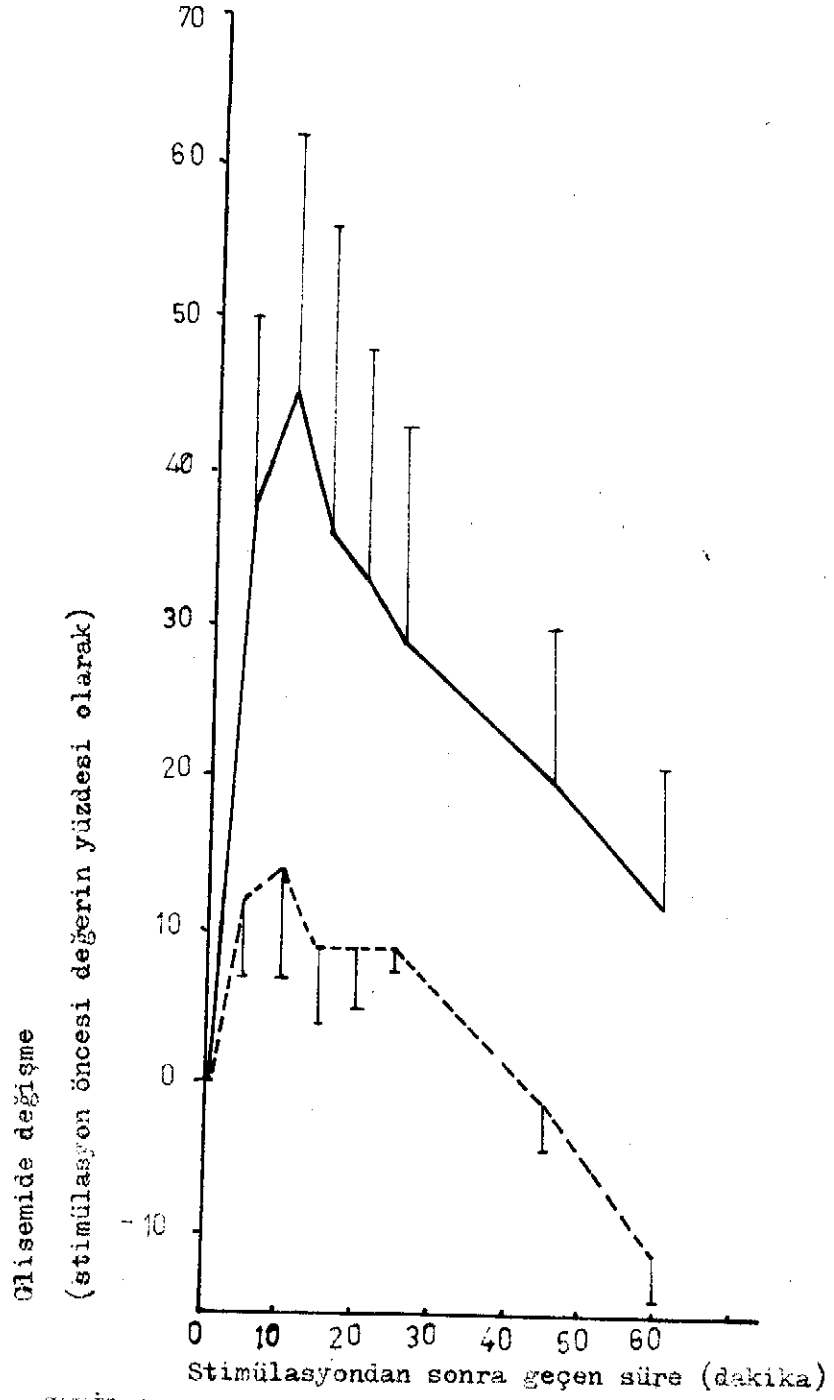
(2) İkinci stimülasyon birinci den 120 dakika sonra yapıldı.

(s.d.) Signifikan değil

Bilateral splanknik sinir stimülasyonlarını sebep olduğu hipoglisemik cevaba ve adrenerjik reseptör blokajı yapan ilaçların etkisi:

6 kedide önce kontrol stimülasyon yapılmış ve bundan en az 80 dakika sonra adrenerjik reseptör blokajı için propranolol 0,6 mg/kg i.v dozunda üç kısma bölünerek enjekte edilmiş (0,1 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,25 mg/kg) ve son dozun verilmesinden 15 dakika sonra 2'ci stimülasyon yapılmıştır. Propranolol'un bilateral splanknik sinir stimülasyonuna bağlı hiperglisemik cevaba etkisi Şekil 3, ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Kontrol stimülasyona bağlı maksimum yükselme 10'cu dakikada (ortalama $\% 45 \pm 18$) olmakta ve yine 25'inci dakikadan itibaren tedrici düşme görülmektedir. Propranolol'den sonra ise stimülasyon hafif bir yükselme yapmakta maksimum 10'cu dakikada (ortalama $\% 14 \pm 7$) olmakta idi. Böylece propranolol 5'inci ve 25'inci dakikalar arasında glisemide husule gelen artmada $\% 67$ ile $\% 75$ arasında bir inhibisyon yapmıştır. Fakat aslında bu inhibisyonun $\% 11$ ile $\% 19$ arasında daha az beklenir. Çünkü ilaç verilmeden yapılan 2'inci stimülasyon glisemide beklenenden bu oranlarda daha az bir artışa sebep olmakta idi. (Şekil 2). 25'inci dakikadan sonraki ö nemdeki glisemin, ilk stimülasyondaki değerlerden, yine 25'inci dakikadan önce gözlenen oranlarda daha düşüktür. Fakat ilaçsız kontrol stimülasyonları arasında geç dönemde bu kadar büyük fark görülmemiştir. 15'inci ve 60'inci dakikalarda propranololden önceki ve sonraki ortalama değerler arasındaki fark siğnifikan bulunmuştur. ($p < 0,05$).

