

44891

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

İZOLE TAVŞAN KAROTİD ARTER HALKALARINDA
ÇEŞİTLİ AGONİSTLERE BAĞLI GEVŞEME CEVAPLARI
ÜZERİNE SERVİKAL VE PERİARTERİYEL
SEMPATEKTOMİNİN ETKİSİ

DOKTORA TEZİ
Bilim Uzmanı Eczacı Tijen KAYA

Danışman:
Prof. Dr. Yusuf SARIOĞLU

SİVAS - 1994



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05.01.1984 tarih ve 84/1 No'lu kararı ile kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.



TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen Sayın Hocam Prof.Dr. Yusuf SARIOĞLU'na, cerrahi işlemler sırasında yardımını esirgemeyen NöroŐirürji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Yard.Doç.Dr. Murat GÖKSEL'e ve bölüm arkadaşım ArŐ.Gör. Tijen UTKAN'a değerli katkılarından dolayı teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER	3
II-1. Serebral arterlerin innervasyonu.....	3
II-2. Sempatektomi	5
II-3. Endotel kaynaklı gevşetici faktör	6
II-4. Adenozin	11
II-4.1. Adenozin ve adenin nukleotidlerine ait reseptörler	14
II-4.2. Adenozin ve adenin nukleotidlerinin damar düz kaslarına etkisi ve etki mekanizması	15
II-5. Vazoaktif intestinal polipeptid	16
II-5.1. Damar düz kaslarında VIP'in etkisi ve etki mekanizması	18
II-6. P maddesi	19
II-6.1. P maddesi ve nörokinler için farmakolojik reseptörler	21
II-6.2. P maddesi ve nörokinler için farmakolojik preparatlar	22
II-6.3. Damar düz kaslarında P maddesinin etkisi ve etki mekanizması	23

BÖLÜM III. ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
III-1. Deney hayvanları	26
III-2. Anestezi	26
III-3. Cerrahi işlemler	26
III-3.1. Sempatektomi	26
III-3.2. Karotid arter eksizyonu	28
III-4. İzole arter preparatlarının in vitro deneylere hazırlanışı	28
III-5. İzole arter halkarındaki endotel tabakasının tahrip edilmesi	29
III-6. Agonistlere bağlı gevşeme cevapları	30
III-6.1. Adenozine bağlı gevşeme cevapları	30
III-6.2. VIP'e bağlı gevşeme cevapları	31
III-6.3. P maddesine bağlı gevşeme cevapları	31
III-7. Deneylerde kullanılan besleyici solüsyon ve ilaçlar	32
III-8. Deney sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	32
BÖLÜM IV. BULGULAR	33
IV-1. İzole karotid karter halkalarında çeşitli agonistlere ait gevşeme cevapları ve sempatek- tominin etkisi	33
IV-1.1. Adenozin gevşeme cevapları	33
IV-1.2. VIP gevşeme cevapları	35
IV-1.3. P maddesi gevşeme cevapları	36
IV-1.4. KCl kasılma ve papaverin gevşeme cevapları	38
BÖLÜM V. TARTIŞMA	48
ÖZET	59
KAYNAKLAR	60

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid kanama (SAK) sonrası ve intrakraniyal anevrizmaların cerrahi tedavisini izleyen dönemde gelişebilen serebral arteriyel spazm, morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkileyen bir sorun olmaya devam etmektedir.

Serebral vazospazm patojenezinde rol oynayan mekanizmaları aydınlatmak amacıyla yapılan çalışmalarda noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), prostosiklin (PGI_2), tromboksan A_2 (TxA_2), lökotrien D_4 (LTD_4), endotelin-I (ET_1), serbest oksijen radikalleri, damar duvarlarında oluşan yapısal değişiklikler ve endotel zedelenmesinin bu olayda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (1,2,3). Bugün serebral arteriyel spazm patojenezinde tek bir mekanizmanın değil, bir kaç mekanizmanın sorumlu olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (4,5). Ancak patojenezinin tam olarak aydınlatılamaması bu olgunun tedavisini de güçleştirmektedir.

Erken cerrahi müdahale ve subaraknoid mesafedeki kan kitle-sinin boşaltılması (6), hipertansif hipervolemik tedavi (7), hemodilü-syon ve kanın reolojik özelliklerinin arttırılması (7), antiserotonerjik ajanlar (8), kalsiyum antagonistleri (9), vazodilatörlerin topikal uygu-lanması (10) serebral arteriyel spazm profilaksi ve tedavisinde kulla-nılan yöntemlerdir. Bunların dışında intrakranial periarteriyel sempatektominin subaraknoid kanama ve cerrahi sonrası gelişebilen se-rebral arteriyel spazm profilaksi ve tedavisinde kullanıldığı bilinmek-tedir (11,12). Servikal sempatektomi intrakraniyal arterlerin Moyaya hastalığı gibi ilerleyici tıkaçıcı hastalıklarının profilaksi ve te-davisinde de kullanılmaktadır (13).

Klinikte uygulanan ve yararlı olduğu bildirilen periarteriyel ve servikal sempatektominin arterlerin kasılma ve gevşeme fonksiyonla-rı üzerine etkilerini araştıran deneysel çalışmaların sayısı çok azdır (14).

Bu çalışmada izole tavşan karotid arterinde adenozin (ADE), P maddesi (PM), vozoaktif intestinal polipeptid (VIP) gibi kimyasal maddelerin oluşturduğu gevşeme fonksiyonları üzerinde servikal ve periarteriyel sempatektominin uzun süreli etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bulguların serebral arteriyel spazm ve kronik ilerleyi-ci tıkaçıcı serebral hastalıkların tedavisinde kullanılan sempatekto-minin etkileri konusunda aydınlatıcı olacağı düşünülmüştür.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. SEREBRAL ARTERLERİN İNNERVASYONU

Beyin arter ve arteriolleri üzerine yerleşmiş zengin bir noradrenerjik sinir pleksusu vardır (15). Peerles ve Yaşargil 1971'de floresans boyanma gösteren monoaminlerle yaptıkları çalışmalarda adventisyanın derin tabakalarında yoğun noradrenerjik liflerden oluşan bir pleksusun varlığını göstermişlerdir (16). Işık ve elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarda bu perivasküler sinir liflerinin tunika adventisyada sonlandığı gösterilmiştir (14).

Histokimyasal floresans tekniği ile Willis poligonunu oluşturan ana arterlerde zengin bir noradrenerjik sinir ağı saptanmıştır. İnsanda internal karotid pleksusun internal karotid arterin dallarını ve posterior kommunikan yoluyla posterior serebral arterleri innerve ettiği, vertebral pleksusun ise posterior cerebral arter düzeyinde durduğu gösterilmiştir. Internal karotid pleksusa stellat ve superior servikal ganliondan (SSG) çıkan postganglionik lifler gelirler. Yapılan de-

nervasyon çalışmalarında bu postganglionik sempatik liflerin esas olarak SSG'dan köken aldıkların, sadece birkaç lifin stellat gangliondan geldiği saptanmıştır (17).

İnternal karotid sinir, servikal sempatik sistemin sefalik bölümünün en önemli siniridir. SSG'un sefalik ucundan çıkar ve internal karotid arterle birlikte temporal kemiğin petröz kısmındaki karotid kanala girer. Daha sonra iki dala ayrılarak arterin medial ve lateral yüzünde yer alır. Lateral dal daha büyüktür ve karotid artere lifler vererek internal karotid plexusu oluşturur. Medial dal da artere dallar verir ve arteri kavernoöz sinüsü kadar takip ederek kavernoöz plexusu oluşturur. İnternal karotid plexusun artere verdiği lifler dışında bazı dalları da vardır: Trigeminal sinirle bağlantı sağlayan dal, nervus abducens ile bağlantı sağlayan dal derin petrozal sinir ve karotikotimpanik sinir. İnternal karotid ve kavernoöz plexustan çıkan terminal lifler anterior serebral, orta serebral ve oftalmik arterler boyunca ilerler. Anterior kommunikan üzerindeki lifler sağ ve sol tarafın sempatik sinirlerini birleştirebilirler (18).

Serebravasküler yatağın zengin kolinerjik innervasyonu da gösterilmiştir. Bu sinir lifleri intraserebral damarlara eşlik etmezler (15). Fasial sinir içinde genikülat ganglion ve büyük yüzeysel petrozlar sinir yoluyla internal karotid plexusa gelen parasempatik lifler tanımlanmıştır (16). Buna ek olarak immunohistokimyasal incelemelerde perivasküler sinirlerin VIP ve P maddesi gibi değişik peptidler içerdiği tanımlanmıştır. P maddesi içeren sinir liflerinin büyük oranda trigeminal gangliondan köken aldığı gösterilmiştir (19).

II.2. SEMPATEKTOMİ

Serebral arterlerin ilerleyici tıkaçıcı bir hastalığı olan Moyamoya hastalığında beyin kan akımını arttırıcı çeşitli tedavi yöntemleri denenmiştir (20). Internal karotid sistemin noradrenerjik innervasyonunun vazokonstriktif etkisi bilinmektedir. Bu nedenle servikal bölgede yapılacak perivasküler sempatektomi ve superior servikal ganglionektomiden sonra internal ve eksternal karotid arterlerde genişleme olacağı ve kollaterallerde kan akımının artacağı düşünülmüştür (20). Perivasküler sempatektomi ve superior servikal ganglionektomi yapılan Moyamoyalı hastaların çoğunda klinik düzelme gözlenmiştir (13). Perivasküler sempatektomi ve superior servikal ganglionektomi yapılan hastalarda karotis kommunis kan akımı, serebral doku O₂, CO₂ basınçlarında ve sistemik kan basıncında bir değişiklik saptanamamış ancak superior servikal ganglionektomiden 30 dk. sonra serebral kan akımının %18.8 oranında arttığı görülmüştür (20).

İntrakraniyal anevrizmaların cerrahi tedavisini izleyen dönemde gelişebilen ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen vazospazma bağlı serebral iskemide sempatektomi yapıldığı bildirilmiştir (11,20).

Anevrizma cerrahisinde adventisyal sempatik sinir liflerinin alınmasının vazospazmın önlenmesinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (12). Periateryal sempatektominin vazospazmın akut ve kronik dönemine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sempatektominin SAK'dan hemen sonra arteria karotis interna çapını ve doku O₂ gerilimini kısmen düzeltebildiği, SAK'dan 3 gün sonra ise arter çapını ve doku oksijen gerilimini önemli oranda artırdığı gözlenmiştir (14).

Servikal sempatektominin serebral kan akımı üzerine etkisi çeşitli deneylerle araştırılmıştır. Tek taraflı sempatektomi yapılan tavşanlarda 60 gün sonra her iki hemisferde serebral kan akımları ölçülmüş ve denerve tarafta kan akımında belirgin azalma saptanmıştır. Ayrıca sempatektomiden önceki ve sonraki kan akımları karşılaştırılmış ve sempatektomili tarafta operasyondan sonra kan akımında azalma saptanmıştır. Sağlam tarafta ise akım değişmemiştir (22).

Tavşanlarda yapılan in vitro çalışmalarda servikal ve periarteriyel sempatektomiden 21 gün sonra serebral arterlerde noradrenalin ve seratonine bağlı kasılma cevaplarının arttığı (1,23), endotele bağımlı gevşeticiler olarak bilinen asetilkolin ve metakoline bağlı gevşemelerin azaldığı (23,24), endotelden-bağımsız gevşeme oluşturan papaverin ve sodyum-nitropurisiyatın tüm dokularda maksimum gevşeme yaptığı bulunmuştur (23,24).

II.3. ENDOTEL-KAYNAKLI GEVŞETİCİ FAKTÖR

1980'de Furchgott ve Zawadzki izole tavşan aortasında asetilkolinin neden olduğu gevşeme cevabının sağlam bir endotelin varlığına bağlı olduğunu göstermişler ve endotel hücrelerinin asetilkolinle uyarıldığı zaman güçlü bir gevşetici madde ürettiğini saptamışlardır (25). Bu maddenin yapısı tam olarak anlaşılammakla birlikte çok kısa ömürlü labil, humoral bir madde olduğu bildirilmiş ve İngilterede endotel-kaynaklı gevşetici faktör sözcüklerinin baş harflerinden oluşan EDRF adı verilmiştir (26). Endotel hücrelerinin tahrip edilmesinden sonra asetilkolinin gevşetici etkisinin tamamen kaybolmasıyla gevşemenin endotel hücrelerine bağımlı olduğu gösterilmiştir

(23,26). İzopreteranol, sodyum nitrit, gliserin trinitrat, adenozin ve papaverin gibi maddelerin gevşetici etkilerinin endotel hücrelerinin ortadan kaldırılmasından etkilenmemeleri, bu maddelerin doğrudan düz kas üzerine etki ettiklerini düşündürmektedir (26,27). Kalsiyum iyonofor A 23187, adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP), P maddesi, bradikinin, histamin ve trombin gibi maddelerin tam ve kısmi gevşeme yapabilmeleri için endotel hücrelerine gereksinim duydukları saptanmıştır (26,27).

Endotele bağlı gevşeme aktif maddenin endoteldeki bir reseptörle ilişkisi sonucu gerçekleşir (28). Tavşan aortasında asetilkolin antagonisti atropin kullanılarak yapılan deneylerde asetilkolinin endotel hücrelerindeki muskarinik reseptörlerle etkileşerek endotelden bazı gevşetici faktör yada faktörlerin salıverilmesine ve böylece düz kas gevşemesine neden olduğu bildirilmiştir (28). Endotel hücrelerinden EDRF salıverilmesinin ekstrasellüler Ca^{++} bağlı olduğu gösterilmiştir (29). EDRF endotelden spontan olarakta salınabilir (30). EDRF lipofilik yapıda olduğundan intima altındaki damar düz kas tabakasına sokulur ve düz kas hücrelerinin guanilat siklazını aktive ederek hücre içinde siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeyini artırır. sGMP artışı myozin hafif zincirlerinin defosforilasyonuna ve düz kas gevşemesine yol açan sGMP'ye bağımlı protein kinazı aktive ederek düz kas gevşemesine neden olur (31) (Şekil 1).

EDRF'nin PGI_2 ve PGE_2 gibi vazodilatör bir prostoglandin veya araşidonik asidin lipoksijenaz oksidasyonunun bir ürünü olabileceği düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarla bu maddelerin EDRF olmadığı ileri sürülmüştür (26). Son zamanlarda EDRF ve nitrik oksid arasında biyokimyasal, kimyasal ve farmakolojik özelliklerde benzerlikler gözlenmiş, bu nedenle EDRF'ye endotel-kaynaklı nitrik oksid (EDNO) adı da verilmiştir (34).

EDRF'nin endotel hücrelerinde α -monometil-L-arginin'den sentez edildiği bulunmuştur (35). NG^G -monometil-L-arginin (L-NMMA) ve L-kavanin gibi, arginin analogları ile endotelden EDRF salıverilmesi ve endotel bağımlı gevşemenin inhibe edildiği, bu inhibisyonun L-arginin ilavesiyle hızla ve tam olarak geri döndüğü bildirilmiştir (36). Damar endotelinde EDRF'den başka PGI_2 , EDHF ve serbest oksijen radikalleri gibi gevşetici faktörlerinde üretildiği gösterilmiştir (37). Ayrıca endotel hücrelerinin sadece gevşetici faktörleri değil, tromboksan ve endotelin gibi kasıcı faktörleride ürettiği bulunmuştur (38). Belirli bazı patofizyolojik şartlarda endotel-kaynaklı gevşemeler bozulabilir ve güçlü endotel-kaynaklı kasıcı faktörler üretilebilir. Bu durum serebral iskemi ve serebral vazospazm gelişmesine katkıda bulunabilir.

Son yıllarda serebral damarlarda asetilkolin yanıtlarına aracılık eden EDRF'nin NO değil NO içeren bir bileşik olabileceği ileri sürülmüştür (39). Serebral sirkülasyonda NO'nun etkisinin özellikle önemli olduğu çünkü damar endoteli dışında hem nöronlar hemde glia hücrelerinde bazı uyarılara karşı NO üretilebildiği gösterilmiştir (40,41). Çeşitli türlerde büyük serebral arterlerinin ve pial damarların NO-sentaz içeren sinir lifleri ile innerve edildiği ve bu nitroksider-

jik liflerin kaynağının ptergopalatine ganglion olabileceği bildirilmiştir (40,42,43). Bu bulgular serebral damarları innerve eden ve NO salıveren liflerin, nonadrenerjik nonkolinerjik lifler olduğunu göstermektedir. Bu lifleri stimüle eden uyarıların neler olduğu henüz açıklık kazanmamıştır.

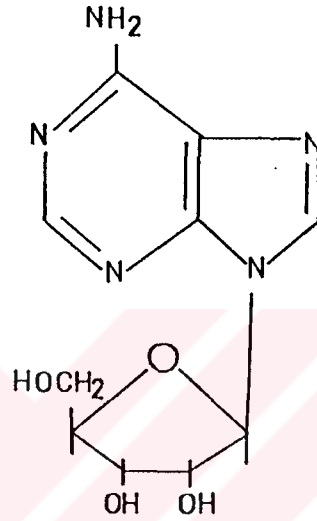
Damar endotelinin vasküler düz kas tonusu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (27). Serebral arterlerde SAK oluşturularak yapılan bir çalışmada endotele bağımlı gevşeticiler olarak bilinen Asetilkolin ve Adenozin trifosfat (ATP)'ye bağılı gevşeme cevaplarının SAK'dan sonra uzun dönemde azaldığı, serotonin'e bağılı kasılma cevaplarının ise arttığı bulunmuştur. Gevşeme cevaplarındaki azalma EDRF üretiminin inhibisyonuna bağlanmış ve SAK'dan sonra endotele bağılı gevşemenin azalması sonucu serebral arterlerin vazoaaktif ajanlara verdiği kasılma cevaplarının arttığı bildirilmiştir (44). Tüm bu bulgular EDRF'nin serebral vazospazm patojenezinde önemli olabileceğini göstermektedir.

II.4. ADENOZİN

Son 20 yıl içinde önce periferde sonra beyinde bir nükleosid olan adenozin önemli nöromodülatör etkinlik yaptığını gösteren deneysel kanıtlar elde edilmiştir (45,46). Beynin çeşitli bölgelerinde adenozin reseptörü olması muhtemel yüksek afiniteli bağlanma yerlerinin varlığı ve adenilat siklazla kenetlenmiş oldukları saptanmıştır (47). Bundan başka hemen her hücrenin plazma membranında adenozinin spesifik bir reseptörünün bulunduğu ve etkilerini bu reseptörler aracılığı ile gösterdiğine dair deliller birikmektedir (48,49).

Adenozin vücutta doğal olarak oluşan bir nükleosid'tir. Kanda-

ki yarı ömrünün 10 sn'den daha az olduğu bildirilmiştir. Etki mekanizmasından artmış K^+ konduktansı ve sAMP'ye bağlı Ca^{++} influksunun sorumlu olduğu bildirilmiştir. Kimyasal yapısı aşağıdaki gibidir (50) (Şekil 3).



Şekil 3: Adenozin (adenin -9- ribofurazid)

Adenozinin en önemli fonksiyonlarından biri belirli bir bölgede oksijen mevcudiyeti ve kullanımı arasında denge oluşumuna yardım etmektir. Dokularda oksijen miktarı azaldığı veya ATP'nin kullanımı arttığı zaman ekstrasellüler mesafede adenozin konsantrasyonlarının arttığı görülür (45). Adenozin serebral ve koroner kan damarlarını genişletir ve kardiak pace-maker hücrelerin ve SSS'deki nöronların nörotransmitter salıverme hızını yavaşlatır (46,48). Norepinefrin ve anjiotensinle bir araya gelerek böbrekteki afferent arteriyolleri kasar, glomerüler filtrasyon hızını ve reabsorbsiyonu azaltır ve böylece renal hipokseminin zararlı etkilerini azaltabilir (51). İskelet kaslarında fonksiyonel hiperemi oluşmasında adenozinin kısmen önemli olduğu

düşünülmektedir (45). Adenozin insanda astma patofizyolojisinden sorumlu olabilir. Metilksantinlerin astmadaki terapötik etkisi adenozinin bu olayda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (52).

Adenozinin santral sinir sistemindeki sinapslarda ve periferdeki nöroeffektör kavşaklarda sayısız lokal regülatör mekanizmalara katıldığı bildirilmiştir (45,53). Adenozin çeşitli nörotransmitterlerin sinir uçlarından salıverilmesini inhibe eder; bu olguda adenozin kısmen sinaptik veziküllerden noradrenalinle birlikte salıverilen ATP'den oluşabilir (54,55). Ayrıca adenozin postsinaptik membranın eksitator nöromediyatöre duyarlılığını azaltır. Bu etkide membran K^+ konduktansını artırmasının rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (54). Adenozin bazen nörotransmitterlere kavşak sonrası duyarlılığı artırır. Örneğin adenozin varlığında beyin dokularında α -adrenerjik agonistler sAMP konsantrasyonlarının artmasına sebep olurlar (56). Renal glomerüllerdeki afferent arteriyollerde adenozin ve anjiotensin etkileşimi bu konudaki bir başka örnektir. Adenozin tek başına vazodilatasyon oluşturur, anjiotensinle kombine edildiği zaman belirgin şekilde vazokonstriksiyon meydana getirir (50).

Sinapslarda adenozin düzeyinin ve etkinliğinin düzenlenmesinde adenozin re-uptake'i önemli rol oynar (57). Adenozin re-uptake inhibitörlerinin ve adenozini yıkan, adenozin deaminazı inhibe eden maddelerin antikonvülzan ve anksiyolitik etki potansiyeli vardır. Benzodiazepinlerin beyinde adenozin uptake'ini inhibe ettikleri ve onun etkinliğini artırdıkları gösterilmiştir (58). Adenozin ve adenin nükleotidlerinin beyin dilimlerinden elektriksel stimuluslarla salıve-

rilmesi, bu olayın tetradotoksinle bloke edilmesi ve bazı koşullarda kalsiyuma bağımlı olarak salıverilmesi adenzinin bir nöromediatör olabileceğini göstermektedir (57). Ancak bu temel kriterlere rağmen SSS'de adenzinerjik (purinerjik) sinir uçlarının histokimyasal yöntemlerle şimdiye kadar ayırt edilememesi bu önemli nöroaktif endojen maddenin bir nörotransmitter olması konusunda şüphe uyandırmaktadır (57).

ADENOZİN VE ADENİN NUKLEOTİDLERİNE AİT RESEPTÖRLER

Adenzin ve adenin nukleotidleri purinoseptörler denilen farklı hücre-yüzey reseptörleri üzerine etki ederler. Bu reseptörler Burnstock tarafından adenzin için P_1 , ATP için P_2 olarak sınıflandırılmıştır (59). Son zamanlarda P_2 -purinoseptörlerin P_{2x} ve P_{2y} alttipleri bulunmuştur (60). ATP'nin koronerlerde P_{2x} purinoseptörler aracılığı ile vazokonstriksiyon P_{2y} -purinoseptörler aracılığı ile vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (61). Ayrıca ATP'nin gevşetici etkisinden, kısmen onun hidroliz ürünü olan adenzinin P_1 -purinoseptörleri etkilenmesinin sorumlu olduğu bildirilmiştir (59).

Adenzinin etkisine aracılık eden P_1 -purinoseptörlerin 2 genel sınıflandırılması yapılmıştır. Başlangıçta adenilat siklazı inhibe (A_1) veya aktive (A_2) etmeleri, daha sonra adenzinin çeşitli analoglarına nisbi duyarlılıkları temel alınmıştır (62). Beyin dokusunda A_2 -reseptörlerin alttiplerine ait deliller bulunmuştur. Bu sınıflandırmada adenzin ve onun belirli analogları için kısmen yüksek (A_{2a}) ve düşük (A_{2b}) afinite göstermeleri temel alınmıştır (63).

Kafein ve teofilin adenozin reseptörlerinin tüm tipleri için aşağı-yukarı aynı aktiviteyi gösterir. Buna rağmen adenzinin A_1 ve A_2 reseptörleri için nisbi seçicilik gösteren antagonistleri geliştirilmiştir. Teofilin analogu 1,3-dipropil-8-fenilksantin'in belirli deriveleri A_1 reseptörler için belirgin seçicilik gösterirken, kafeinin bazı analogları A_2 -reseptörleri için farkedilebilir seçicilik gösterir (63). Son zamanlarda nöron membranında Ca^{++} kanalları ile kenetli A_3 tipi adenozin reseptörlerinin varlığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Adenozin ve analogları Ca^{++} influksunu inhibe ederler (64).

ADENOZİN VE ADENİN NUKLEOTİDLERİNİN DAMAR DÜZ KASLARI ÜZERİNE ETKİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI

Adenozin ve adenin nukleotidleri güçlü vazodilatör maddelerdir, fakat lokal kan akımının kontrolündeki rolleri hala tartışmalıdır (46,48). ATP ve ADP endotel-bağımlı gevşeticiler olarak kabul edilir (53,65). Adenozin ise in vivo ve in vitro çalışmalar temel alındığında genellikle direkt bir düz kas gevşeticisi olarak tanımlanabilir (46,53). Son zamanlarda adenzinin yaptığı gevşemenin endotele bağımlı olduğunu gösteren çalışmalarda yapılmıştır (66,67). Bu çalışmalara göre hem adenzine ait P_1 -purinoseptörler hem de adenin nukleotidlerine ait P_{2y} -purinoseptörler endotel hücrelerinin yüzeyinde lokalize olurken, p_{2x} - purinoseptörler damar düz kas hücreleri üzerinde bulunmaktadır (66,68).

Koroner damarlarda yapılan bir çalışmada adenzinin yaptığı gevşetici etki için sağlam bir endotel fonksiyonunun gerekli olmadığı bildirilmiştir (46).

Femoral damarlarda yapılan bir çalışmada adenozinin düz kas hücrelerinde bulunan P_1 - purinseptörler aracılığı ile vazodilatasyon yaptığı, ATP'nin ise endotelde bulunan P_{2y} -purinoseptörler aracılığıyla vazodilatasyon, düz kaslarda bulunan P_{2x} -purinoseptörler aracılığıyla vazokonstriksiyon yaptığı gösterilmiştir (69).

Tavşan hepatik arterinde adenozin aracılı vazodilatasyonun endotelden bağımsız olduğu bulunmuştur. Selektif P_1 -purinoseptör antagonisti 8-fenilteofilin adenozin için EC_{50} değerini artırmış, ATP'nin EC_{50} 'sini değiştirmemiştir. Fakat 8-fenilteofilin varlığında ATP'nin yüksek konsantrasyonlarına karşı maksimum cevap azalmıştır. Bu veriler ATP'nin adenozine yıkılarak P_1 - purinoseptörleri etkilemek suretiyle de etki yaptığını göstermektedir (70).

Kedilerde yapılan bir başka çalışmada adenozinin ve ATP'nin pulmoner vazomotor tonusu artırdığı bulunmuştur. Adenozinin oluşturduğu pulmoner vazokonstriktör tonusun P_1 -purinoseptör antagonisti BW-1433 U ile kaybolduğu bildirilmiştir. Bu bulgulara göre pulmoner damarlarda adenozin aracılı yanıtların, düz kaslar üzerinde bulunan PTX-duyarlı G-proteinleriyle birleşmiş P_1 -purinoseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (71).

II.5. VAZOAKTİF İNTESTİNAL POLİPEPTİD

Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) ilk olarak 1970 yılında domuz ince barsağından izole edilmiş ve başlangıçta bir barsak hormonu olduğu sanılmıştır (72). Daha sonra yapısı aydınlatılmış, 28 amino asidli bir polipeptid olduğu ve birer barsak hormonu olan sekretin ve

glukogona yapıca benzediği görülmüştür. Kimyasal yapısı aşağıdaki gibidir (73).

His - Ser - Asp - Ala - Val - Phe - Thr - Asp - Asn - Tyr - Thr -
Arg- Lu - Arg - Lys - Gln - Met - Ala - Val - Lys - Lys - Tyr - Leu - Asn
- Ser - Ile - Leu - Asn - NH₂

VIP insan ve bazı hayvan türlerinin santral ve PSS'de geniş ölçüde dağılmıştır; dolaşımında da bulunur fakat çoğu deliller VIP'in klasik bir hormondan çok, nörotransmitter veya nöromodülatör olarak fonksiyon yaptığını göstermektedir (74-77).

VIP'erjik nöronlara çeşitli otonomik sinirlerde (vagus, splanik ve pelvik sinirler gibi), somatik sinirlerde ve enterik sinir pleksuslarında bol miktarda rastlanılmıştır (72). Bu sinirlerin dışında VIP içeren nöronlar; sindirim sistemini oluşturan yapılar içinde (76) trakeobronşial kanalda (78), ureter, mesane ve uretra ile erkek ve dişi genital kanal çeperinde (77) fazla miktarda bulunmuştur. Adrenal medullada VIP içeren ganglion hücrelerinin bulunduğu ve bunlardan çıkan liflerin medulladan başka kortekse de dağıldığı gösterilmiştir (79). VIP'in adrenal medullada kolinerjik sempatik sinir liflerinin uçlarından Asetilkolin'le birlikte ko-transmitter olarak salıverildiği ve kromofin hücrelerden katekolamin salıverilmesini stimüle ettiği bildirilmiştir (79). Ayrıca ter bezlerine ve diğer bazı yapılara giden kolinerjik sempatik sinir uçlarından Asetilkolin ile birlikte ko-transmitter olarak VIP salıverildiği saptanmıştır. Ter ve tükrük bezlerine giden kolinerjik otonomik sinirlerin stimülasyonu sonucu birlikte salıverilen Asetilkolin be-

zin salgısını artırır, VIP ise vazodilatasyon yaparak kan akımını artırır (80,81). Barsak çeperinde VIP'erjik nöronlar motiliteyi inhibe ederler, vazodilatasyon yaparlar, su ve tuz transportunu kontrol ederler (76,77). Sakral parasempatik sinirler (pelvik sinirler) içinde penise gelen VIP'erjik nöronlar corpus cavernosum'ları innerve ederler. VIP'in ereksiyondan sorumlu nöromediatör olduğuna inanılmaktadır (82).

DAMAR DÜZ KASLARINDA VIP'İN ETKİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI

VIP splanik, pulmoner, coroner, renal, mezenter ve serebral damarlar gibi pek çok damar yatağında belirgin vazodilatasyon yapar (83,84,85). Bu etkinin bir sonucu olarak kan basıncı düşer, kalb debisi artar (86). VIP'in vazodilatör etki mekanizması tam olarak anlaşılammamakla birlikte kan damarlarındaki spesifik reseptörlerine bağlandığı ve sAMP üretimini artırdığı saptanmıştır. Bu etkilerin dolaşımında bulunan veya kan damarlarındaki VIP-içeren sinir liflerinden salıverilen VIP tarafından oluştuğu gösterilmiştir (87,88).

Immunohistokimyasal çalışmalar serebral arterlerde VIP içeren perivasküler sinir liflerinin bulunduğunu ortaya koymuştur (73,74). Serebral damarlarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda VIP'in güçlü vazodilatör etki göstermesi nedeniyle SAK'dan sonra gelişebilen ve çok ciddi komplikasyonlardan biri olan serebral vazospazmin patolojik sürecinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (74,89).

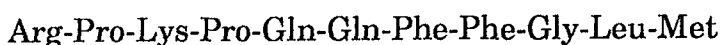
Kedi ve sıçan karotid arterinde yapılan çalışmalarda VIP ile

oluşan gevşemenin; endotel tabakasının uzaklaştırılmasından etkilenmediği, fakat VIP reseptör antagonisti [Ac - Tyr¹, D-Phe²] - GRF 1-29 amide ile bloke edildiği ve selektif bir siklik AMP fosfodiesteraz inhibitörü olan cilostazol ile güçlendiği bulunmuştur (90). Bu bulgular biyokimyasal ve radioligant bağlama çalışmalarından elde edilen bulgularla uyumludur (87,91). Bu çalışmalar VIP-aracılığı ile oluşan gevşemenin doku sAMP düzeylerindeki bir artış aracılığıyla olduğunu ve VIP reseptör antagonistlerinin VIP'in bağlanmasını ve dolayısıyla VIP-bağımlı sAMP birikiminin bloke ettiklerini göstermektedir (88,91).

Köpeklerde tek ve çift enjeksiyon modeliyle SAK oluşturulan bir başka çalışmada VIP ve calsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP)'nin baziler arterde konsantrasyona bağlı gevşemeler oluşturduğu, bu gevşemelerin SAK'dan sonra sırasıyla 7. ve 14. günlerde azaldığı, daha sonra sırasıyla 28. ve 63. günlerde normale döndüğü bulunmuştur (89). VIP ve CGRP özellikle damarları innerve eden santral ve periferik sinirlerde yaygın olarak bulunurlar (83,89,92) ve güçlü vazodilatasyon yaparlar (83,85,93,94). Serebrovasküler sinir liflerinde yaygın olarak bulunan ve serebral arterlerde vazodilatasyon yapan bu nöropeptidlerin SAK'dan sonra gelişebilen serebral vazospazmdan sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür (92).

II-6. P MADDESİ

P maddesi 11 amino asitli bir nöropeptiddir; santral ve periferik sinir sisteminde bir nörotransmitter veya nöromodülatör olarak görev yaptığı bildirilmiştir. Kimyasal yapısı aşağıdaki gibidir (95-97).



Radioimmünojenetik ve immünohistokimyasal ölçümler P maddesi-benzeri-immünoreaktivitenin (PMBİ) santral ve periferik sinir sisteminde geniş bir dağılımı olduğunu ortaya koymuştur (98-101). P maddesi beyinde spinal cord'un dorsal kısmında, trigeminal nükleusta ve substantia nigra'da yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (98). Ayrıca, bağırsağın myenterik pleksuslarında, enterokromofin hücrelerde ve çeşitli nöroendokrin hücrelerde P maddesi içeren çok sayıda sinir lifine rastlanılmıştır (99, 100).

P maddesinin damar ve gastrointestinal düz kas fonksiyonu üzerinde sayısız farmakolojik etkileri vardır (102, 103). Arterial düz kaslar üzerinde güçlü vazodilatasyon yapar; insanda ve çeşitli hayvan türlerinde belirgin hipotansif etki oluşturur (103). Arterial düz kaslar üzerindeki bu etkisinin tersine venlerde, barsakta ve bronşial düz kaslarda kasılma meydana getirir (103-105). Salgı bezlerinin sekresyonuna, böbreklerde diürezis ve natriürezis'e neden olur (106, 107).

P maddesinin periferden gelen ağırlı uyarıları santral sinir sistemine taşıyan primer duysal nöronların akson uçlarından glutamatla birlikte salıverildiği gösterilmiştir (9). İntradermal enjekte edilen histaminin yaptığı gibi akson refleksi ile cilt damarlarında oluşan vazodilatasyondan sorumludur (108).

P maddesi pek çok arterin etrafındaki duysal sinir liflerinde kalsitonun geniyile ilişkili peptitle (CGRP) birlikte bulunmuştur. CGRP ve P maddesinin pek çok zararlı stimulus tarafından lokal olarak salgılatıldığı ve damar tonusunun normal kontrolünde kısmen rol oynadığı ileri sürülmüştür (109, 110).

P maddesi plazmada hızla hidroliz edildiği için yarı ömrü yaklaşık olarak 30 sn'dir. Bu nedenle insanda normal plazma düzeyi (4-30 ng/dl) düşüktür (111).

P MADDESİ VE NÖROKİNİNLER İÇİN FARMAKOLOJİK RESEPTÖRLER

P maddesi uzun yıllar yalnızca memeli beyinde bulunan bir taşıkinin olarak bilinmekteydi. Daha sonra amfibiler ve diğer türlerin dokularından P maddesinin bir kaç homologu elde edilmiş ve izole barsakta bradikininden daha hızlı kasılmaya neden olduklarından, bunlara peptid taşıkininler adı verilmiştir (112). 1983'de iki dekapeptid daha izole edilmiş ve bunlara substance K ve nöromedin K adları verilmiştir (113). Daha sonra IUPAR komitesinin göstergesini takiben bu peptidlerin isimleri Nörokinin A (NKA) ve Nörokinin B (NKB) olarak değiştirilmiştir (114).

Memeli peptidleri sinirsel yapılarda sentez edilip, depolandıkları, santral ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter ya da nöromodülatör olarak etki gösterdikleri için bunlara "taşikinin" teriminden çok "nörokinin" teriminin uygun olduğu görülür (115).