Diğer intervallerde ortalamalar arası fark siğnifikan bulunmamıştır. (Glisemide stimülasyondan sonra meydana gelen artışın zamana göre çizilen eğrisinin altında kalan alan cm^2 cinsinden değerlendirildiğinde, ilk stimülasyona bağlı



ŞEKİL 3: Propranolol (0.6 mg/kg i.v.)'ün 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan supramaksimal bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak 6 deneyde meydana gelen hiperglisemik cevap üzerine etkisinin zamana göre seyri.
(Düz çizgi: ilaçtan önceki, Kesik çizgi: ilactan sonraki stimülasyonu
vertikal çizgiler \pm SH göstermektedir)

TABLO 2:

Propranolol (0.6 mg/kg i.v)'ün 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonuna bağlı olarak oluşan hiper-glisemik cevap üzerine etkisi.

Deney No	Stimülasyon	(Uyarımdan sonra geçen süre, dakika)						
		55	10	15	20	25	45	60
1.	i.ö. (1)	86(2)	128	78	97	70	50	39
	i.s.	20	46	33	30	22	11	1
2.	i.ö.	16	12	17	-1	2	3	1
	i.s.	3	0	2	2	3	-4	-9
3.	i.ö.	47	36	38	30	29	7	-5
	i.s.	25	20	3	7	5	-7	-23
4.	i.ö.	23	25	19	5	4	11	-4
	i.s.	23	16	3	5	4	-8	-11
5.	i.ö.	54	58	55	49	51	52	40
	i.s.	4	-1	9	4	16	7	-8
6.	i.ö.	2	9	11	16	22	0	2
	i.s.	-3	5	5	5	3	-2	-11
Ort±SH	i.ö.	38±12,4	45±18,1	36±10,6	33±14,7	29±13,6	20±9,7	12±8,8
	i.s.	12±4,8	14±7,2	9±4,8	9±4,2	9±1,2	-1±3,2	-11±3,2
Fark		26	31	27	22	20	21	23
P		s.d.	s.d.	(p<0.05)	s.d.	s.d.	s.d.	(p<0.05)

(1) i.ö: İlaçtan önce , i.s: İlaçtan sonra

(2) Rakamlar stimülasyon öncesi gliseminin yüzdesi olarak değişmeyi ifade etmektedir.

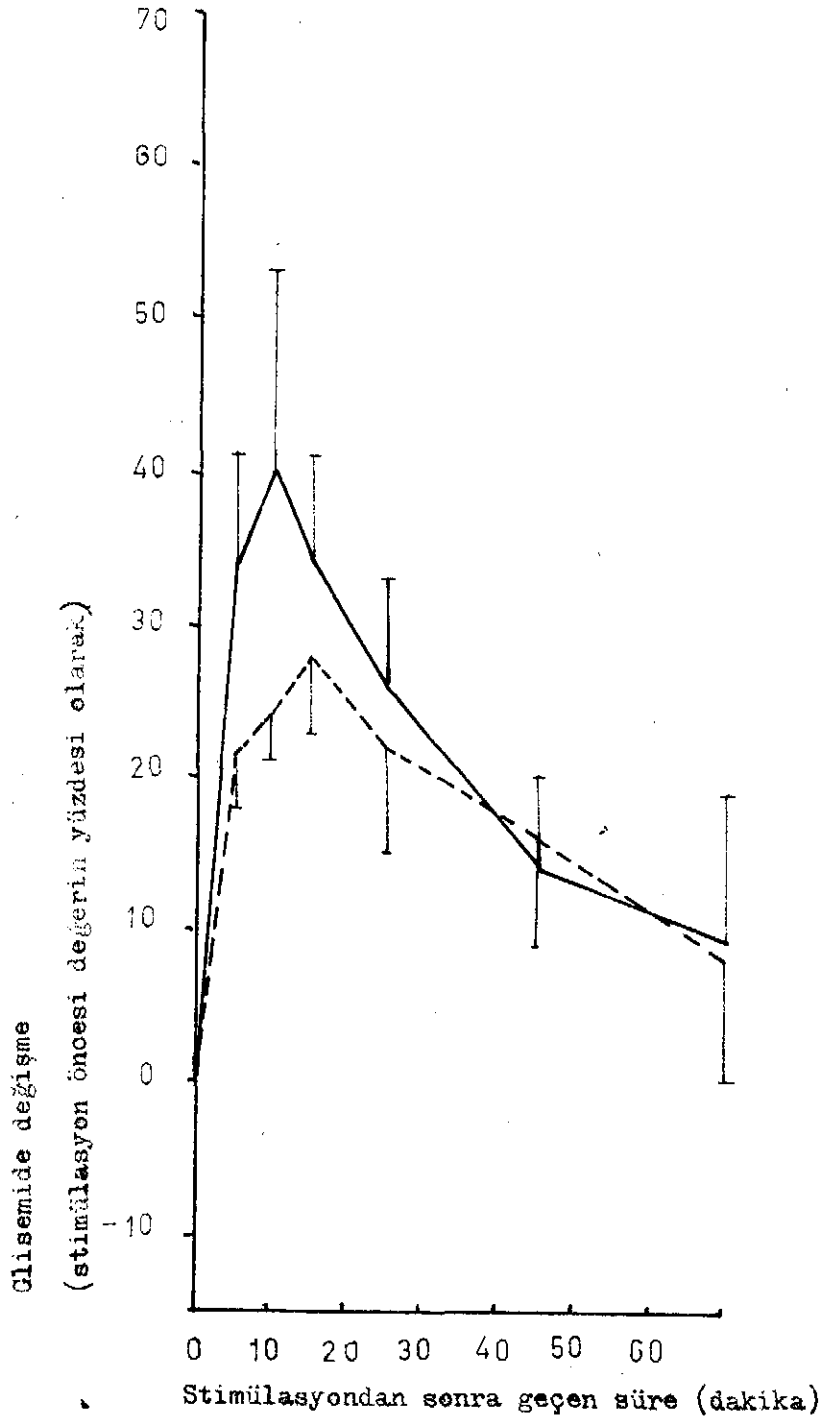
(s.d.) Signifikan değil

artış eğrileri ile propranololden sonraki eğriler altında kalan alanların ortalamaları arasında signifikan bir fark görülmemiştir).