Hayvanlarda P maddesi hipotansiyon ve salivasyon oluşturur (114). NKA bronş ve barsak düz kasını kasar (116). NKB otonomik sinir terminallerinden transmitterlerin salgılanmasını modüle eder (117). Doğal olarak oluşan bu peptidlerin değişik etkiler oluşturmaları santral ve periferik dağılımlarına ve farklı tipteki reseptörlerle etkileşmelerine bağlıdır (118-120). Bu reseptörler için beyin homojenatlarında radioligant bağlama yöntemiyle (119) periferik organlarda hem

radyoligant (118), hemde klasik farmakolojik ölçümlerde (120) 3 farklı reseptör yeri saptanmıştır. Bu bağlanma yerleri, Regoli ve arkadaşları tarafından en aktif ligantların veya ajanların afiniteleri temel alınarak NK-P (substance P), NK-A (nörokinin -A) ve NK-B (nörokinin B) şeklinde isimlendirilmiştir (121). Daha sonra Regoli ve arkadaşları yaptıkları isimlendirmeyi SP-P, NK-A ve NK-B reseptörleri için sırasıyla Nörokinin 1 (NK₁) Nörokinin 2 (NK₂) ve Nörokinin 3 (NK₃) reseptörleri olarak değiştirmişlerdir (122).

Regoli ve arkadaşlarının yaptıkları isimlendirmeler temel alırsa bu üç reseptör alt tipinden NK₁ reseptörlerine P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B'den daha duyarlıdır. NK₂ reseptörlerine sırasıyla NKA>, NKB> SP ve NK₃ reseptörlerine ise NKB>NKA>SP daha fazla duyarlıdır (122).

P maddesi, nörokinin A ve nörokinin B 3 tip reseptörde aktive ederler ve genellikle etkileri tek bir reseptör sistemi için selektif değildir (123). Nörokininler üzerindeki çalışmalar mevcut antagonistlerinde tek bir reseptör sistemi için selektif olmadığını göstermiştir (123). Bu nedenle nörokininler üzerindeki çalışmalar prensip olarak antagonistlerde değil agonistlerle yapılmaktadır (124).

P MADDESİ İÇİN FARMAKOLOJİK PREPARATLAR

P maddesi barsak (kobay ileumu), venöz damarlar (tavşan, mezenterik veni) ve trakea (kobay trakeası) düz kaslarının güçlü bir stimulanı; büyük arterlerin (köpek karotid arteri, tavşan aortası) gevşeticisidir (125).

Çeşitli antagonistler kullanılarak yapılan çalışmalarda venöz

düz kaslar dışında P maddesinin tüm myotropik etkilerinin kısmen veya tamamen indirekt olduğu ve bu etkilerden çoğunun diğer endojen maddelerin salgılanmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (104). Bunlar kobay ileumunda asetilkolin, prostoglandinler ve histamin, kobay traheasında prostoglandinler ve lökotrienler; köpek ve tavşan büyük arterlerinde endotelial kaynaklı bilinmeyen bir faktördür (125). Tavşan izole anterior mezenterik veni üzerinde P maddesi etkisinin direkt olduğu gösterilmiştir (104).

DAMAR DÜZ KASLARINDA P MADDESİNİN ETKİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI

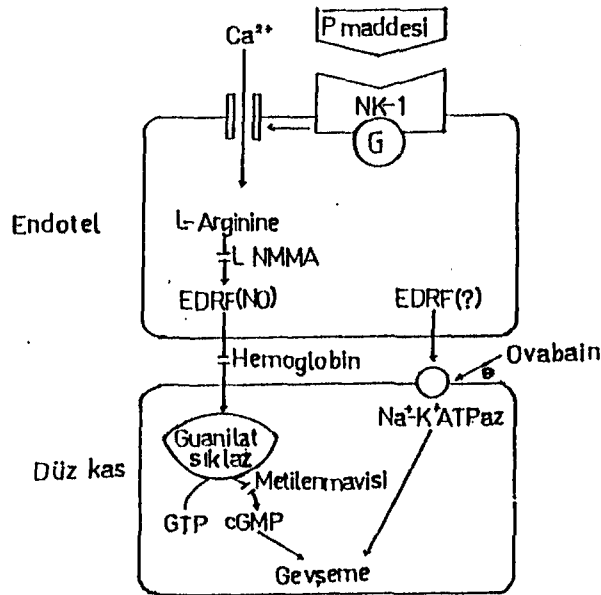
Köpek karotid arterinin P maddesinin etkisine son derece duyarlı preparatlardan biri olduğu bildirilmiştir. Bu dokuda P maddesine karşı belirgin bir taşifilaksi gelişmediği için NA ($3.0 \times 10^{-8}M$) ile kasılmış izole karotid arter halkalarının P maddesi (6.5×10^{-10} - $6.5 \times 10^{-8}M$) ile konsantrasyona bağımlı bir şekilde gevşediği görülmüştür (126). P maddesinin ($1.6 \times 10^{-9}M$) NA ($3.0 \times 10^{-8}M$) ile kasılmış izole tavşan aorta striplerinde de gevşeme oluşturduğu ancak oluşan gevşemelerin çok hızlı geri döndüğü ve preparatın P maddesine karşı duyarlılığını kaybettiği saptanmıştır (125). Önceden kasılmamış aorta üzerinde yüksek konsantrasyonda P maddesinin ($6.5 \times 10^{-7}M$) herhangi bir etki oluşturmadığı görülmüştür (125). İzole köpek karotid arteri ve tavşan aortasında endotel tahrip edildiğinde P maddesinin gevşetici etkisinin kaybolduğu bildirilmiştir (125, 126).

İzole tavşan pulmoner arterininde P maddesine duyarlı olduğu saptanmıştır. İstirahat halinde preparatın P maddesi ($3.3 \times 10^{-6}M$) ile kasıldığı, NA ($3.0 \times 10^{-8}M$) ile önceden kasılmış preparatların ise en-

dotel sağlamsa P maddesi ($6.5 \times 10^{-10} - 6.5 \times 10^{-8}M$) ile konsantrasyona bağımlı olarak gevşediği bulunmuştur. Gevşemenin endotelde bulunan NK_1 -reseptörleri aracılığıyla, kasılmanın ise düz kasta bulunan NK_2 -reseptörleri aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür (127).

Tavşan mezenterik arterinde P maddesi ile oluşan gevşemelerin endotelde bulunan NK_1 reseptörleri aracılığı ile olduğu ve endotel tabakasının tahrip edilmesinden sonra bu etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (128). Ayrıca kobay baziler arteri, köpek karotid arteri ve kobay karotid arterinde yapılan çalışmalarda endotel tabakasında NK_1 tipi taşıkinin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (129-131).

Yapılan pek çok çalışmada P maddesinin damar endotelinde bulunan NK_1 reseptörleri aracılığı ile Ca^{++} 'un varlığında EDRF salgılanmasına neden olduğu, salıverilen EDRFlerin (EDRFs) sırasıyla damar düz kas hücrelerinin guanilat siklazını ve Na^+ / K^+ pompasını aktive ederek gevşeme oluşturduğu ileri sürülmüştür (132-134).



Şekil 4: Damar endotelinde P maddesinin etkisi için olası bir mekanizma

Köpek serebral arterlerinde P maddesinin oluşturduğu endotel bağımlı gevşemelerin endotel tabakasının tahrip edilmesi, N^G-monometil L-arginin (L-NMMA, EDRF sentez inhibitörü) ve hemoglobinle belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (132,135).

ETYA (hem siklo, hem lipoksijenaz inhibitörü) mepakrin (arşidonik asid metabolizma inhibitörü), BW-755C (lipoksijenaz inhibitörü) ve indometazin'in (siklooksijenaz inhibitörü) izole arterlerde P maddesinin gevşetici etkisini yüksek konsantrasyonlarda ($10^{-5}M$) azalttığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (125). Aynı konuda yapılan bir başka çalışmada izole tavşan pulmoner arterinde P maddesine bağlı gevşemelerin indometazin ve BW-755C ile değişmezken, ETYA ile anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak P maddesinin oluşturduğu gevşeme cevabından kısmen bir arşidonik asid metabolitinin serbest bırakılmasının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (127).

Köpek serebral arterlerinde P maddesinin oluşturduğu endotel bağımlı gevşemelerin endotel tabakasının tahrip edilmesi, N^G-monometil L-arginin (L-NMMA, EDRF sentez inhibitörü) ve hemoglobinle belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (132,135).

ETYA (hem siklo, hem lipoksijenaz inhibitörü) mepakrin (araşidonik asid metabolizma inhibitörü), BW-755C (lipoksijenaz inhibitörü) ve indometazin'in (siklooksijenaz inhibitörü) izole arterlerde P maddesinin gevşetici etkisini yüksek konsantrasyonlarda ($10^{-5}M$) azalttığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (125). Aynı konuda yapılan bir başka çalışmada izole tavşan pulmoner arterinde P maddesine bağlı gevşemelerin indometazin ve BW-755C ile değişmezken, ETYA ile anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak P maddesinin oluşturduğu gevşeme cevabından kısmen bir arşidonik asid metabolitinin serbest bırakılmasının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (127).

III. ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM

III-1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından alınan her iki cinsten 2-2.5 kg ağırlığında 30 adet erişkin albino tavşan kullanıldı. 15 adet denek kontrol grubuna, 15 adet denek ise deney grubuna ayrıldı.

III-2. ANESTEZİ

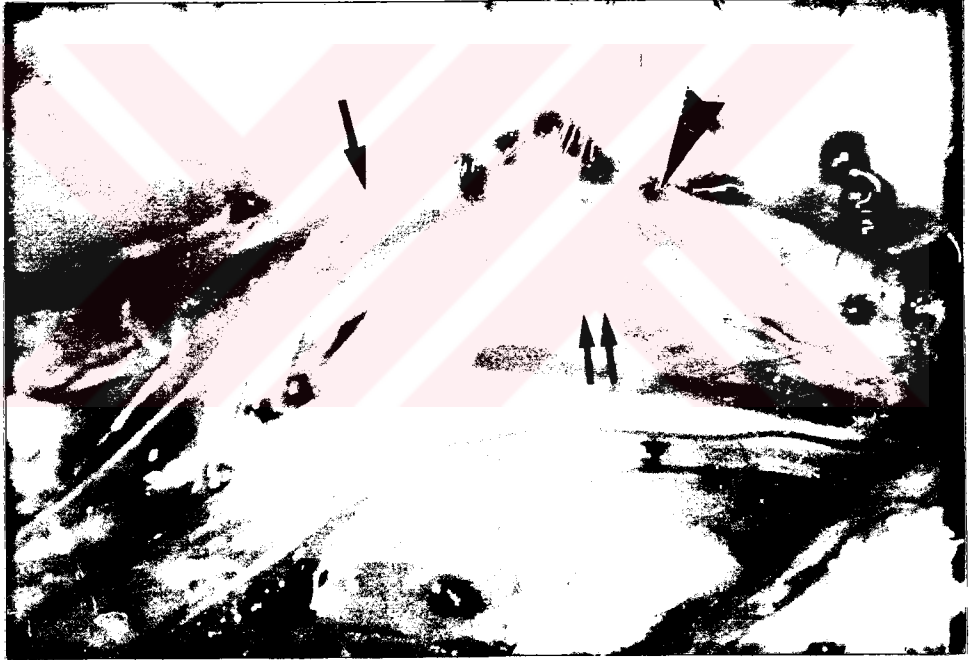
Denekler; superior servikal ganglionektomi, periarteriyel sempatektomi ve arteria korotis kommunis eksizyonu sırasında intramüsküler yoldan 25 mg/kg ketamin +5 mg/kg xylazin verilerek anestezi edildi.

III-3. CERRAHİ İŞLEMLER

III-3.1. Sempatektomi:Deney grubundaki deneklere mikroşürjikal teknikle sağ süperior servikal ganglionektomi, servikal sem-

patik zincir eksizyonu ve karotis kominis artere periarteriyel sempatektomi yapıldı.

Deneklerde anestezi sağlandıktan sonra steril koşullarda hyoid kemiğin 1 cm üzerinden sternuma kadar orta hat insizyonu ile cilt ve cilt altı geçildi. Mikroskop altında plastisma adelesi orta hat insizyonu ile ayrıldı. Sağ taraftaki adeleler laterale ekarte edilerek trekea ortaya kondu. Trakeanın lateralında karotid arter görüldü. Karotid arter kraniale doğru takip edilerek karotid bifurkasyonu bulundu (Şekil 5).



Şekil 5: Karotid arter (büyük ok), karotid arter bifurkasyonu (küçük ok) sempatik zincir (çift ok) mikroskop altında görünümü (x 20).

Bifurkasyonun postero-medialinde süperior servikal ganglion bulunarak çevre dokulardan disseke ve eksize edildi. Daha sonra ramus interganglionaris servikalıs tümüyle eksize edilerek servikal sempatik zincir çıkarıldı. Bunu takiben karotis kominis arter adventisyası sıyrılarak periarteriyel sempatektomi uygulandı ve katmanlar

anatomik olarak kapatıldı. Kontrol grubundaki deneklere cerrahi işlemler sempatektomi uygulanmadan tekrarlandı (Şekil 6).



Şekil 6: Karotid arterin periarteriyal sempatektomi yaptıktan sonra mikroskop altında görünümü (x 20).

III-3.2. Karotid Arter Eksizyonu: Deney ve kontrol grubunda bulunan 15 denekte postoperatif 21. günde sağ arteria korotis communis denekler anestezi edildikten sonra eski insizyon yerlerinden açılarak gevşeme yanıtlarının araştırılması için eksize edildi.

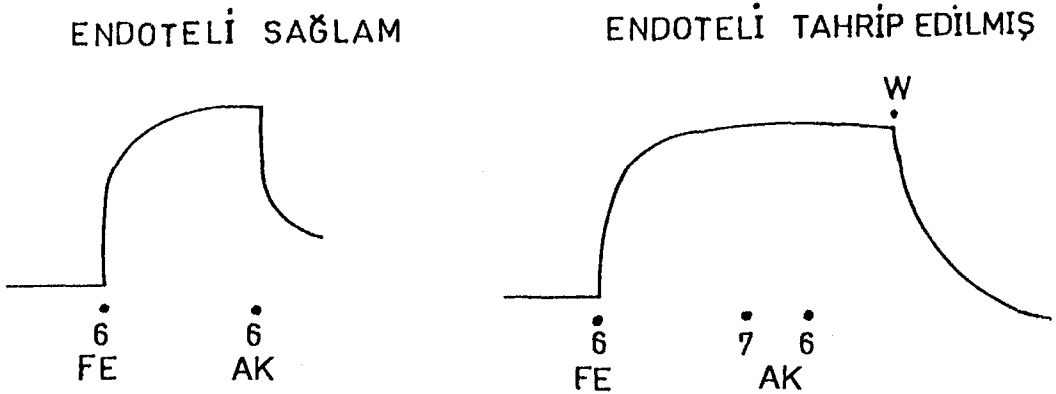
III-4. İZOLE ARTER PREPARATLARININ İN VİTRO DENEYLERE HAZIRLANIŞI

Gerek kontrol, gerekse deney grubunda bulunan deneklerden zedelenmeden çıkarılan karotid arterler etrafındaki yağ ve bağ dokularından temizlendi. Arter segmentleri 2-3 mm genişliğinde halkalar haline getirilerek halka açılacak şekilde kesildi ve her iki ucundan çelik klipslerle tutturuldu. Hazırlanan preparatlar %95 O₂-%5 CO₂ ile

gazlandırılan 37°C'deki Krebs-Henseleit solüsyonunu içeren 20 ml'lik organ banyosuna bir ucu organ askısına, diğeri Gras FT 03 Force-Displacement (Grass Medical Instruments, Quincy, Mass USA) damar şeritlerine 1.5 g ön gerilim uygulandıktan sonra, 15 dk'da bir yıkandı. Damarlar bu şekilde 2 saat dengelenmeye bırakıldı. Daha sonra çeşitli agonistlere bağlı izometrik gevşemeler poligrafa (Grass 79 E) kaydedildi.

III-5. İZOLE ARTER HALKALARINDA ENDOTEL TABAKASININ TAHRİP EDİLMESİ

Endotelsiz çalışılacak preparatlarda pamuk ipliği kullanılarak endotel mekanik olarak ortadan kaldırıldı (136). Arterlerin endotel tabasının bu mekanik işlem sonucu ortadan kaldırılıp kaldırılmadığı fenilefrinle ($10^{-6}M$) kastırılmış preparatlara tek doz asetilkolin ($10^{-6}M$) verilerek fonksiyonel olarak test edildi. Endoteli yeterince tahrip olmuş preparatlarda asetilkolin gevşeme cevabının olmadığı gözlemlendi (Şekil 7).



Şekil 7: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarının asetilkolin ile EDRF - aracılı gevşeme cevapları

III-6. AGONİSTLERE BAĞLI GEVŞEME CEVAPLARI

Kontrol ve uzun dönem (21 gün) sempatektomili tavşanlardan alınan izole karotid arter halkalarında adenozin VIP ve P maddesi gibi agonistlere bağlı gevşeme cevapları gözlemlendi. Bu cevaplarda endotelin etkisini araştırmak için, hem endoteli sağlam hem de endoteli tahrip edilmiş arter halkaları fenilefrinle kasıldıktan sonra aynı agonist ilaçlarla konsantrasyon-cevap eğrileri alındı. Agonistlerin konsantrasyon cevap eğrilerinin elde edilmesi sırasında agonist ilaçlar organ banyosuna kümülatif konsantrasyonlarda ilave edildi. Agonistlerin bir önceki dozlarına ait gevşemeler dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi.

Bu çalışmada agonistlerin konsantrasyon-cevap eğrileri submaksimal konsantrasyonda fenilefrinle ($10^{-6}M$) oluşturulan kasılma cevabının yüzdesi olarak grafiklendi.

III-6.1. ADENOZİNE BAĞLI GEVŞEME CEVAPLARI

Adenozin aracılığı ile oluşan gevşeme cevapları üzerinde sempatektominin etkisinin araştırıldığı deneylerde; hem kontrol, hem de deney grubunda bulunan endoteli sağlam ve endoteli tahrip edilmiş izole karotid arter halkaları fenilefrin ($10^{-6}M$) ile kasıldı. Kasılma cevabı dengeye eriştikten sonra organ banyosuna kümülatif konsantrasyonlarda adenozin (10^{-6} - $10^{-4}M$) ilave edildi. Adenozinin her bir konsantrasyondaki gevşeme cevabı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi.

Kontrol ve sempatektomili arterlerde endotelin varlığında ve yokluğunda adenezine bağlı gevşemeler fenilefrinin ($10^{-6}M$) oluşturduğu kasılma üzerinden % gevşeme olarak grafiklendi.

III-6.2. VAZOAKTİF İNTESTİNAL POLİPEPTİDE BAĞLI GEVŞEME CEVAPLARI

Kontrol ve deney grubunda bulunan izole korotid arter halkaları endotelin varlığında ve yokluğunda fenilefrin ($10^{-6}M$) ile kasıldı. Kasılma cevabı dengeye eriştikten sonra organ banyosuna kümülatif konsantrasyonlarda VIP (10^{-8} - $10^{-6}M$) ilave edildi. VIP'in her konsantrasyonunda oluşturduğu gevşeme cevabı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi.

Kontrol grubu ve deney grubunda endotelin varlığında ve yokluğunda VIP'e bağlı gevşemeler fenilefrinin ($10^{-6}M$) oluşturduğu kasılma üzerinden % gevşeme olarak grafiklendi

III-6.3. P MADDESİNE BAĞLI GEVŞEME CEVAPLARI

P maddesi aracılığı ile oluşan EDRF'ye bağlı gevşeme cevapları üzerinde servikal kempatektominin uzun dönemdeki etkisinin araştırıldığı deneylerde, kontrol ve deney gruplarında bulunan izole karotid arter halkaları fenilefrin ($10^{-6}M$) ile kasıldı. Kasılma cevabı dengeye eriştikten sonra organ banyosuna kümülatif konsantrasyonlarda P maddesi (10^{-10} - $10^{-8}M$) ilave edildi. P maddesinin her bir konsantrasyondaki gevşeme cevabı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi.

Kontrol grubu ve deney grubunda P maddesine bağlı değişik konsantrasyonlardaki gevşemeler fenilefrin ($10^{-6}M$) oluşturduğu kasılma üzerinden % gevşeme olarak grafiklendi.

III-7. DENEYLERDE KULLANILAN BESLEYİCİ SOLÜSYON VE İLAÇLAR

Deneyleerde kullanılan Krebs-Henseleit solüsyonunun içeriği, lit-rede mM olarak aşağıdaki gibidir:

NaCl = 118	MgSO ₄ = 1.2
NaHCO ₃ = 24.9	NH ₂ PO ₄ = 1.2
KCl = 4.7	Glukoz = 11.1
CaCl ₂ = 1.6	

Deneyleerde kullanılan ilaç ve kimyasal maddeler şunlardır.

Fenilefrin hidroklorür (Sigma)

Asetilkolin hidroklorür (Sigma)

Papaverin hidroklorür (Sigma)

Ketamin hidroklorür (Parke/Davis, Padeko)

Xylazin hidroklorür (Bayer)

Adenozin (Sigma)

P maddesi (Sigma)

Vazoaktif intestinal polipeptid (Sigma)

III-8. DENEY SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

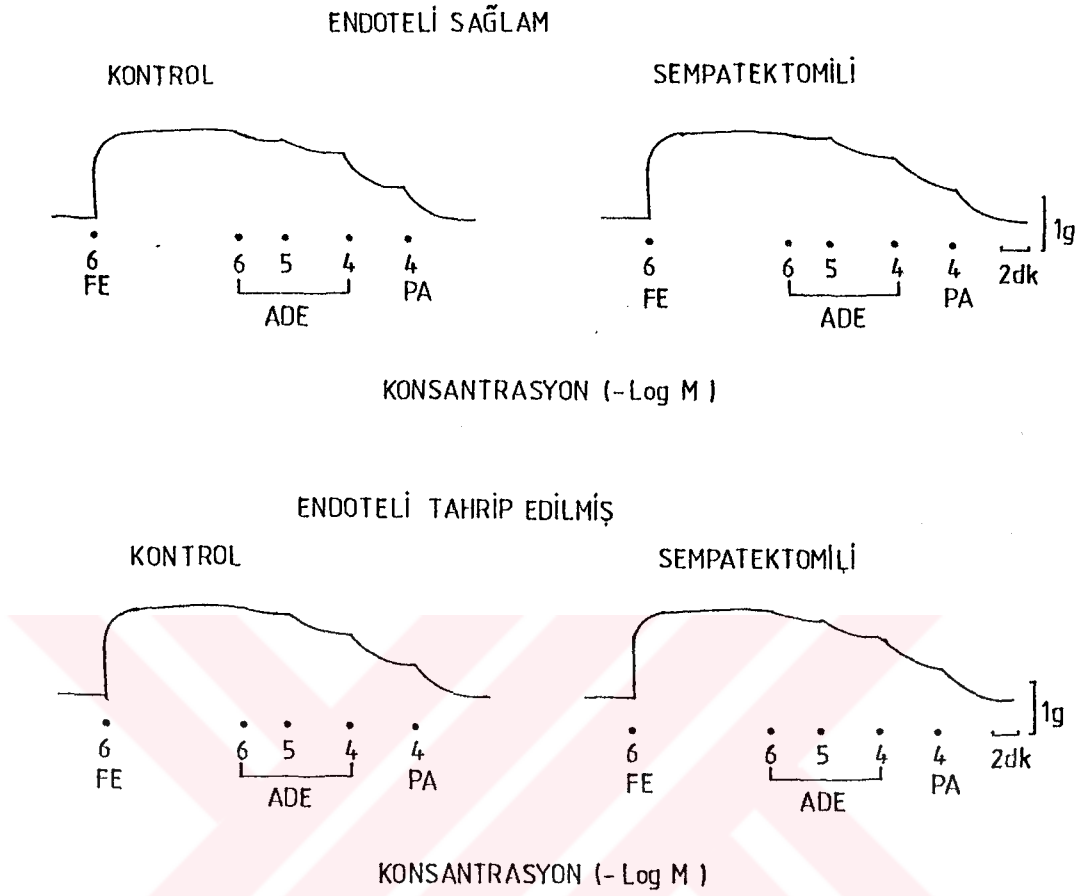
Deneyle sonuçları metin içinde aritmetik ortalama \pm standart hata olarak sunuldu. Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık derecesi Student'in "t" testi (unpaired) ile değerlendirildi. p değerinin 0.05'den küçük olması halinde ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olduğu kabul edildi.

IV. BULGULAR

IV.1. İZOLE KAROTİD ARTER HALKALARINDA ÇEŞİTLİ AGONİSTLERE AİT GEVŞEME CEVAPLARI VE SEMPATEKTOMİNİN ETKİSİ

IV.1.1. ADENOZİN GEVŞEME CEVAPLARI

İzole karotid arter halkaları submaksimal konsantrasyonda fenilefrin ($10^{-6}M$) ile kasıldıktan ve bu kasılma dengeye ulaştıktan sonra, adenozin (10^{-6} - $10^{-4}M$) ile konsantrasyona bağımlı olarak gevşeme cevapları alındı. Adenozinin ($10^{-4}M$) oluşturduğu maksimum gevşemedikten sonra ortama ilave edilen papaverin ($10^{-4}M$), fenilefrin ($10^{-4}M$) ile elde edilen kasılma cevabını tamamen ortadan kaldırdı ve preparat başlangıç gerilimine geri döndü (Şekil 8).



Şekil 8: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarının adenozin ile konsantrasyona bağlı gevşeme cevapları [FE: Fenilefrin, ADE: Adenozin PA: Papaverin]

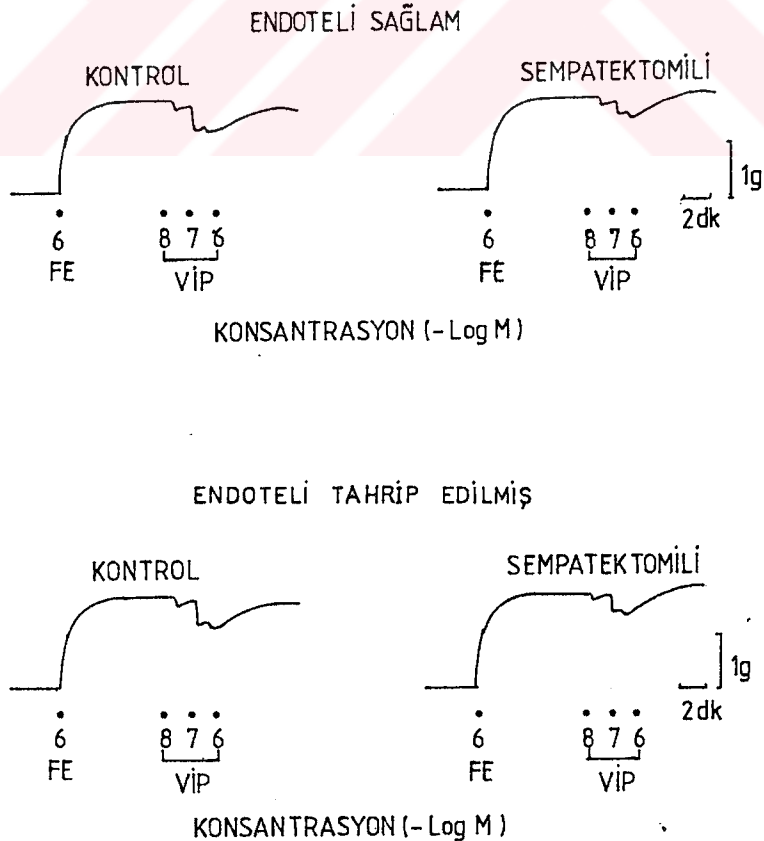
Endotel tabakasının tahrip edilmesi adenezine karşı alınan gevşeme cevaplarını gerek kontrol gerekse sempatektomili izole karotid arter halkalarında değiştirmedi ($p > 0.05$) (Şekil 9-10).

Servikal ve periarteriyel sempatektomiden 21 gün sonra, izole karotid arter halkalarında adenezinin oluşturduğu gevşeme cevaplarının kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediği saptandı ($p > 0.05$) (Şekil 9-10).

Adenozin ($10^{-4}M$), kontrol karotid arter halkalarında fenilefrin ($10^{-6}M$) ile elde edilen kasılma cevabının $\%55.8 \pm 2.8$ 'i oranında maksimum gevşemeye neden oldu. Endotel tabakasının tahrip edilmesi veya sempatektomi yapılması adenozine ait maksimum gevşeme cevabını anlamlı şekilde değiştirmede ($p > 0.05$) (şekil 11).

IV.1.2. VIP GEVŞEME CEVAPLARI

İzole karotid arter halkaları fenilefrinle ($10^{-6}M$) kasıldıktan sonra VIP (10^{-8} - $10^{-6}M$) ile konsantrasyona bağlı gevşeme cevapları alındı. VIP izole karotid arterlerde 10^{-8} ve $10^{-7}M$ konsantrasyonda gevşemeye neden olurken, $10^{-6}M$ konsantrasyonda kasılma oluşturdu ve preparat başlangıç noktasına geri döndü (şekil 12). VIP ile alınan ilk doz-cevap eğrisinden sonra izole karotid arter halkalarının VIP'e karşı duyarlılıklarını kaybettikleri saptandı.



şekil 12: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarında vazoaktif intestinal polipeptit ile konsantrasyona bağlı gevşeme cevapları [FE: Fenilefrin, VIP: Vazoaktif intestinal polipeptit].

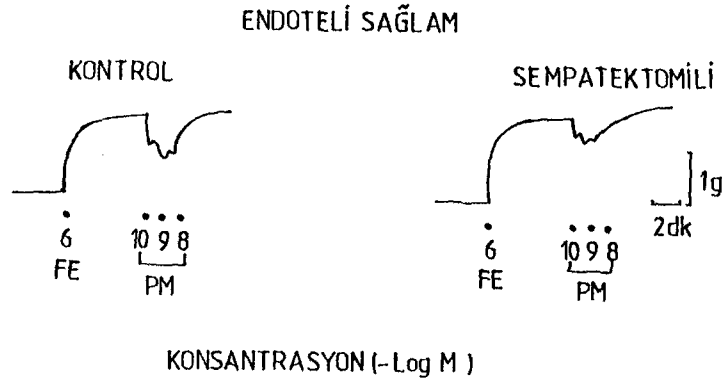
Endotel tabakasının tahrip edilmesi VIP'e ait gevşeme cevaplarını gerek kontrol gerekse sempatektomili izole karotid arter halkalarında değiştirmede ($p>0.05$) (Şekil 13-14).

Servikal ve periarteriyel sempatektomiden sonra izole karotid arter halkalarında VIP'in oluşturduğu gevşeme cevaplarında kontrollerine oranla azalma görülmekle birlikte bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Şekil 13-14).

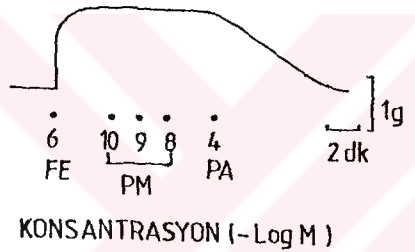
VIP ($10^{-7}M$) kontrol izole karotid arter halkalarında fenilefrinle ($10^{-6}M$) elde edilen kasılma cevabının $\%16.2\pm 2.9$ 'u oranında maksimum gevşemeye neden oldu. Endotel tabakasının tahrip edilmesi veya sempatektomi yapılması VIP'e ait maksimum gevşeme cevabını anlamlı şekilde değiştirmede ($p>0.05$) (Şekil 11).

IV.1.3. P MADDESİ GEVŞEME CEVAPLARI

İzole tavşan karotid arter halkaları fenilefrinle ($10^{-6}M$) kasıldıktan sonra P maddesi (10^{-10} - $10^{-8}M$) ile konsantrasyona bağımlı gevşeme cevapları alındı. P maddesi 10^{-10} ve $10^{-9}M$ konsantrasyonda gevşemeye neden olurken $10^{-8} M$ konsantrasyonda kasılma oluşturdu ve preperat başlangıç gerilimine geri döndü (Şekil 15) . P maddesi ile alınan ilk doz cevap eğrisinden sonra izole karotid arter halkalarının P maddesine karşı duyarlılıklarını kaybettikleri saptandı.



ENDOTELİ TAHRİP EDİLMİŞ



Şekil 15: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarında P maddesi ile konsantrasyona bağlı gevşeme cevapları [FE: Fenilefrin, PM: P maddesi, PA: Papaverin].

İzole karotid arter halkalarında endotel tabakasının tahrip edilmesinden sonra P maddesine karşı gevşeme cevapları alınamadı.

Servikal ve periarteriyel septatektomiden 21 gün sonra izole karotid arter halkalarında P maddesinin 10^{-10} ve 10^{-9} M konsantrasyonda oluşturduğu gevşeme cevapları azalmakla birlikte, sadece 10^{-9} M konsantrasyonda P maddesi ile alınan gevşeme cevabının kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 16-17).

P maddesi (10^{-9}M) kontrol karotid arter halkalarında fenilefrinle (10^{-6}M) elde edilen kasılma cevabı temel alındığında $\%40.7\pm 1.8$ oranında maksimum gevşemeye neden olurken, sempatektomili arterlerde $\%24.2\pm 4.7$ oranında maksimum gevşeme oluşturdu. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Şekil 11).

IV-1.4. KCL- KASILMA VE PAPAVERİN GEVŞEME CEVAPLARI

Gerek endotel tabakasının ortadan kaldırılması, gerekse servikal sempatektomi yapılması 80mM konsantrasyondaki KCl'e bağlı kasılma cevaplarında kontrol kasılma cevaplarına göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. KCl bağlı gevşeme cevapları stabil bir düzeye eriştikten sonra ortalama ilave edilen papaverin (10^{-5} - 10^{-4}M) konsantrasyona-bağlı gevşeme oluşturdu. Endotel tabakasının tahrip edilmesi veya sempatektomi yapılması papaverin gevşeme cevaplarında anlamlı bir değişikliğe neden olmadı ($p>0.05$) (Şekil 18).

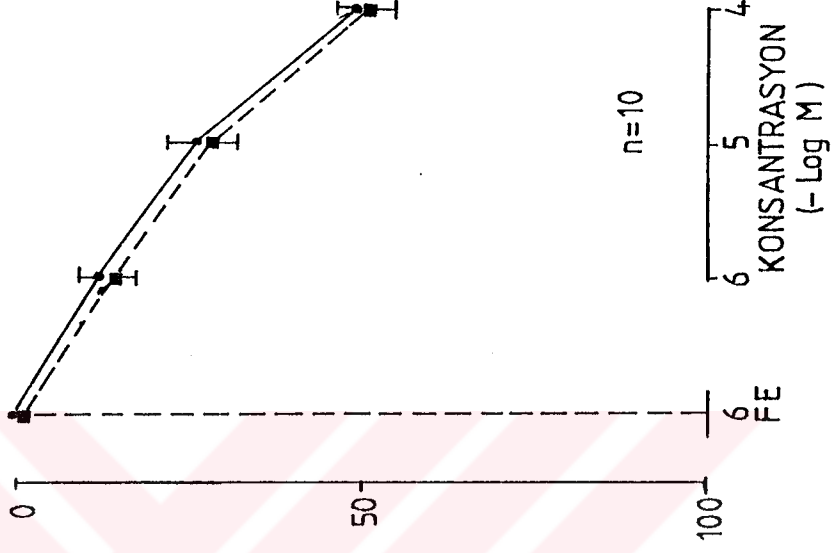
Kontrol ve sempatektomili, izole karotid arter halkalarında Adenozin (10^{-4}M), P maddesi (10^{-9}M) ve VIP'in (10^{-7}M) oluşturduğu maksimum gevşeme cevapları fenilefrinle (10^{-6}M) elde edilen kasılma üzerinden $\%$ gevşeme olarak değerlendirildiğinde; Adenozin'in yaptığı maksimum gevşeme cevabının gerek endoteli sağlam, gerekse endoteli tahrip edilmiş preparatlarda P maddesi ve VIP'e oranla istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0.05$) (Şekil 11).

P maddesi endoteli sağlam preparatlarda adenzinden istatistiksel olarak daha az VIP'ten ise daha fazla gevşemeye neden olurken, endoteli tahrip edilmiş preparatlarda gevşeme cevabı oluşturmadi ($p>0.05$) (Şekil 11).