5 kedide önce kontrol stimülasyon yapılmış ve bundan en az 90 dakika sonra reseptör blokajı için fentolamin 1.0 mg/kg i.v dozunda 2 kısma bölünerek (0.25 mg/kg , 0.75 mg/kg) verilmiştir. Son dozun verilmesinde 15 dakika sonrada 2'inci stimülasyon yapılmıştır. Fentolaminin bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı hiperglisemik cevaba etkisi Şekil 4 ve Tablo 3 de gösterilmiştir. Kontrol stimülasyonunda maksimum yükselme 10'cu dakikada olmakta (ortalama % 40 ± 12) iken, fentolaminden sonraki stimülasyona bağlı hiperglisemin 15'inci dakikada maksimuma (ortalama % 28 ± 4) ulaşmaktadır. İlk 25 dakikalık dönemde fentolaminden sonra kontrol stimülasyonuna bağlı yükselmede % 15 ile % 40 arasında bir düşme görülmektedir. 25'inci dakikadan sonraki geç dönemde ise propranolol'ün aksine, bir azalma görülmemektedir. Gliseminin izlendiği intervallerde ortalama değerler arasındaki fark signifikan bulunmamıştır.

Bilateral splanknik sinir stimülasyonuna bağlı olarak portal kan basıncı ve arteriyel kan basıncında meydana gelen değişimler üzerine ve adrenerjik bloke edici ilaçların etkisi:

Bilaterak splanknik sinir stimülasyonu arteriyel kan basıncında olduğu gibi portel ven basıncında da bir yükselmeye sebep olmuştur. (Şekil 5,6). Portal ven basıncı yükselmesi basıncı sistemik arteriyel kan basıncı yükselmesinden bir süre sonra başlamakta ve stimülasyon süresince devam etmektedir.



ŞEKİL 4: Pentelamin (1.0 mg/kg i.v)'in 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan supramaksimal bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak 5 deneyde meydana gelen hiperglisemik cevap üzerine etkisinin zamana göre seyri. (düz çizgi: ilaçtan önceki, Kesik çizgi: ilaçtan sonraki stimülasyonu, vertikal çizgiler \pm SH göstermektedir.)

TABLO 3:

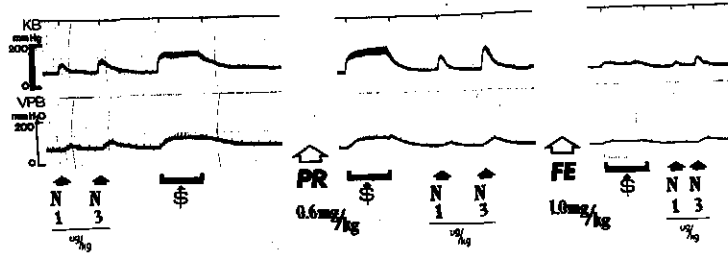
Pentolamin (1.0 mg/kg i.v)'in 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonuna bağlı olarak oluşan hiper-glisemik cevap üzerine etkisi.

Deney No	Stimülasyon	(Uyarımdan sonra geçen süre, dakika)					
		5	10	15	25	45	60
1.	İ.Ö.(1)	56(2)	68	57	45	32	43
	İ.S.	35	47	40	27	30	28
2.	İ.Ö.	22	19	21	12	4	1
	İ.S.	20	16	20	17	5	-8
3.	İ.Ö.	40	36	25	14	10	2
	İ.S.	15	19	29	47	34	25
4.	İ.Ö.	38	70	45	42	24	10
	İ.S.	21	16	15	3	1	-6
5.	İ.Ö.	13	8	22	16	2	-10
	İ.S.	16	21	34	16	12	-2
Ort \pm SH	İ.Ö.	34 \pm 7.4	40 \pm 12.5	34 \pm 7.2	26 \pm 7.2	14 \pm 5.8	9 \pm 9.0
	İ.S.	21 \pm 3.6	24 \pm 1.5	28 \pm 4.5	22 \pm 7.3	16 \pm 6.6	8 \pm 7.8
Park		13	16	6	4	-2	1
p		s.d.	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.	s.d.

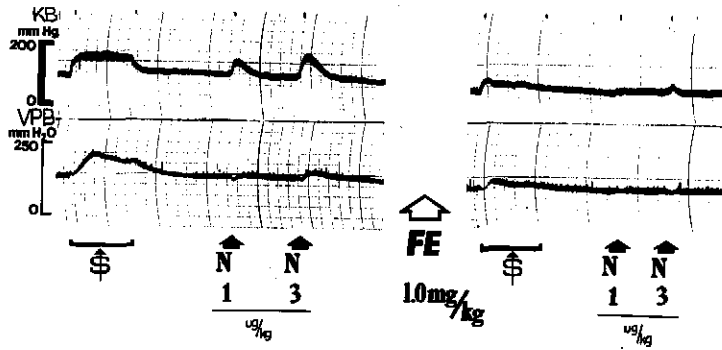
(1) İ.Ö: İlaçtan önce, İ.S: İlaçtan sonra

(2) Rakamlar stimülasyon öncesi gliseminin yüzdesi olarak değişmeyi ifade etmektedir.