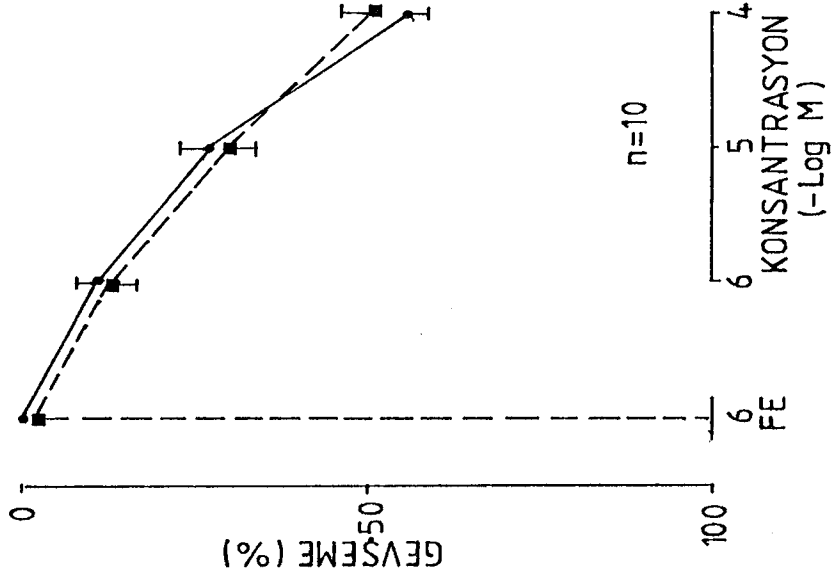
VIP ise tüm preparatlarda Adenozin ve P maddesine oranla istatistiksel olarak daha az gevşemeye neden oldu ($p>0.05$) (Şekil 11)



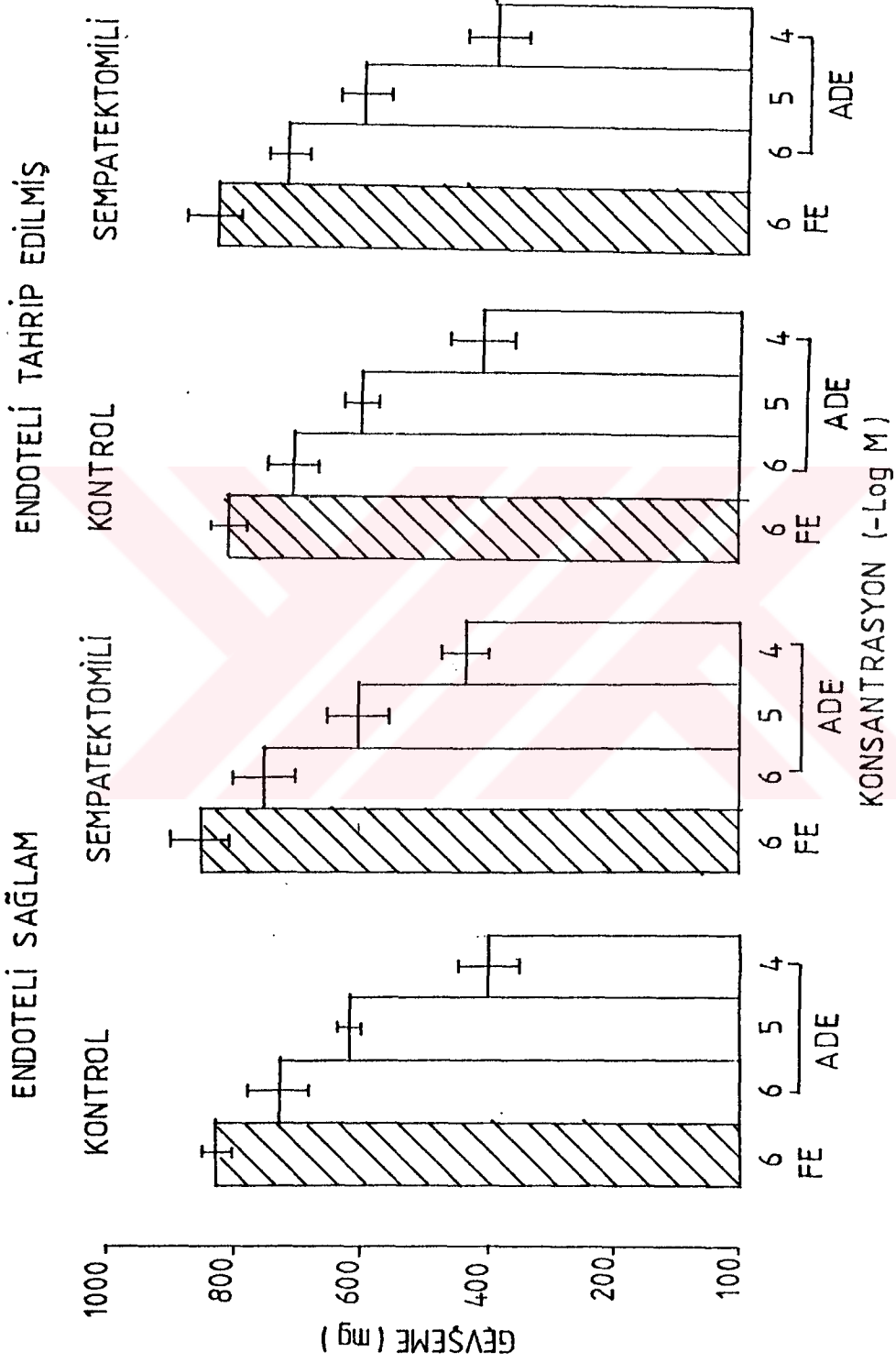
ENDOTELİ TAHRİP EDİLMİŞ



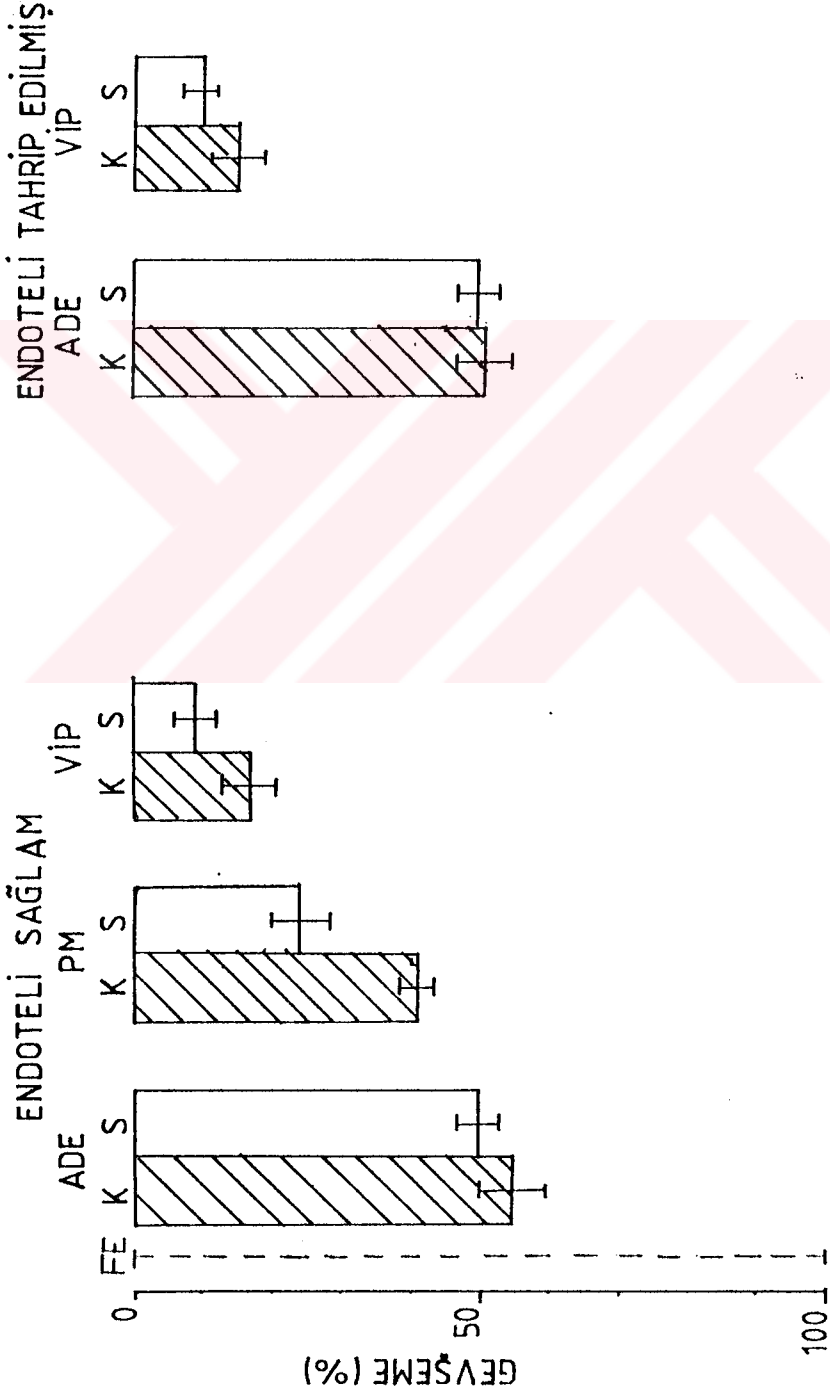
ENDOTELİ SAĞLAM



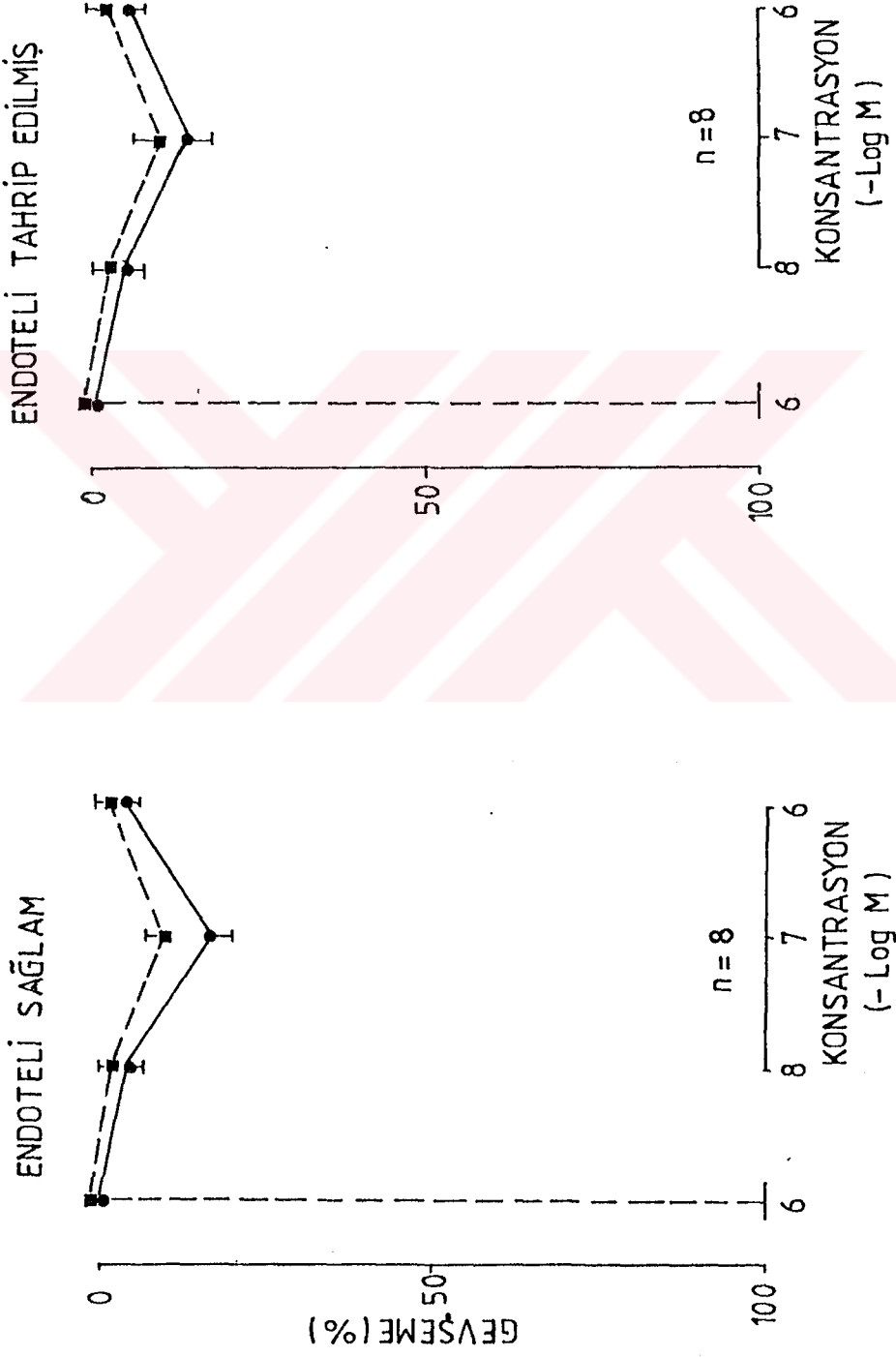
Şekil 9: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarında Adenozin konsantrasyon cevap eğrileri [Kontrol: (•), Sempatektomili: (■), FE: Fenilefrin]



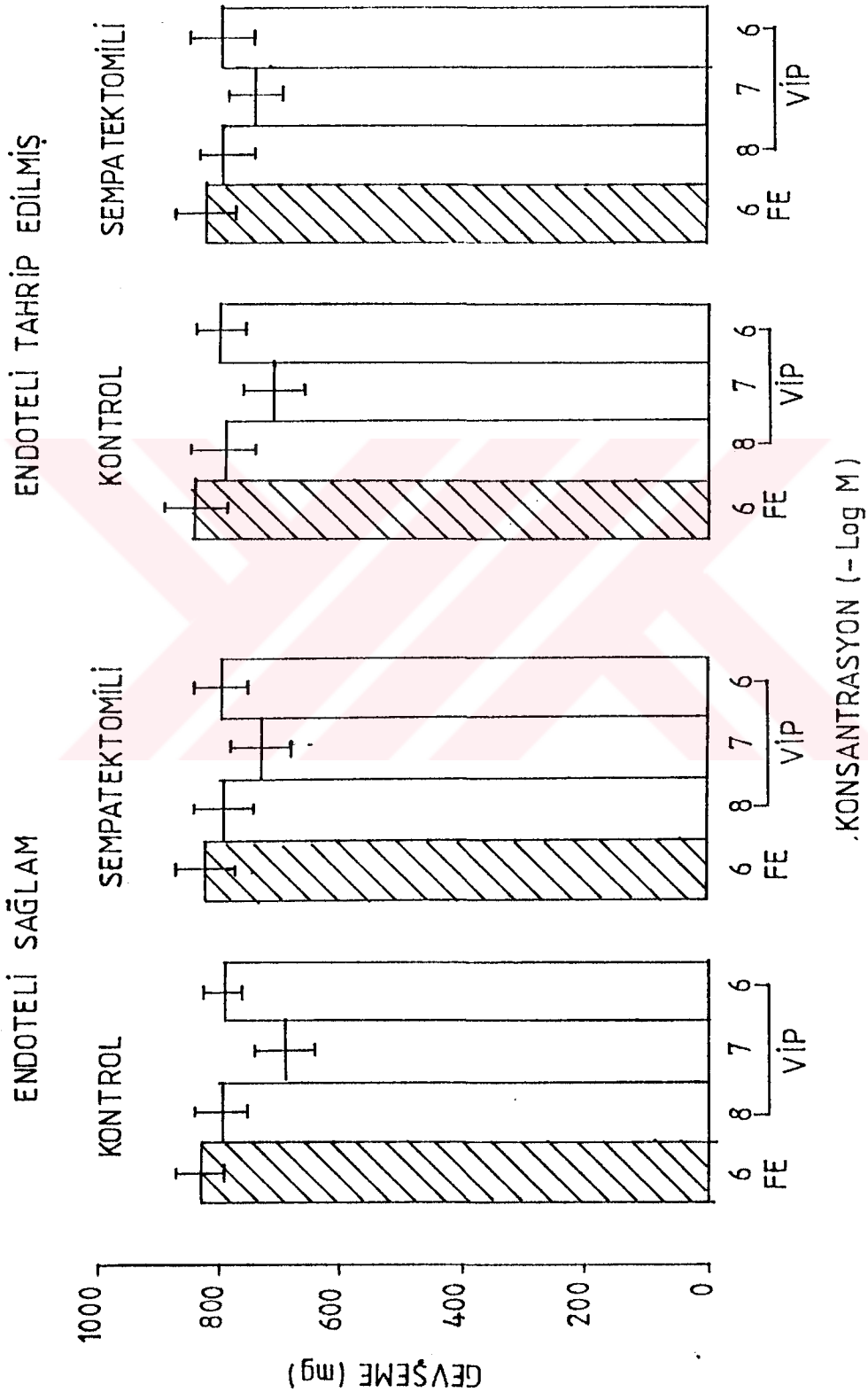
Şekil 10: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarında Adenozine ait gevşeme cevapları [FE: Fenilefrin, ADE: Adenozin].