(s.d.) Sigifikan değil



Şekil 5: Propranolol (0.6 mg/kg i.v) ve Fentolamine (1.0 mg/kg i.v) bilateral splanchnik sinir stim lasyonlarına bağlı arteriyel ve portal basınç değışikliklerine etkisi
Üstteki trase: arteriyel kan basıncı, alttaki trase portal kan basıncı, N: noradrenalin, FE: fentolamin,
S: Üç dakika süren bilateral splanchnik sinir stimülasyonu



Şekil 6: Fentolamin (1.0 mg/kg i.v)'in bilateral splanchnik sinir stim lasyonlarına bağlı arteriyel ve portal kan basınç değışikliklerine etkisi
Üstteki trase: arteriyel kan basıncı, Alttaki trase: portal kan basıncı, N: noradrenalin, FE: Fentolamin,
S: Üç dakika süren bilateral splanchnik sinir stimülasyonu

Stimülasyonun bitimi de kan basıncı düşmesine paralel olarak fakat ondan daha uzun sürede, stimülasyondan önceki seviyeye dönmektedir. Bazı deneylerde (Şekil 6) kontrol stimülasyonunda görüldüğü gibi, stimülasyon kesildiği anda portal ven basıncında bir artış görülmektedir. Bu artış arteriyel kan basıncında hiç bir deneyde gözlenmemiştir.

Nor adrenalin 1 ug/kg ve 3 ug/kg i.v dozlarında arteriyel kan basıncında olduğu gibi, portal ven basıncında da doza bağlı bir artışa sebep olmaktadır. (Şekil 5,6)

Propranolol (0.6 mg/kg i.v)'un bilateral splanknik sinir stimülasyonuna ve nor adrenalin (1 ug/kg ve 3 ug/kg i.v)'e bağlı portal ven basınç artışlarına etkisi Şekil 5 ve Tablo 7'de görülmektedir. Propranololden sonra bilateral splanknik sinir stimülasyonuna bağlı portal ven basıncı artışında hafif bir azalma olmuştur, bir deneyde % 10, diğer bir deneyde daha fazla % 40 oranında bir düşüş kaydedilmiştir. Fakat propranolol den önceki ve sonraki ortalama değerler arasında siğnifikan bir fark bulunmamıştır.

Nor adrenaline bağlı portal ven basıncı artışı propranolol den sonra, bazı deneylerde hafif bir artmaya, bazı deneylerde de hafif bir azalmaya sebep olmuştur. Propranolol den önceki ve sonraki ortalama değerler arasında siğnifikan bir fark bulunmamıştır.

Fentolamin (1.0 mg/kg i.v.)'in, 0.6 mg/kg i.v. propranolol den sonra bilateral splanknik sinir stimülasyonuna ve nor adrenaline bağlı portal ven basıncı artışlarına etkisi Şekil 5 ve Tablo 8_a de gösterilmiştir. Fentolamin propranololden sonra verildiğinde bilateral splanknik sinir stimülasyonuna bağlı portal ven basıncı

yükselişini % 53 ile % 86 (ortalama % 70) azaltmaktadır. Fentolamin öncesi ve sonrası değerlerin ortalamaları arası fark siğnifikan bulunmuştur.

Fentolamin propranolol den sonra verildiğinde, nor adrenaline bağı portal ven basıncı cevaplarında (1 ug/kg i.v. nor adrenalinin cevabında ortalama % 88, 3 ug/kg i.v. nor adrenalinin cevabında % 83) oranlarında bir azalmaya sebep olmaktadır. Her iki doz nor adrenalinde, fentolaminden önce ve sonrakı ortalama değerler arası fark siğnifikan bulunmuştur.

Diğler bir deney grubunda fentolaminin tek basına portal ven basıncı cevaplarına etkileri incelenmiştir.(Şekil 6 ve Tablo 8). Yine fentolamin bilateral splanknik sinir stilüstasyonuna ve 1 ug/kg ile 3 ug/kg i.v. nor adrenaline bağı portal ven basıncı cevaplarında aynı azalmayı göstermiştir. Bilateral splanknik sinir stimüstasyonuna bağı artışta ortalama % 83, 1 ug/kg i.v. nor adrenaline bağı artışta ortalama % 96, 3 ug/kg nor adrenaline bağı artışta da ortalama % 74 lük bir azalma görülmektedir.

Bilateral splanknik sinir stimüstasyonuna bağı arteriyel kan basıncında meydana gelen değışmeler Tablo 4 de gösterilmiştir. Sinir stimüstasyonunun devamı süresince kan basıncı yüksekliğini korumuştur. Aynı yükselme 120 dakika sonra yapılan ikinci stimüstasyonda da görülmüştür. Bu yükselmeler ortalamaları arasında siğnifikan bir fark görülmemiştir.

Propranolol (0.6 mg/kg i.v)'ün bilateral splanknik sinir stimüstasyonuna bağı arteriyel kan basıncında meydana gelen yükselmeye etkisi Tablo 5 de gösterilmiştir. Propranolol den sonra ilk stimüstasyonda olduğı gibi arteriyel kan basıncında bir yükselme olmuştur.

TABLO 4:

20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan supramaksimal bilaterale sinir stimülasyonlarına bağlı olarak arteriyel kan basıncında meydana gelen değişimler.

Deney Stimülasyon Kan basıncındaki % fark			
No	sırası	değişme (1)	
1.	Birinci	0.93	-5
	İkinci	0.89	
2.	Birinci	1.89	+13
	İkinci	2.14	
3.	Birinci	1.22	-1
	İkinci	1.21	
4.	Birinci	2.21	+1
	İkinci	2.24	
5.	Birinci	2.84	-6
	İkinci	2.68	
Ortalama ± SH	Birinci	1.82±0.34	+4 (p > 0.05)
	İkinci	1.83±0.26	

(1) Kan basıncında meydana gelen değişme; yükselmiş kan basıncı eğrisinin altında kalan alan olarak cm^2 cinsinden ifade edildi.