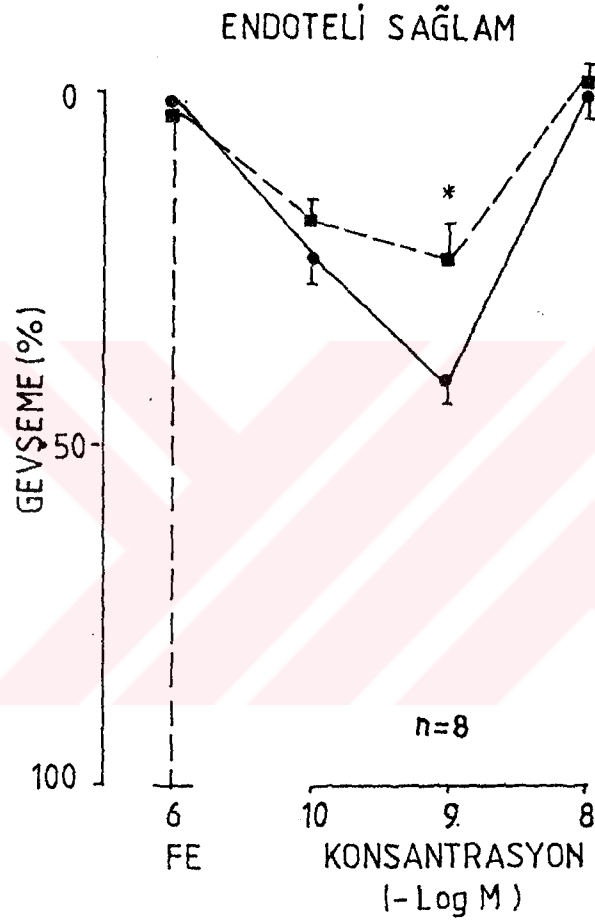
Şekil 11:FE ile kastırılmış kontrol ve sempatektomili izole tavşan karotid arter halkalarında adenzin, P maddesi ve VIP ile elde edilen maximum gevşeme cevapları [FE: Fenilefrin, ADE: Adenzin, PM: P maddesi, VIP: Vazoaktif intestinal polipeptid, K: Kontrol, S: Sempatektomili]



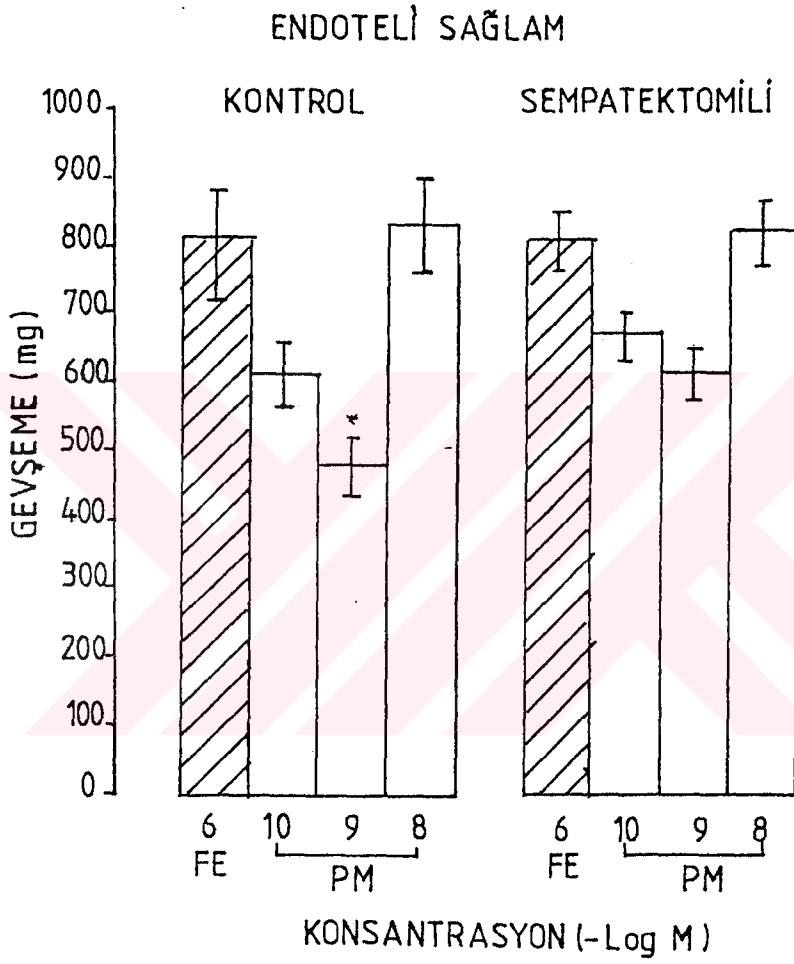
Şekil 13: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid halkalarında VIP ile konsantrasyon cevap eğrileri [Kontrol (●), Sempatektomili (■), FE: Fenilefrin, VIP Vazoaktif intestinal polipeptid]



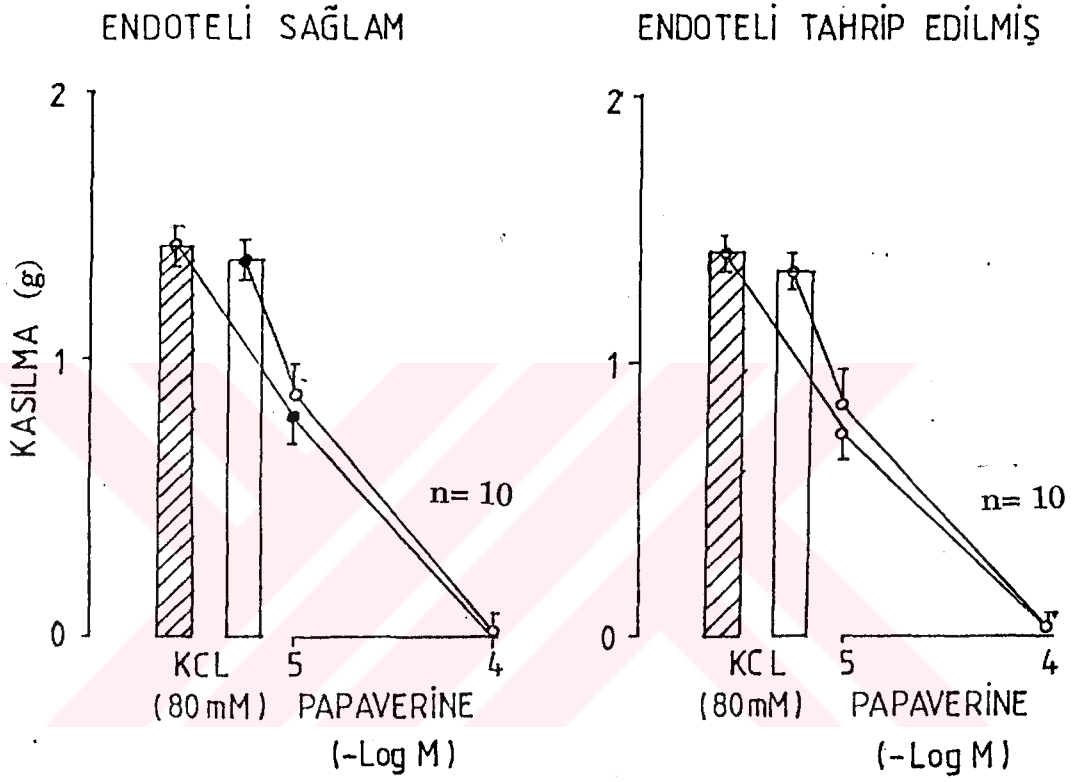
Şekil 14: FE ile kastırılmış izole tavşan karotid halkalarında VIP'e ait gevşeme cevapları [FE: Fenilefrin, VIP: Vazoaktif intestinal polipeptid]



Şekil 16 : FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarında P maddesi konsantrasyon cevap eğrileri [Kontrol: (•), Sempatektomili: (■), FE: Fenilefrin]



Şekil 17 : FE ile kastırılmış izole tavşan karotid arter halkalarında P maddesine ait gevşeme cevapları [FE: Fenilefrin, PM: P maddesi]



Şekil 18: İzole tavşan karotid arter halkalarında KCl ait kasılma, Papaverine ait gevşeme cevapları [Kontrol: (▨), Sempatektomili: (□)]

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada servikal ve periarteriyel sempatektominin izole tavşan karotid arter gevşeme fonksiyonları üzerindeki kronik etkilerini, periferik ve serebral vazodilatör maddeler olarak bilinen adenozin, VIP ve P maddesi yanıtları üzerinde araştırdık.

Adenozin ve VIP'in fenilefrinle kasılmış izole karotid arter halkalarında sempatektomiden sonra uzun dönemde kontrollerine oranla gevşeme cevaplarında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı bulundu. İzole karotid arter halkalarındaki endotel tabakasının tahrip edilmesi adenozin ve VIP'e karşı alınan gevşeme cevaplarını gerek kontrol gerekse sempatektomili arterlerde değiştirmede.

P maddesinin sempatektomiden sonra uzun dönemde fenilefrinle kasılmış izole karotid arter halkalarında kontrollerine oranla daha az gevşeme yanıtlarına neden olduğu görüldü. Sempatektomiden sonra P maddesinin oluşturduğu maksimum gevşeme yanıtlarının kontrollerine oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı.

Endoteli tahrip edilmiş arter halkalarında P maddesine karşı gevşeme cevabı alınamadı.

İzole karotid arterlerde KCl'e bağlı kasılma cevaplarında ve papaverine bağlı gevşeme cevaplarında sempatektomiden ve endotelin tahrip edilmesinde sonra kontrollerine oranla anlamlı bir değişiklik bulunamadı.

Membran depolarize edici bir madde olan KCl'ün voltaja-bağımlı Ca^{++} kanalların açılmasına neden olduğu ve bu kanallar aracılığı ile Ca^{++} infuklusunu takiben konsantrasyona bağımlı olarak kasılma meydana getirdiği bildirilmiştir (137). Papaverinin ise damar ve diğer yapıların düz kasları üzerindeki gevşetici etkisinin fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Fosfodiesteraz enzimi sAMP'yı inaktive eden bir enzimdir. Papaverinin etkisi altında sAMP'nin inaktivasyonunun azalması damar düz kaslarının gevşemesine yol açar (138). Bu çalışmada sempatektomiden sonra uzun dönemde KCl ve papaverin cevaplarında kontrollerine oranla anlamlı bir farklılık bulunamaması, karotid arter düz kaslarının kasılma ve gevşeme mekanizmalarında anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

Adenozin in vivo ve in vitro çalışmaları temel alındığında genellikle direkt bir düz kas gevşeticisi olarak tanımlanır (46, 53). Kobay aortası ve tavşan kulak arterinde yapılan çalışmalarda adenozinin endotele bağımlı gevşeme yaptığı bulunmuştur (66,67). Ancak, bu tür çalışmaların sayısı çok azdır. Adenozin aracılı gevşemeden düz kas hücrelerinde bulunan P_1 - purinoseptörlerin sorumlu olduğu, ayrıca ATP, ADP ve AMP gibi adenin nukleotidlerinin de adenozine

dönüştükten sonra P_1 - purinoseptörler aracılığı ile gevşeme yaptıkları bildirilmiştir (66, 68). P_1 - purinoseptörlerin serebral damarlarda adenilat siklazla kenetlenmiş oldukları ve adenilat siklazin aktivasyonu sonucu sAMP düzeyini artırmak suretiyle vazodilatasyon yaptıkları saptanmıştır (68).

Femoral damarlarda yapılan bir çalışmada adenzinin damar düz kas hücrelerinde bulunan P_1 -purinoseptörleri etkilemek suretiyle vazodilatasyon yaptığı; ATP'nin ise endotelde bulunan P_{2y} -purinoseptörler aracılığı ile vazodilatasyon, düz kaslarda bulunan P_{2x} -purinoseptörler aracılığı ile vazokonsantriksiyon yaptığı gösterilmiştir (69). Koroner damarlarda yapılan bir başka çalışmada adenzinin düz kaslarda bulunan P_1 -purinoseptörleri aracılığıyla endotelden bağımsız gevşeme oluşturduğu bulunmuştur (46).

Kedilerde yapılan bir çalışmada ise pulmoner vazomotor tonusun adenzin ile arttığı ancak, bu artışın P_1 -purinoreseptör antagonisti BW-1433 U ile kaybolduğu bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak adenzin aracılı pulmoner vazokonstriktör yanıtların G-proteinleriyle birleşmiş P_1 -purinoseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (71).

Literatürde adenzinin periferik ve serebral damarlar üzerindeki etkileri konusunda pek çok çalışma bulunmasına karşın, izole karotid arterde sempatektomiden veya SAK'dan sonraki etkileri konusunda herhangi bir yayına rastlayamadık.

Bu çalışmada adenzinin izole tavşan karotid arterinde endotelden bağımsız gevşeme yaptığı ve sempatektomiden sonra karotid arterde adenzine ait gevşeme cevaplarının değişmediği bulundu. Bu

bulgu sempatektomiden sonra izole tavşan karotid arter düz kas kasılma ve gevşeme mekanizmalarında anlamlı bir farklılık meydana gelmediği için adenezine ait endotelden bağımsız gevşeme cevaplarının değişmediğini göstermektedir.

VIP splanik, pulmoner, koroner, renal ve serebral damarlar gibi pek çok damar yatağında belirgin vazodilatasyon yapar (83-85). VIP'in kan damarlarındaki spesifik reseptörlerine bağlanarak sAMP üretimini artırmak suretiyle vazodilatasyon yaptığı bildirilmiştir (88, 91). Kedi ve sıçan karotid arterlerinde VIP ile oluşan vazodilatasyonun endotelden bağımsız olduğu ve selektif bir sAMP fosfodiesteraz inhibitörü ile arttığı bildirilmiştir (90).

İnsan ve çeşitli hayvanların serebral damarlarında yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda VIP (73, 74) ve P maddesi (98-101) gibi farklı peptidleri içeren sinir liflerinin varlığı gösterilmiştir. Bu farklı tipteki sinir liflerinin serebral kan akımının fizyolojik kontrolünde olduğu kadar patofizyolojik olaylarda da önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (89, 98).

Köpeklerde ve tek çift enjeksiyon modeliyle SAK oluşturulan bir çalışmada; VIP ve CGRP'nin baziler arterde doza bağımlı gevşeme yaptığı, bu gevşemelerin SAK'tan sonra sırasıyla 7. ve 14. günlerde kontrollerine göre anlamlı şekilde azaldığı ve daha sonra sırasıyla 28. ve 63. günlerde normale döndüğü bulunmuştur (89). Bu bulgular serebrovasküler sinir liflerinde bulunan nöropeptidlerin SAK'tan sonra kısa dönemde serebrovasküler regülasyonu etkilerken uzun dönemde etkilemediğini göstermektedir (92).

Bu çalışmada VIP'in, izole tavşan karotid arterinde endotelden bağımsız gevşeme yaptığı ve sempatektomiden sonra karotid arterde VIP'e ait gevşeme cevaplarının değişmediği bulundu. Bu bulgu sempatektomiden sonra damar düz kas kasılma ve gevşeme mekanizmalarında anlamlı bir farklılık meydana gelmediği için VIP'e ait endotelden bağımsız gevşeme cevaplarının değişmediğini göstermektedir.

P maddesi ile yapılan pek çok çalışmada bu maddenin periferik ve serebral arterler üzerindeki gevşetici etkisinin endotele bağımlı olduğu ve bunu endotel kaynaklı gevşetici bir faktör ya da faktörlerin salınmasına neden olarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (125-128). P maddesinin salınımına neden olduğu EDRF'nin damar düz kas hücresinin guanilat siklazını aktive ederek sGMP düzeyini artırmak suretiyle gevşeme oluşturduğu bildirilmiştir (132, 134).

Tavşan mezentrik ve pulmoner arterlerinde yapılan çalışmalarda P maddesinin oluşturduğu EDRF aracılı gevşeme cevaplarından endotelde lokalize olduğu bildirilen NK_1 reseptörlerin sorumlu olduğu ve endotelin tahrip edilmesinden sonra gevşeme cevaplarının ortadan kalktığı bulunmuştur (127, 128). Ayrıca, kobay baziler arteri, köpek karotid ve kobay karotid arterlerinde yapılan çalışmalarda endotel tabakasında NK_1 tipi taşikinin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (129-131).

İzole köpek karotid arterinin P maddesinin etkisine en duyarlı preparatlardan biri olduğu, önceden kasılmış izole arterlerin P maddesi ile konsantrasyona - bağımlı olarak gevşediği gösterilmiştir (126). İzole tavşan aortasında P maddesine karşı duyarlı olduğu, ancak bu preparatta P maddesi ile oluşan gevşemelerin çok hızlı geri döndüğü

ve preparatın P maddesine karşı duyarlılığını kaybettiği bildirilmiştir (125). Bu çalışmada da endoteli sağlam izole tavşan karotid arter halkalarının P maddesine karşı duyarlı olduğu ancak oluşan gevşemelerin çok hızlı geri döndüğü ve ilk konsantrasyon - cevap eğrisinden sonra preparatın P maddesine karşı duyarlılığını kaybettiği bulundu. Endotelin tahrip edilmesinden sonra P maddesi ile gevşeme cevabı alınmadı. Sempatektomiden sonra uzun dönemde EDRF aracılı P maddesi gevşeme yanıtlarının, özellikle de maksimum gevşeme yanıtının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı.

SAK'tan sonra gelişebilen serebral vazospazm patojenezinde EDRF'nin rolünün araştırıldığı bir çalışmada hemoglobinin EDRF cevabını inhibe ettiği (139), EDRF'ye bağlı gevşemenin inhibisyonu sonucu serebral arterlerin bazı vazoaaktif ajanlara verdiği kasılma cevaplarının arttığı, gevşeme cevaplarının azaldığı gösterilmiştir (26, 44). Bu çalışmalar EDRF'nin ve EDRF aracılı vazodilatasyon yapan maddelerin SAK'tan sonra gelişebilen serebral vazospazm patojenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalar sonucunda SAK'dan sonra serebral arterlerde ultrastrüktürel değişiklikler meydana geldiği saptanmıştır (140, 141). SAK'dan sonra gelişen endotel hasarı, endotele bağımlı gevşemeler oluşturan asetilkolin ve ATP yanıtlarında azalmaya neden olmaktadır. Bu azalmış yanıtların spontan EDRF üretimi veya salınımındaki azalmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir (44, 55). Ancak, başka bir çalışmada SAK'dan sonra EDRF salınımının azalmadığı EDRF'nin endotel hücrelerinden düz kas hücrelerine transferinin azalmış olabileceği ileri sürülmüştür (142). Ayrıca, SAK'dan sonra gu-

anilat siklaz aktivitesinde azalma olduğu bulunmuş ve buna bağlı olarak sGMP üretimindeki azalmanın endotele bağlı gevşemelerin azalmasına yol açtığı düşünölmüştür (143). Bütün bu sonuçlar EDRF'nin vazospazm patojenezinde önemli olabileceğini göstermektedir.

Serebral vazospazma en duyarlı sistemin baziler sistem olduğu düşünölmektedir (144). Ancak vazospazma, karotid sistemin baziler sistemden daha aktif olarak katıldığını gösteren çalışmalarda da vardır (145). Bu konuda yapılan bir çalışmada SAK'dan sonra gelişebilen vazospazmın büyük ölçüde subaraknoid aralıktaki arterleri tuttuğu, ekstradural karotid ve vertebral arterlerde arasına çok az derecede göröldüğu bildirilmiştir (8). Anjiyografik olarak yapılan bir başka çalışmada internal karotid arterin hem intradural, hem de ekstradural kısmında damar çapının anlamlı olarak azaldığı ve hastalarda yaygın bir vazokonstriksiyon oluştuğu gösterilmiştir (146). Bu bulgulara dayanarak serebral vazospazmda karotid arter kasılma ve gevşeme fonksiyonlarındaki değişikliklerin önemli olabileceği düşünölmektedir.

SAK'dan sonra ve intrakraniyal anevrizmaların cerrahi tedavisini izleyen dönemde gelişebilen ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen serebral arteriyel spazm'ın tedavi ve profilaksisi için sempatektomi yapıldığı bildirilmiştir (11, 20). İnternal karotid sistemin noradrenerjik innervasyonun vazokonstriktif etkisi bilinmektedir. Bu nedenle servikal bölgede yapılacak perivasküler sempatektomi ve superior servikal ganglionektomiden sonra internal ve eksternal karotid arterlerde genişleme olacağı ve kollaterallerde kan akımının artacağı düşünölmüştür (20). Serebral arterlerin ilerleyici ve tıkayıcı bir hastalığı olan Moyamoya hastalığında, perivasküler ve süperior servikal ganglionekto-

miden sonra olguların çoğunda klinik düzelme saptanmıştır (13).