TABLO 5:

Propranolol (0.6 mg/kg i.v)'ün 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak arteriyel kan basıncında meydana gelen yükselmeye etkisi.

No	sırası	değişme (1)	% fark
1.	İ.Ö. (2)	1.28	-23
	İ.S. (2)	0.98	
2.	İ.Ö.	2.96	-1
	İ.S.	2.66	
3.	İ.Ö.	1.68	-14
	İ.S.	1.44	
4.	İ.Ö.	2.07	-22
	İ.S.	1.63	
5.	İ.Ö.	3.62	-11
	İ.S.	3.21	
Ortalama \pm SH	İ.Ö.	2.3 \pm 0.10	-14 (p > 0.05)
	İ.S.	1.9 \pm 1.83	

(1) Kan basıncında meydana gelen değişme; yükselmiş kan basıncı eğrisinin altında kalan alan olarak cm^2 cinsinden ifade edildi.

(2) İ.Ö; ilaçtan önce
İ.S; ilaçtan sonra

TABLO 6:

Fentolamin (1.0 mg/kg i.v)'in 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak arteriyel kan basıncında meydana gelen yükselmeye etkisi.

No	sırası	değişme (1)	Kan basıncındaki % fark
1.	İ.Ö. (2)	3.04	-57
	İ.S. (2)	1.32	
2.	İ.Ö.	3.55	-79
	İ.S.	0.77	
3.	İ.Ö.	2.07	-74
	İ.S.	0.54	
4.	İ.Ö.	2.82	-88
	İ.S.	0.34	
5.	İ.Ö.	1.60	-42
	İ.S.	0.94	
6.	İ.Ö.	2.22	-91
	İ.S.	0.22	
7.	İ.Ö.	1.68	-63
	İ.S.	0.63	
Ortalama \pm SH	İ.Ö.	2.42 \pm 0.29	-71 (p < 0.05)
	İ.S.	0.68 \pm 0.14	

(1) Kan basıncında meydana gelen değişim; yükselmiş kan basıncı eğrisinin altında kalan alan olarak cm^2 cinsinden ifade edildi.

(2) İ.Ö; İlaçtan önce
İ.S; İlaçtan sonra

TABLO 7:

Propranolol (0.6 mg/kg i.v)'ün 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülaysonlarına bağılı olarak portal kan basıncında meydana gelen değişme üzerine etkisi

Deney No	Etken	İ.Ö (1)	İ.S.	% Fark
1.	Stimülayson	2.83	2.50	-11
	NA 1ug/kg	0.05	0.10	+100
	NA 3ug/kg	0.45	0.45	0
2.	Stimülayson	3.55	2.50	-29
	NA 1ug/kg	0.30	0.25	-17
	NA 3ug/kg	0.75	0.50	-30
3.	Stimülayson	2.53	2.43	-43
	NA 1ug/kg	0.25	0.18	-28
	NA 3ug/kg	0.60	0.45	-25
Ort.±SH	Stimülayson	2.97±0.30	2.48±0.03	-16 (p>0.05)
	NA 1ug/kg	0.20±0.08	0.18±0.04	-10 (p>0.05)
	NA 3ug/kg	0.60±0.09	0.47±0.02	-22 (p>0.05)

(1) Portal basınçta meydana gelen değişme yükselmiş basınç eğrisinin altında kalan alan olarak cm² cinsinden ifade edildi.

İ.Ö: İlaçtan önce

İ.S: İlaçtan sonra

TABLO 8:
a

Fentolamin (1.0 mg/kg i.v.)'in 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak portal kan basıncında meydana gelen değişme üzerine etkisi (1)

Deney No	Etken	İ.Ö. (2)	İ.S.	% Fark
1.	Stimülasyon	2.50	0.35	-86
	NA 1ug/kg	0.10	0.00	-100
	NA 3ug/kg	0.45	0.05	-89
2.	Stimülasyon	2.50	1.18	-53
	NA 1ug/kg	0.25	0.00	-100
	NA 3ug/kg	0.50	0.00	-100
3.	Stimülasyon	2.43	0.73	-70
	NA 1ug/kg	0.18	0.05	-72
	NA 3ug/kg	0.45	0.18	-60
Ort. ± SH	Stimülasyon	2.47±0.02	0.75±0.50	-70 (p < 0.05)
	NA 1ug/kg	0.18±0.04	0.02±0.02	-88 (p < 0.05)
	NA 3ug/kg	0.47±0.02	0.08±0.06	-83 (p < 0.05)

(1) Bu deney grubunda fentolamin, propranololden sonra verilmiştir.

(2) Portal basınçta meydana gelen değişme yükselmiş basınç eğrisinin altında kalan alan olarak cm^2 cinsinden ifade edildi.

İ.Ö: İlaçtan önce

İ.S: İlaçtan sonra

TABLO 8:

Fentolamin (1.0 mg/kg i.v)'in 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak portal kan basıncında meydana gelen değişme üzerine etkisi

Deney No	Etken	İ.Ö (1)	İ.S.	% Fark
1.	Stimülasyon	3.80	0.75	-80
	NA 1ug/kg	0.20	0.00	-100
	NA 3ug/kg	0.63	0.12	-80
2.	Stimülasyon	2.38	0.53	-77
	NA 1ug/kg	0.30	0.00	-100
	NA 3ug/kg	0.75	0.20	-73
3.	Stimülasyon	1.00	0.00	-100
	NA 1ug/kg	0.48	0.10	-79
	NA 3ug/kg	0.85	0.25	-70
Ort.+SH	Stimülasyon	2.40±0.80	0.40±0.50	-83 (0.1>p>0.05)
	NA 1ug/kg	0.32±0.07	0.03±0.03	-96 (p<0.05)
	NA 3ug/kg	0.74±0.06	0.19±0.03	-74 (p<0.05)

(1) Portal basınçta meydana gelen değişme yükselmiş basınç eğrisinin altında kalan alan olarak cm^2 cinsinden ifade edildi.