Klinikte uygulanan ve yararlı olduğu bildirilen periarteriyel ve servikal sempatektominin arterlerin kasılma ve gevşeme fonksiyonları üzerinde erken ve geç etkilerini araştıran deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bizim laboratuvarımızda daha önce yapılan bir çalışmada, servikal ve periarteriyel sempatektomiden 7 gün sonra izole tavşan karotid arterinin bazı kasıcı ve gevşetici maddelere karşı cevapları kontrollerine oranla anlamlı bir şekilde değişmezken, sempatektomiden 21 gün sonra izole tavşan karotid arterinde noradrenalin ve serotonin kasılma cevaplarının kontrollerine göre anlamlı olarak arttığı, asetilkolinle oluşan endotele bağımlı gevşeme cevaplarının ise azaldığı saptanmıştır (23). Kasılma cevaplarındaki artışın denervasyon hipersensitivitesine gevşeme cevabındaki azalmanın ise endotele bağımlı gevşemenin selektif inhibisyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (23).

Erişkin tavşanlarda tek taraflı superior servikal ganglion ve anterior auricular sinir çıkarıldıktan 21 gün sonra kulak arterinin yan dallarında kronik denervasyonun etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; kontrolateral innerve segmentlerle karşılaştırıldığında denerve arterlerde akıma bağlı kasılmaların arttığı, gevşemelerin azaldığı bulunmuştur (147). Aynı çalışmada asetilkolin ile oluşan endotel aracılı gevşemenin de azaldığı saptanmıştır (147).

Gelişmekte olan tavşanlara unilateral adrenerjik ve duysal denervasyon yapılan bir başka çalışmada, denervasyondan sonra uzun dönemde kulak arterinde endotel-bağımlı gevşeme oluşturan metakolin ve endotel-bağımsız gevşeme oluşturan sodyum-nitropurisiyat yanıtlarına bakılmıştır. Kontrolateral kontrollerle karşılaştırıldığında

denerve arterlerde metakolinin oluşturduğu maksimum gevşeme cevabının azaldığı, sodyum-nitropurisiyatın ise tüm dokularda maksimum gevşeme yaptığı görülmüştür (24). Denervasyondan sonra metakolinde oluşan maksimum gevşeme cevabının azalmasından; kolinerjik reseptör dansitesi veya eksitasyon-cevap çiftindeki bir azalmanın ya da EDRF'nin sentez veya salıverilmesindeki bir azalmanın sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (24).

Sempatik denervasyondan sonra tavşan kulak arterinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada; 3 farklı yaş grubunda olan tavşanlarda (3-4 hafta, 9-11 hafta, 16-20 hafta) unilaterale superior servikal ganglionektomi yapılmış ve 8 hafta sonra arter cevaplarına bakıldığında sadece 3-4 haftalık genç hayvanlarda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gözlenmiştir (148). Bu çalışmada 16-20 haftalık erişkin tavşanlar kullanıldı ve sempatektomiden sonra izole karotid arter düz kasları üzerinde direkt etkiyle kasılma ve gevşeme oluşturan KCl ve papaverin cevaplarında kontrollerine göre anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu bulgular sempatektomiden sonra uzun dönemde izole tavşan karotid arter düz kaslarının kasılma ve gevşeme mekanizmalarında anlamlı bir değişiklik meydana gelmediğini göstermektedir.

Bu çalışmada SAK ve cerrahi sonrası gelişebilen serebral arteriyel spazm profilaksisi ve tedavisinde kullanılan sempatektominin yeterince etkin bir yöntem olup olmadığını endotele-bağımlı ve bağımsız gevşeme oluşturan kimyasal maddeler kullanarak aydınlatmaya çalıştık.

İzole tavşan karotid arterlerinde endotelden bağımsız gevşeme oluşturan adenozin ve VIP yanıtlarının sempatektomiden sonra uzun dönemde kontrollerine oranla anlamlı şekilde değişmediği saptandı. Bu bulgular SAK ve cerrahi sonrası internal ve eksternal karotid arterlerde gelişebilen vazospazm patogenezinde ve tedavisinde adenozin ve VIP'in önemli bir rol oynayamayacağını göstermektedir.

İzole tavşan karotid arterlerinde endotele bağlı gevşeme oluşturan P maddesine ait maksimum gevşeme cevabının sempatektomiden sonra uzun dönemde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı. İzole karotid arterde EDRF-aracılı gevşeme oluşturan P maddesi cevaplarının azalmasından başlıca 3 mekanizma sorumlu olabilir.

1) Endotel harabiyeti veya endotel hücrelerinden EDRF salınımını sağlayan P maddesinin NK_1 -reseptörlerinin morfolojik ve fonksiyonel bozukluğu.

2) EDRF üretim mekanizmalarının bozukluğu.

3) Düz kas hücrelerinin EDRF'ye cevap verebilirliğinin azalması. Ancak, kontrol ve sempatektomili arterlerde KCl ve papaverin cevaplarının anlamlı şekilde değişmemesi, düz kaslarda gelişebilecek yapısal ve fonksiyonel hasar olasılığını ortadan kaldırmaktadır.

Bizim laboratuvarımızda yapılan aynı konudaki bir başka çalışmada, izole tavşan karotid arterlerinde asetilkolin aracılı EDRF yanıtlarına bakılmıştı (23). Kontrol izole karotid arter halkalarında asetilkolin %80'lik maksimum gevşemeye neden olurken, sempatektomili arterlerde %50'lik maksimum gevşeme oluşturmuştu (23). Oysa, P maddesi kontrol izole karotid arter halkalarında %40, sempatektomili

arterlerde %24 maksimum gevşeme oluşturdu. Bu sonuçlar izole karotid arterlerde P maddesi aracılı EDRF cevaplarının, asetilkolin aracılı EDRF cevaplarına oranla daha düşük düzeylerde kaldığını göstermektedir. Ayrıca izole karotid arterlerde EDRF aracılı vazodilatasyon yapan P maddesinin serebral vazospazm patojenezinde ve tedavisinde rolü olsa bile bunun asetilkoline göre çok düşük düzeylerde olduğunu göstermektedir.

İzole tavşan karotid arterlerinde servikal ve perivasküler sempatektomiden sonra EDRF aracılı gevşeme oluşturan P maddesi cevaplarının azalması, vazospazm ve bazı kronik tıkalıcı serebrovasküler hastalıkların profilaksi ve tedavisinde kullanılan sempatektomiye daha eleştirel bir yaklaşımı haklı kılmaktadır.

ÖZET

Subaraknoid kanama sonrası ve intrakraniyal anevrizmaların cerrahi tedavisini izleyen dönemde gelişebilen ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen vazospazma bağlı serebral iskemide sempatektomi yapıldığı bildirilmiştir.

İnternal karotid sistemin noradrenerjik innervasyonunun vazokonstriktif etkisi bilinmektedir. Bu nedenle servikal bölgede yapılacak perivasküler sempatektomi ve süperior servikal ganglionektomiden sonra internal ve eksternal karotid arterlerde genişleme olacağı ve kollaterallerde kan akımının artacağı düşünülmüştür. Serebral arterlerin ilerleyici tıkkayıcı bir hastalığı olan Moyamoya hastalığında perivasküler sempatektomi ve superior servikal ganglionektomiden sonra olguların çoğunluğunda klinik düzelme saptanmıştır.

Bu çalışmada servikal ve periarteriyel sempatektominin izole tavşan karotid arterlerinde endotele bağımlı ve bağımsız gevşeme yanıtları üzerindeki etkisi in vitro olarak araştırıldı. Sempatektomiden 21 gün sonra yapılan çalışmalarda adenozin ve VIP ile oluşan gevşeme cevaplarının kontrollere oranla istatistiksel farklılık göstermediği ve bu maddelerin izole tavşan karotid arter halkalarında endotelden bağımsız gevşeme oluşturdıkları saptandı. Sempatektomiden sonra P maddesi ile oluşan endotel-bağımlı gevşeme cevabının azaldığı, ancak KCl oluşan kasılma cevabının ve papaverinle oluşan endotelden bağımsız gevşeme cevabının değişmediği belirlendi. Bu olgunun olası nedenleri tartışıldı.

Sonuç olarak subaraknoid kanama sonrası ve intrakraniyal anevrizmaların cerrahi tedavisini izleyen dönemde gelişebilen serebral arteriyel spazm profilaksi ve tedavisinde kullanılan servikal ve perivasküler sempatektominin yeterince etkili bir yöntem olamayacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Lobato RD, Marin J, Salaices M et al: Cerebrovascular reactivity to noradrenaline and serotonin following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 53: 480-485, 1980.
- 2- Noska M, Schulz R, Wein B et al: Effects of vasospasm on levels of prostacyclin and thromboxane A₂ in cerebral arteries of the monkey. *Neurosurgery* 22: 45-50, 1988.
- 3- Ide K, Yamakawa K, Nakagomi T et al: The role of endothelin in the pathogenesis of vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res* 11: 101-104, 1989.
- 4- Tanabe Y, Sakata K, Yamada H et al: Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. *J. Neurosurg* 49: 229-238, 1978.
- 5- Alksne JF, Branson PJ: Pathogenesis of cerebral vasospasm. *Neurol Res* 2: 273-282, 1980.
- 6- Tanede M: Prevention of delayed ischaemia by radical removal of subarachnoid clots immediately after rupture of cerebral aneurysms. Auer LM (ed): *Timing of Aneurysm Surgery*, Berlin-New York: Walter de Gruyter Press 1985, s. 595-599.
- 7- Nakagawara J, Nakamura J, Takeda R et al: Hypervolemic haemodilution therapy for patients with symptomatic vasospasm after early surgery of cerebral aneurysms, Auer LM (ed): *Timing of Aneurysm Surgery*, Berlin - New York: Walter de Gruyter Press, 1985, s 601-613.

- 8- Wilkins RH: Cerebral vasospasm, Wilkins RH, Rengachary SS (ed): Neurosurgery Update II, Mc Graw-Hill : 1991, s78-94.
- 9- Van der Werf AJ, Drelssen JR, Hageman LM et al: Prevention and treatment of vasospasm and cerebral ischaemia after SAH by early surgery and nimodipine, Auer LM (ed): Timing of Aneurysm Surgery, Berlin-New York: Walter de Gruyter Press, 1985, s489-492.
- 10- Ogoto M, Marshall BM, Loughheed WM: Observations on the effects of intrathecal papaverine in experimental vasospasm. J Neurosurg 38: 126-134, 1983.
- 11- Sakurai Y, Onuma T, Suzuki J: Results of ultra-early surgery on intracranial aneurysms by the Sendai Group of neurosurgeons, Suzuki J (ed): Advances in Surgery for Cerebral Stroke, Tokyo, Springer-Verlag, 1988, s335-339.
- 12- Yaşargil MG: Mikroneurosurgery, Cilt II, New York: George Thieme Verlag, 1987, s408.
- 13- Suzuki J, Kodama N: Moyamoya disease review. Stroke 14: 104-109, 1983.
- 14- Özgen TA: Deneysel subaraknoid kanamanın uyardığı vazospazma intrakranial periateryel sempatektominin etkisi. Doçentlik tezi, Ankara 1979.
- 15- Smith RR, Yoshioka J: Intracranial arterial surgery, Cilt II: Mc Graw-Hill: 1985, s 1355-1362 34 Solomon RA: Management of symptomatic cerebral vasospasm. Contemp Neurosurg 15: 1-9, 1991.

16. Peerless SJ, Yaşargil MG: Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *J. Neurosurg* 35: 148-154, 1971.
- 17- Goldensohn ES, Appel SH: Physiology of the cerebral circulation. Goldensohn ES (ed) *Scientific Approaches to Clinical Neurology. Cilt I: Philadelphia. Lea-Febiger Press, 1977, s730-748.*
- 18- Goss CM: *Anatomy of the Human Body 29. Baskı. Philadelphia: Lea Febiger, 1973, s1466.*
- 19- Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA: Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 19: 695-708, 1986.
- 20- Kameyama M, Fujiwara S, Takahashi A et al: CBF and metabolism in Moyamoya disease following cervical sympathectomy, Suzuki J (ed) *Advances in Surgery for Cerebral Stroke. Tokyo: Springer-Verlag, 1988, s151-155.*
- 21- Yoshimato T, Suzuki J: The therapeutic methods for cerebral vasospasm, Suzuki J (ed) *Advances in Surgery for Cerebral Stroke. Tokyo: Springer-Verlag, 1988, s 411-414.*
- 22- Aubineau P, Reynier Rebuffel AM et al: Long-term effects of superior cervical ganglionectomy on cortical blood flow of non-anesthetized rabbits in resting and hypertensive conditions. *Brain Research* 338: 13-23, 1985.
- 23- Kars HZ, Utkan T, Sarioğlu Y et al: Selective inhibition of endothelium-dependent relaxation by sympathectomy in rabbit carotid artery rings in vitro. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 15 (1): 35-40, 1993.

- 24- Mangiarva EI, Bevan RD: Altered endothelium-mediated relaxation after denervation of growing rabbit ear artery. *European Journal of Pharmacology* 122: 149-152, 1986.
- 25- Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376, 1980.
- 26- Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 53: 557-573, 1983.
- 27- De Mey JG, Claeys M, Vanhoutte PM: Endothelium dependent inhibitory effects of acetylcholine, adenosine triphosphate, trombin and arachidonic acid in the canine femoral artery. *J Pharmacol Exp Ther* 222: 166-173 1982.
- 28- DeFeudis FV: Studies on endothelium-dependent vasorelaxation. *Gen Pharmacol* 17: 1-4, 1986.
- 29- Luckhoff A, Pohl Y, Mulsch A et al: Differential role of extra and intracellular calcium in the release EDRF and prostacyclin from cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 95: 189-196 1988.
- 30- Griffith TM, Edwards, MJL, Newby AC et al: The nature of endothelium-derived vascular relaxant factor. *Nature* 308: 645-647, 1984.
- 31- Rapport RM, Murad F: Agonist-induced endothelium dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP *Circ Res.* 52: 352-357, 1983.

- 32- Furchgott RF: The role of endothelin in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 24: 175-197 1984.
- 33- Miller VM, Vanhoutte PM: Muscular and endothelial responsiveness to α -2-adrenergic activation in canine blood vessels. *The Physiologist* 27: 282, 1984.
- 34- Katusic ZS, Marshall HA, Kontos HA et al: Similar responsiveness of smooth muscle of the canine basilar artery to EDRF and nitric oxide. *Am J Physiol* 257: 235-239, 1989.
- 35- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA et al: Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *Biochem Pharmacol* 38: 1709-1715, 1989.
- 36- Johns RA, Peach MJ, Linden J et al: N^{G} - monomethyl L-arginine inhibits endothelium - derived relaxing factor-stimulated cyclic GMP accumulation in cocultures of endothelial and vascular smooth muscle cells by an action specific to the endothelial cell. *Circ Res* 67: 979-985, 1990.
- 37- Rubayni MG: Endothelium - derived relaxing and contracting factors. *J Cellular Biochemistry* 46: 27-36, 1991.
- 38- Faraci FM: Endothelium - derived vasoactive factors and regulation of the cerebral circulation. *Neurosurgery* 33 (4): 648-659, 1993.
- 39- Marshall JJ, Wei EP, Kontas HA et al: Independent blockade of cerebral vasodilation from acetylcholine and nitric oxide. *Am J Physiol* 255: 847-854 1988.

- 40- Bredt DS Hwang PM, Synder SH et al: Localization of nitric oxide synthase. *Nature* 347:768-770, 1990.
- 41- Agulla L, Garcia A: Different receptors mediate stimulation of nitric oxide dependent cyclic GMP formation in neurons and astrocytes in culture. *Biochem Biophys Res Comm* 182: 1362-1368, 1992.
- 42- Mozaki K, Moskowitz MA Maynard KI et al: Possible origins and distribution of immunoreactive nitric oxide synthase-containing nerve fibers in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 70-79, 1993.
- 43- Iadecola C, Beitz AJ, Renno W et al: Nitric oxide synthase-containing neural processes on large cerebral arteries and cerebral microvessels. *Brain Res* 606: 148-155, 1993.
- 44- Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T et al: Effect of subarachnoid hemorrhage on endothelium-dependent vasodilation. *J Neurosurg* 66: 915-923, 1987.
- 45- Dunviddie TV: The physiological role of adenosine in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol* 27: 63, 1985.
- 46- Berne RM: The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res* 47: 807-813, 1980.
- 47- Lee KS: Rapid downregulation of hippocampal adenosine receptors following brief anoxia. *Brain Res* 380: 155, 1986.
- 48- Su C: Extracellular functions of nucleotides in heart and blood vessels. *Ann Rev Physiol* 47, 665-676, 1985.

- 49- Stojanov I, Proctor KJ: Pharmacological evidence for A₁ and A₂ adenosine receptors in the skin microcirculation. *Circ Res* 65: 176-184, 1989.
- 50- Katzung BG: *Basic and Clinical Pharmacology - Fifth Edition*. California: Librairie du Liban 1992, s207.
- 51- Deckert J: Adenosine uptake site heterogeneity in the mammalian. Uptake inhibitors as probes and potential neuropharmaceuticals. *Life Sci* 42: 1331, 1988.
- 52- Becker AB, Simons KW, Gillespie RN et al: The bronchodilator effects and pharmacokinetics of caffeine in asthma. *N Engl J Med* 310: 743-746, 1984.
- 53- Mey GD, Vanhoutte PM: Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol* 316; 347-355, 1981.
- 54- Gary JH, Lokhandwala MF: Presynaptic inhibition of vascular sympathetic neurotransmission by adenosine. *European Journal of Pharmacology* 69: 101-106, 1981.
- 55- Nakogomi T, Kassell NF, Sasaki T et al: Impairment of endothelium-dependent vasodilation induced by acetylcholine and adenosine triphosphate following experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 18: 482-489, 1987.
- 56- Verhaeghe RH, Vanhoutte PM, Shepherd JT: Inhibition of sympathetic neurotransmission in canine blood vessels by adenosine and adenine nucleotides. *Circ Res* 40 (2): 208-215, 1977.