İ.Ö: İlaçtan önce

İ.S: İlaçtan sonra

TABLO 8:

Fentolamin (1.0 mg/kg i.v.)'in 20 pps frekansında 9 dakika süre ile yapılan bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak portal kan basıncında meydana gelen değişme üzerine etkisi

Deney No	Etken	İ.Ö (1)	İ.S.	% Fark
1.	Stimülasyon	3.80	0.75	-80
	NA 1ug/kg	0.20	0.00	-100
	NA 3ug/kg	0.63	0.12	-80
2.	Stimülasyon	2.38	0.53	-77
	NA 1ug/kg	0.30	0.00	-100
	NA 3ug/kg	0.75	0.20	-73
3.	Stimülasyon	1.00	0.00	-100
	NA 1ug/kg	0.48	0.10	-79
	NA 3ug/kg	0.85	0.25	-70
Ort.+SH	Stimülasyon	2.40±0.80	0.40±0.50	-83 (0.1>p>0.05)
	NA 1ug/kg	0.32±0.07	0.03±0.03	-96 (p<0.05)
	NA 3ug/kg	0.74±0.06	0.19±0.03	-74 (p<0.05)

(1) Portal basınçta meydana gelen değişme yükselmiş basınç eğrisinin altında kalan alan olarak cm^2 cinsinden ifade edildi.

İ.Ö: İlaçtan önce

İ.S: İlaçtan sonra

Her ne kadar %10 ile %20 arasında bir düşme varsada istatistik olarak signifikan değildir.

Fentolamin (1,0 mg/kg i.v.)'in bilateral splanjik sinir stimülasyonuna bağlı arteriyel kan basıncı yükselmesine etkisi Tablo 6 da gösterilmiştir. Fentolamin, kontrol stimülasyonunda elde olunan kan basıncı yükselmesinde % 42 ile % 91 arasında bir azalma yapmaktadır. İlk stimülasyonda elde edilen değişimlerin ortalaması ile fentolaminden sonraki değişimlerin ortalaması arasındaki fark si nifikan bulunmuştur.

T A R T I Ş M A

Bu çalışmada sürrenalektomili kedilerde bilateral splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı olarak meydana gelen hiperglisemik cevap kedilerde yapılan önceki çalışmalara uymaktadır (Edwards 1971, 1972_{a,b}). O çalışmada kullanılan özelliklerdeki stimülasyon ile glisemide aynı şekilde yükselme olduğu müşahade edilmiştir. Burada farklı olarak 120 dakika sonra ikinci bir stimülasyon yapılmıştır. İkinci stimülasyon daima ilk stimülasyondaki değerlerden ilk 25 dakikalık dönemde (%16-19 nisbetinde) daha düşük bulunmuştur. 25 inci dakikadan sonraki dönemde ise böyle bir farklılık yoktur. İkinci stimülasyonunun sebep olduğu azalma muhtemelen karaciğerin glikojen muhtevasında ilk stimülasyona bağlı azalmaya ve splanknik sinirlerin stimülasyonu cevap verme yeteneklerindeki azalmaya bağlı olabilir.

Bi beta adrenerjik blokör olan propranolol iki stimülasyon arasında verilmesi ikinci stimülasyonda görülen hiperglisemik cevap azalmasını daha da barizleştirmektedir. İlk 25 dakikalık dönemde %67 ile %75 arasında bir azalma olmuştur. Bu azalma ikili kontrol stimülasyonlarındakinden farklı olarak 25'inci dakikadan sonraki dönemde devam etmektedir. Bir alfa adrenerjik olan fentolamin ise ikili kontrol stimülasyonlarında elde olunan sonuçların değiştirememektedir (Şekil 2,3,4)

Bu sonuçlar splanknik sinir stimülasyonlarına bağlı hiperglisemik cevabı büyük bir ihtimalle beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile olduğunu göstermektedir. Shimazu(1968_b) ise tavşanda splanknik stimülasyonlara bağlı fosforilaz aktivitesindeki

artışın DCI ile bloke edilemediğini bildirmişti. Aynı çalışmada rezepcinde etkisiz bulunması göz önüne alınarak hepatik adrenerjik sinirlerin sinir sonundaki kateşolamin liberasyonundan başka bir mekanizma ile etki yaptıkları iddiası ileri sürülmüştür. Sinir stimülasyonlarının etkilerinin bu çalışmada bloke edilememesi 1- kullanılan beta blokör ilacın bir parsiyel agonist olması 2- stimülasyon sonucu karaciğerdeki noradrenalinin lokal konsantrasyonunun çok fazla olması ile blokör ajanı yetersiz kalması (DCI kateşolaminlere bağlı hiperglisemiye kısmen bloke edebilmektedir) ile izah edilebilir.

Bütün deneylerde hayvanların sürrenalektomili olması sürrenal meddullasında kateşolamin liberasyonunun önlemiştir. Böylece sempatik sinirler karaciğere direkt etki ile glikojenolizi hızlandırır. Bu sonuç diğer çalışmaların sonuçlarına uymaktadır. (Edwards 1971; Shimazu 1968) Bu sinirsel yol hipotalamusta ventromediyal nükleustan başlamaktadır, ve alarm reaksiyonunda rol oynayabilir (Shimazu ve diğ. 1966)

Splanknik sinir stimülasyonuna bağlı hiperglisemik cevap ve portal damar rezistansında meydana gelen değişme arasında bir ilişki olması olanaksız bulunmuştur. Propronololden sonra splanknik sinir stimülasyonu sırasında portal basıncındaki artmada değişme olmamakta fakat hiperglisemi inhibe edilmektedir. Fentolamin ise stimülasyona bağlı portal vasküler cevabı tama yakın nisbette bloke ettiği halde hiperglisemik cevaba etkisizdir. Bu sonuçlar perfüze sıçan karaciğerinde elde olunanlara uymaktadır (Levin, 1965) ve onların in vivo şartlar altında teyidini teşkil etmektedir.

Fentolamin arteriyel kan basıncında da aynı derecelerde inhibisyon yapmıştır. Dolayısıyla sistemik ve portal dolaşımında splanknik sinir stimülasyonunun sebep olduğu vazokonstriksiyonu alfa reseptörler husule getirmektedir.

Ö Z E T

Sürrenalektomi yapılmış kedilerde bilateral splanşik sinir stimülasyonları glisemide, arteriyel ve portal kan basıncında aynı anda bir artmaya sebep olmaktadır. İlk stimülasyondan 120 dakika sonra yapılan ikinci stimülasyon glisemide biraz daha az (%16-19) yükselmeye sebep olmuştur. İki stimülasyon arasında propranolol (0.6 mg/kg i.v) verilmesi ikinci stimülasyona bağlı hiperglisemiye bariz derecede önlemektedir. (%75 oranında). Fentolamin (1.0 mg/kg i.v) verilmesi bir değişme husule getirmemiştir. Propranolol ne arteriyel ne de portal kan basınçlarında bir değişme yapmazken; fentolamin her iki sistemde de bariz bir inhibisyon husule getirmiştir. Beta reseptörler, sinir stimülasyonuna bağlı metabolik cevaptan, alfa reseptörler ise vasküler cevaptan sorumludurlar.

R E F E R A N S L A R

- 1-ALI, H. I. S.; ANTONIO, A. and HAUGAARD, N. (1964); The action of sympathomimetic amines and adrenergic blocking agents on tissue phosphorylase activity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* ; 145:142
- 2-BASSETT, J. M. (1970) Metabolic effects of catecholamines *Aust. J. Biol.*, 23:903
- 3-BERGSTRÖM, S.; CARLSON, L. A. and ÖRO, L. (1964) Effect of prostaglandins on catecholamine induced changes in the free fatty acid of plasma and in the blood pressure in the dog, *Acta. Physiol. Scand.*, 60:170
- 4-BURNS, J.; OLVILLE, K. I.; LINSDAY, L. A. and SALVATOR, R. A. (1963) Blockade of some metabolic effects of catecholamines by N-isopropylmethoxamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 144:163
- 5-CALVENT, D. N. and BRODY, T. M. (1960) Role of the sympathetic nervous system in CCl₄ hepatotoxicity, *Am. J. Physiol.*, 198:669
- 6-DEAL, C. P. (1956), Shoemaker, (1964) 'de zikr.
- 7-EDWARDS, A. V. and SILVER, M. (1969) Effect of asphyxia on plasma glucose concentration in new-born calves, *Biol. Neonat.*, 14:1
- 8-EDWARDS, A. V. (1971) Glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves, dogs, sheep, cats and pigs, *J. Physiol.*, 213:741
- 9-EDWARDS, A. V. (1972)_a Sensitivity of the hepatic glycogenolytic mechanism to stimulation of the splanchnic nerves, *J. Physiol.*, 220:315
- 10-EDWARDS, A. V. (1972)_b Hyperglycemic response to stimulation of the hepatic sympathetic innervation in adrenalectomized cats and dogs, *J. Physiol.*, 220:697
- 11-EDWARDS, A. V. (1972)_c Comparison of the hyperglycemic and glycogenolytic responses to catecholamines with these to stimulation of the hepatic sympathetic innervation in the dog, 223:571

- 12-ELLIS, S. and BECKETT, S.B. (1963) Mechanism of the potassium mobilizing action of epinephrine and glucagon
J. Pharmacol. Exp. Ther., 142:318
- 13-ELLIS, S. (1967) The effect of sympathomimetic amines and adrenergic blocking agents on metabolism. In: Physiological Pharmacology IV, Academic Press
- 14-ELLIS, S., KENNEDY, B.L.; EUSEBI, A. and VINCENT, N.H. (1967) Autonomic control metabolism, Ann. N.Y. Acad. Sci., 139:826
- 15-EXTON, J.H. and PARK, C.R. (1966) The stimulation of gluconeogenesis from lactate by epinephrine, glucagon and 3',5'-AMP in the perfused rat liver, Pharmacol. Rev., 18:181
- 16-EUSEBI, A.J. and ELLIS, S. (1965) Receptor mediating epinephrine-induced increases in plasma glucose, lactate and free fatty acid in the cat, Pharmacologist, 7:136
- 17-FOLLOW, B. and NEIL, E. (1971) Circulation, Oxford University Press.
- 18-FRÖBERG, S.; LILJEDAHL, S. and ORO, L. (1964) Free fatty acids of plasma during insulin-induced hypoglycemia in dog, Acta Med. Scand., 176:685
- 19-GRAYSON, J. and MENDEL, D. (1965) Physiology of the Splanchnic Circulation. Edward Arnold Ltd.
- 20-GREENWAY, C.V. and LAWSON, A.E. (1966) The effect of adrenaline on venous return and regional blood flows in the anaesthetized cat with special reference to intestinal blood flow. J. Physiol., 186:579
- 21-GREENWAY, C.V.; LAWSON, A.E. and MELLANDER, S. (1967) The effects of stimulation of the hepatic nerves, infusions of noradrenaline and occlusion of carotid arteries on liver blood flow in the anaesthetized cat

- J. Physiol. , 192:21
- 22-HELMEREICH, E. ; KARPATKIN, S. and CORI, C.F. (1964)
Regulation of glycolysis in skeletal muscle. Control
of the Glycogen Metabolism , Ciba Foundation Sym.,
Churchill.
- 23-HIMMS-HAGEN, J. (1967) Sympathetic regulation of the
metabolism , Pharmacol. Rev. , 19:367
- 24-JELLINEK , T. ; KAYE, K.P. ; NIGH, C.A. and COOPER, T.
(1964) Alterations in chemical composition of the
canine heart after sympathetic denervation.
Am. J. Physiol. , 206:971
- 25-KIRAN, B. (1967) The effect of certain adrenergic bloc-
king agents on the increase of hyperglycemia induced
by adrenaline in hepatic and peripheral veins.
Acta Med. Turcica, 4:166
- 26-KREBS, E.G. ; DELANGE, R.J. ; KEMP, R.G. and RILEY,
W.D. (1966) Activation of skeletal muscle phospho-
rylase. Pharmacol. Rev. , 18:163
- 27-KWAM, D.C. ; RIGGILO, D.A. and LISH, P.M. (1965) Effect
of some new beta-adrenergic blocking agents on certain
metabolic responses to catecholamines. . Pharmacol.
Exp. Ther. , 149:183
- 28-LEVINE, R.A. (1965) Effect of glycogenolytic agents
on phosphorylase activity of perfused rat liver.
Am. J. Physiol. .208:317
- 29-LOVE, W.C. ; CARR, L. and ASHMORE, J. (1963) Lipolysis
in adipose tissue: effect of dichloroisoproterenol
and related compounds. J. Pharmacol. Exp. Ther.,
140:287
- 30-MAYER, W. ; CARR, L. and MORAN, N.C. (1961) Effect
of adrenergic blocking agents on some metabolic
actions of catecholamines. J. Pharmacol. Exp.
Ther. , 134:18
- 31-MEITES, S. and FAULKNER, W.R. (1961) Manual of practical

micro and general procedures in clinical chemistry.
Charles C. Thomas.

- 32-NAPOLITANO, L.M. (1965) Observations on the fine structure of adipose cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* , 131:34
- 33-NEWTON, N.E. and HORNBROOK K.R. (1972) Effect of adrenergic agents on carbohydrate metabolism of rat liver; activities of adenylyl cyclase and glycogen phosphorylase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , 181:479
- 34-NGAI, S.H. ; ROSELL, S. and WALLENBERG, L.R. (1968) Nervous control of blood flow in the subcutaneous adipose tissue in dog. *Acta Physiol. Scand.* , 68:387
- 35-NICKERSON, M. and HOLLEBERG, N.K. (1967) Blockade of alpha-adrenergic receptors. *Physiological Pharmacology*, IV, Academic Press.
- 36-NORTHROP, G. and PARKS, R.E. (1964) Effects of adrenergic agents and theophylline on 3',5'-AMP-induced hyperglycemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , 145:87
- 37-NORTHROP, G. and PARKS, R.E. (1964) Studies on epinephrine and 3',5'-AMP-induced hyperglycemia employing the isolated perfused rat liver preparation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , 145:135
- 38-NORTHROP, P. (1968) Effects of adrenergic blocking agents on epinephrine and 3',5'-AMP-induced responses in the perfused rat liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 159:29
- 39-PORTE, D. (1967) A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J. Clin. Invest.* , 46:86
- 40-PORTE, D. (1967) Beta adrenergic stimulation of insulin release in man. *Diabetes* , 16:150
- 41-ROBINSON, G.A.; BUTCHER, R.W. and SUTHERLAND, E.W. (1967) Adenylyl cyclase as an adrenergic receptor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* , 139:703

- 42-ROBINSON, G.A.; BUTCHER, R.W. and SUTHERLAND, E.W.
(1971) Cyclic AMP . Academic Press
- 43-RYMAN, B.E. and WHELAN, W.S. (1971) New aspects of glycogen metabolism. *Advances in Enzymology* , 34:286
- 44-SALVATOR, R.A.; COLVILLE, K.I.; APRIL, S.A. and BURNS, J.J. (1964) Inhibition of lipid mobilization by N-isopropylmethoxamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* , 144:172
- 45-SHIMAZU, T.; FUKUDA, A. and BAN, T. (1966) Reciprocal influences of the ventromedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature* , 210:1128
- 46-SHIMAZU, T. and AMAKAWA, A. (1968)_a Neuronal control of the glycogenolytic enzymes. *Biochim. Biophys. Acta* , 165:135
- 47-SHIMAZU, T. and AMAKAWA, A. (1968)_b Differential effect of sympathetic-nerve stimulation and of catecholamines on liver phosphorylase. *Biochim. Biophys. Acta* , 165:339
- 48-SHOEMAKER, C.D. (1964) A study of hepatic hemodynamics in dog. *Circulation Res.* , 14:216
- 49-STERN, P. and BRODY, T.M. (1963) Catecholamine excretion following CCL₄ administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141:65
- 50- SVEDMYR, N. and LUNDHOLM, L. (1968) Influence of an adrenergic beta receptor blocking agent, MJ 1999, on some of the metabolic effects of adrenaline in man. *Life Sci.* , 6:21
- 51-WANG, H. (1967) Blockade of beta adrenergic receptors. *Physiological Pharmacology IV*, Academic Press.
- 52-WICKS, W.D. (1968) Induction of hepatic enzymes by adenosine 3',5'-monophosphate in organ culture. *J. Biol. Chemistry* , 244:3941