- 57- Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 6. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1992, s1701-1702.
- 58- Bender AS : Diazepam and flurazepam inhibit adenosine-uptake by rat brain synaptosomes. J Pharm Pharmacol 32: 293, 1980.
- 59- Burnstock G: A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. In: Cell membrane Receptors for Drugs and Hormones: a Multidisciplinary Approach; Eds: R.W. Straub and L Bolis, Raven Press, New York, 1978, s107.
- 60- Burnstock G., Kennedy C: Is there a basis for distinguishing two types of P₂-purino-receptor? Gen Pharmacol 33: 248-254, 1985.
- 61- Hopwood AM, Burnstock G: ATP mediates coronary vasoconstriction via P_{2x} purinoreceptors in the isolated perfused heart. Eur J Pharmacol 136: 49-54, 1987.
- 62- Martinson EA, Johnson RA, Wells JN: Potent adenosine receptor antagonists that are selective for the A₁ receptor subtype. Mol Pharmacol 31: 247-252, 1987.
- 63- Choi OH, Shamin MT, Padgett WT et al: Caffeine and teophylline analogues: correlation of behavioral effect with activity as adenosine receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors. Life Sci 43: 387-398, 1988.
- 64- Rall TW: Evolution of the mechanism of action of methoxyxanthines: from calcium mobilizers to antagonists of adenosine receptor. Pharmacologist 24: 277-287, 1982.

- 65- Busse R, Trogisch G, Bassenge E: The role of endothelium in the control of vascular tone. *Basic Res Cardiol* 80: 475-490, 1985.
- 66- Gerlach E, Nees S, Becker BF: The vascular endothelium: a survey of some newly evolving biochemical and physiological features. *Basic Res Cardiol* 80: 459-474, 1985.
- 67- Nees SV, Herczog V, Becker BF et al: The coronary endothelium: a highly active metabolic barrier for adenosine. *Basic Res Cardiol* 80: 515-529, 1985.
- 68- Pearson JD, Gordon JL: Nucleotide metabolism by endothelium. *Ann Rev Physiol* 47: 617-627, 1985.
- 69- Dezsi L, Simon B, Pohl U et al: Regulation of femoral vascular resistance by adenine nucleotides via endothelial and smooth muscle receptors. *Acta Physiologica* 75 (1): 21-28, 1990.
- 70- Brizzolana AL, Burnstock G: Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation of the hepatic artery of the rabbit. *Br J Pharmacol* 103: 1206-1212, 1991.
- 71- Lippon HL, Hao Q, Hauth T et al: Mechanism of signal transduction for adenosine and ATP in pulmonary vascular bed. *Am J Physiol* 262(31): 926-929, 1992.
- 72- Hökfelt T : Peptidergic neurones. *Nature* 284: 515, 1980.
- 73- Larsson LI, Edvinsson L, Fahrenkrug J et al: Immunohistochemical localization of a vasodilatory peptide (VIP) in cerebrovascular nerves. *Brain Res* 113: 400-404, 1976.

- 74- Uemura Y, Sugimoto T, Okamoto S et al: Changes of vasoactive intestinal polypeptide like immunoreactivity in cerebrovascular nerve fibers after subarachnoid hemorrhage: an experimental study in the dog. *Neuroscience Letters* 71: 137-141, 1986.
- 75- Jessen KR: Peptide - containing neurones connect the two ganglionated plexuses of the enteric nervous system. *Nature* 283: 391, 1980.
- 76- Fahrenkrug J: Influence of the autonomic nervous system on the release vasoactive intestinal polypeptide from the porcine gastrointestinal tract. *J Physiol* 280: 405, 1978.
- 77- Alm P : Vazoaktiv intestinal polypeptid nerves in the human female genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 136: 349, 1980.
- 78- Lei YH: Regulation of NANC neuronal bronchoconstriction in vivo in the guinea pig: Involvement of nitric oxide, vasoactive intestinal peptide and soluble guanylyl cyclase. *Brith J Pharmacol* 108: 536, 1993.
- 79- Hökfelt T: Immunohistochemical evidence for a local VIP-ergic neuron system in the adrenal gland of the rat. *Acta Physiol Scand* 113: 575, 1981.
- 80- Holst JJ: Nervous control of pancreatic endocrine secretion in pigs (I, II, III). *Acta Physiol Scand* 111: 1,3,15,1981.
- 81- Wilson SP: Vazoaktive intestinal peptide and substance P increase levels of enkephalin-containing peptides in adrenal chromaffin cells. *Life Sci* 40: 423, 1987.

- 82- Juenemann KP, Lue TF, Luo JA et al: The role of vasoactive intestinal polypeptide as a neurotransmitter in canine penile erection: A combined in vivo and immunohistochemical study. *J Urol* 138: 871-877, 1987.
- 83- Edvinsson L, Ekman R: Distribution and dilatory effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in human cerebral arteries. *Peptides* 5: 329-331, 1984.
- 84- Itoh T, Sasaguri T, Makita Y et al: Mechanism of vasodilation induced by vasoactive intestinal polypeptide in rabbit mesenteric artery. *Am J Physiol* 249: 231-240, 1985.
- 85- Lee TJJ, Saito A, Berezin I: Vasoactive intestinal polypeptide-like substance: the potential transmitter for cerebral vasodilation. *Science* 224: 898-901, 1984.
- 86- Archleos J: Regulation and function of neuropeptides in the heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 10: 12-45, 1987.
- 87- Huang M, Rostad OP: Cerebral vascular adenylate cyclase evidence for coupling to receptors for vasoactive intestinal peptide and parathyroid hormone. *J Neurochem* 43: 849-56, 1984.
- 88- Turner JT, Bollinger DW : Vasoactive Intestinal Peptide Receptor/Adenylate cyclase system. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 247 (2): 417-423, 1988.
- 89- Nozoki K, Okamoto S, Vemura Y et al: Vascular relaxation properties of calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 72: 792-797, 1990.

- 90- Miao FJP, Lee TJF: VIP-ergic and Cholinergic Innervations in internal carotid arteries of the cat and rat. *J Cardiovascular Pharmacology* 18(3): 369-378, 1991.
- 91- Waeelbroeck I, Robberercht P, Coy, DH et al: Interaction of growth hormone releasing factor (GRF) and 14 GRF analogs with vasoactive intestinal peptide (VIP) receptors of rat pancreas-Discovery of (N-Ac-Tyr¹, D-Phe²) - GRF (1-29)-NH₂ as a VIP antagonist. *Endocrinology* 116: 2643-49, 1985.
- 92- Vernura Y, Sugirmato T, Okatomo S et al: Changes of neuropeptide immunoreactivity in cerebrovascular nerve fibers after experimentally produced SAH. Immunohistochemical study in the dog. *J Neurosurg* 66: 741-747, 1987.
- 93- Brain SD, Williams TJ, Tippins JR et al: Calcitonin - gene - related peptide is a potent vazodilator. *Nature* 31:54-56 1985.
- 94- Thom SM, Hughes AD, Goldberg P et al: The action of calcitonin gene related peptide and vasoactive intestinal peptide as vasodilators in man in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol* 24:139-144, 1987.
- 95- Wormser U, Laufer R, Hart Yoav et al: Highly selective agonits for substance P receptor subtypes. *The EMBO Journal* 5 (11): 2805-2808, 1986.
- 96- Linnik MD, Mostowitz MA: Identification of immunoreactive substance P in human and other mammalian endothelial cells. *Peptides* 10: 957, 1987.

- 97- Gates PS, Zimmerman RP, Montych CR et al: Substance P and substance K receptor binding sites in the human gastrointestinal tract: Localization by autoradiography. *Peptides* 9: 1207, 1989.
- 98- Edvinson L, Resondal HS, Uddman R: Substance P Localization, concentration and release in cerebral arteries, choroid plexus and dura mater. *Cell Tissue Res.* 234: 1-17, 1983.
- 99- Iversen LL: The chemistry of the brain. *Sci Am* 241 (3): 134, 1979.
- 100- Aronin N, Coslovsky R, Leeman SE: Substance P and neurotensin: their roles in the regulation of anterior pituitary function. *Annu Rev Physiol* 48: 537, 1986.
- 101- Cuello AC, Del Fiacco M, Paxinos G: The central and peripheral ends of the substance P-containing sensory neurons in the rat trigeminal system. *Brain Res* 152: 499-509, 1978.
- 102- Nieber K, Milenov K, Bergmann J et al: Contractive response of longitudinal and circular smooth muscles of guinea pig stomach and ileum to substance P. *Acta Biol Med* 40: 209, 1981.
- 103- Mejia JA, Pernow J, Holst HV et al: Effect of neuropeptide Y, calcitonin gene-related peptide, substance P and capsaicin on cerebral arteries in man and animals.
- 104- Berube AF, Marceau JN, Drovin F et al: The rabbit mesenteric vein: a specific bioassay for substance P. *Can J Physiol Pharmacol.* 56: 603, 1982.
- 105- Mizrahi JR, Couture S, Regoli D: Pharmacological effects of peptides on thacheal smooth muscle. *Pharmacology* 25: 39, 1982.


- 106- Higuchi YY, Tokona H, Shimazoki Y et al: Dimeric substance P analogue shows highly potent activity of the in vivo salivary secretion in the rat. *Eur J Pharmacol* 160:413-116, 1989.
- 107- Gullner HG, Campbell WB, Pettinger WA: Effects of substance P on renin release and renal function in anesthetized dogs. *Life Sci* 24: 237, 1979.
- 108- Henry JL: Substance P and pain: a possible relation in afferent transmission, in: Substance P, U.S Von Euler and B Pernav (eds) (Raven Press New York) s 231.
- 109- Barnes PJ, Belvisi MG, Rogers DF: Modulation of neurogenic inflammation: novel approaches to inflammatory disease. *Trends Pharmacol Sci* 11: 185-189, 1990.
- 110- Griffith TM, Edwards DH, Davies RL et al: EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels. *Nature* 329: 442-44, 1987.
- 111- Fiscus RR, Gross DR, Hao H et al: N^G-nitro-L-arginine blocks the second phase but not the first phase of the endothelium-dependent relaxations induced by substance P in isolated rings of pig carotid artery. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 20(12): 105-108, 1992.
- 112- Ersamer V, Amastasi A: Hypotensive Peptides Erdos EG, Back N, Sicuteri F eds., Springer Verlag, New York, 1966, s63-70.
- 113- Maggio JE, Sandberg BEB, Bradley CV et al: Substance P, Dublin 83, Skrakonek P and Powel D Eds, Bode Press. Dublin, 1983, s20-21.

- 114- Jordan CC, Ouhme P: Substance P: metabolism and biological actions. Taylor and Francis, London, 1980.
- 115- Hökfelt T : Peptidergic neurones. *Nature* 284: 515, 1980.
- 116- Maggi CA, Patacchini S, Rovero P et al: Competitive antagonists discriminate between NK₂ tachykinin receptor subtypes. *Br J Pharmacol* 100: 588-592, 1990.
- 117- Laufer R, Warms U, Freidman ZY et al: Neurokinin B is a preferred agonist for a neuronal substance P receptor and its action is antagonized by enkephalin. *Proc Natl Acad Sci* 82: 7444-7448, 1985.
- 118- Gates TS, Zimmerman CR, Mantych SR et al: Substance P and substance K receptor binding sites in the human gastrointestinal tract: Localization by autoradiography. *Peptides* 9:1207, 1989.
- 119- Buck SH, Burcher CW, Shults W et al: Novel pharmacology of substance P binding sites: A third type of tachykinin receptor. *Science* 226: 987, 1984.
- 120- Mizrahi J, Dion S, Dorleans-Juste P et al: Tachykinin receptors in smooth muscles: A study with agonist (substance P, Neurokinin A,B) and antagonists. *Eur J Pharmacol* 118:25, 1985.
- 121- Regoli D, Prapreau G, Dion S et al: Pharmacological receptors for substance P and neurokinins. *Life Science* 40:109-117, 1987.
- 122- Regoli D, Drapeau G, Dion S et al: Receptors for substance P and related neurokinins. *Pharmacology* 238: 1-15, 1989.

- 123- Regoli D, Drapeau G, Dion S et al: New selective agonists for neurokinin receptors: Pharmacological tools for receptor characterization. *Trends Pharmacol Sci* 9: 290-295, 1988.
- 124- Alafaci C, Jansen I, Mc Culloch J et al: Neurokinin A and neurokinin B in cerebral vessels: Distribution and vazomotor responses in comparison with substance P In *New Advance In Headache Research* (ed) Rose Clifford, London, Smith-Gordon, 1989, s105-111.
- 125- Regoli D, D'Orleans -Juste P, Escher E et al: Receptors for substance P. I. The Pharmacological Preparations. *European Journal of Pharmacology* 97: 161-170, 1984.
- 126- Couture RP, Gaudreau S, Regoli D: The common carotid artery: A sensitive bioassay for studying vazodilator effects of substance P and kinins. *Can J Physiol Pharmacol* 58: 1234, 1980.
- 127- D'Orleans-Juste P, Dion S, Dropeau G et al: Different receptors are involved in the endothelium relaxation and the smooth muscle contraction of the rabbit pulmoner artery in response to substance P and related neurokinins. *European J Pharmacol* 125:37-44, 1986.
- 128- Stewart-Lee A, Burnstock G: Actions of tachykinins on the rabbit mesenteric artery: Substance P and [Glp⁶, 1-Pro⁹] SP₆₋₁₁ are potent agonists for endothelial neurokinin-1 receptörs. *Br J Pharmacol* 97:1218-1224, 1989.
- 129- Edvinson L, Jansen I: Characterization of tachykinin receptörs in isolated basilar arteries of guinea pig. *Br J Pharmacol* 90: 553-559, 1987.

- 130- Regoli D, D'orleans-Juste P, Mizrahi J et al: Effects of kinins on isolated blood vessels. Role of endothelium. *Can J Physiol Pharmacol* 6: 1580, 1983.
- 131- Gulati N, Mathison R, Huggel H et al: Effects of neurokinins on the isolated pig coronary artery. *Eur J Pharmacol* 137: 149-154, 1987.
- 132- Satio R, Nonaka S, Konishi H et al: Pharmacological Properties of the tachykinin receptors subtype in the endothelial cell and vasodilation. *Annals New York Academy of Science* 457-459, 1990.
- 133- Zawadzki JV, Furchgott RF, Cherry P: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by substance P. *Fed Proc* 40: 689, 1981.
- 134- Onove H, Nakamura N, Toda N: Endothelium dependent and-independent responses to vasodilators of isolated dog cerebral arteries. *Stroke* 19: 1388-1394, 1988.
- 135- Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 53: 557-573 1983.
- 136- Peach MJ, Singer HA, Loeb AL: Mechanism of endothelium-dependent vascular smooth muscle relaxation. *Biochem Pharmacol* 34:1867-1874, 1985.
- 137- Goodman LS, Gilman A: The pharmacological basic of therapeutics. 8th ed. Mc Millan New York, 1992, s697-700.

- 138- Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 6. Baskı. Ankara. Feryal Matbaacılık, 1985, s1166-1168.
- 139- Fujiwara S, Kassell NF, Sasaki T et al: Selective hemaglobin inhibition of endothelium dependent vasodilation of rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 64: 445-452, 1986.
- 140- Selfgert V, Stolke D, Reale E et al: Ultrastructural changes of the basilar artery following experimental subarachnoid hemorrhage. A morphological study on the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 100: 164-171, 1989.
- 141- Mayberg MR, Okada T, Bark DH: The significance of morphological changes in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 72: 626-633, 1990.
- 142- Vanhoutte PM: Endothelium-dependent contractions in arteries and veins. *Blood Vessels* 24: 141-144, 1987.
- 143- Kim P, Sichini VB, Sundt TM et al: Reduced production of cGMP underlies the loss of endothelium dependent relaxations in the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Circ Res* 70: 248-256, 1992.
- 144- Echlin FA: Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 23:1-11, 1965.
- 145- Connolly RC: Cerebral ischaemia in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Am Rev Coll Surg Eng* 30:102-116, 1962.

- 146- Holts H, Ericson K: Bilateral angiographic vasoconstriction of the middle cerebral and internal carotid arteries after subarachnoid haemorrhage in patients with and without aneurysms. A retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 94: 32-37, 1988.
- 147- Bevan RD, Clesmentson A, Joyce E et al: Sympathetic denervations of resistance arteries increases contraction and descreases relaxation to flow. *Am J Physiol* 264: 490-494, 1993.
- 148- Bevan RD, Tsuru H: Fuctional and structural changes in the rabbit ear artery after sympathetic denervation. *Circ Res* 49: 478-485, 1981.
- 

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

YAZARIN

Soyadı : KAYA

Adı : Tijen

Merkezimizce Doldurulacaktır.

Kayıt No: 44891

TEZİN ADI

Türkçe : İzole tavşan karotid arter halkalarında çeşitli agonistlere bağlı gevşeme cevapları üzerine servikal ve periarteriyel sempatektominin etkisi.

Yabancı Dil : Effect of periarterial and cervical sympathectomy on relaxation responses to several agonist on the isolated rabbit carotid artery rings.

TEZİN TÜRÜ : Yüksek Lisans Doktora Doçentlik Tıpta Uzmanlık Sanatta Yeterlik

TEZİN KABUL EDİLDİĞİ

Üniversite : Cumhuriyet Üniversitesi.

Fakülte : Tıp Fakültesi.

Enstitü : Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Diğer Kuruluşlar :

Tarih : Kasım, 1994

TEZ YAYINLANMIŞSA

Yayınlayan : Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology.

Basım Yeri : Barcelona- SPAIN.

Basım Tarihi : Haziran, 1995

ISBN :

TEZ YÖNETİCİSİNİN

Soyadı, Adı : SARIÖĞLU Yusuf

Ünvanı : Prof.Dr.

TEZİN KONUSU (KONULARI) :

- 1- Sempatektominin karotid arter yanıtları üzerine etkisi.
- 2- İzole karotid arterde Adenozin, P maddesi, VIP yanıtları.
- 3- Sempatektomiyle EDRF aracılı gevşeme yanıtlarındaki değişiklikler.

TÜRKÇE ANAHTAR KELİMELER :

- 1- Sempatektomi.
- 2- İzole tavşan karotid arter.
- 3- Adenozin.
- 4- P maddesi.
- 5- VIP

Başka vereceğiniz anahtar kelimeler varsa lütfen yazınız.

İNGİLİZCE ANAHTAR KELİMELER : (Konunuzla ilgili yabancı indeks, abstrakt ve thesaurus'ları kullanınız.)

- 1- Sympathectomy.
- 2- Isolated rabbit carotid artery.
- 3- Adenosine.
- 4- Substance P.
- 5- VIP.

Başka vereceğiniz anahtar kelimeler varsa lütfen yazınız.

- 1- Tezinden fotokopi yapılmasına izin vermiyorum.
- 2- Tezinden dipnot gösterilmek şartıyla bir bölümünün fotokopisi alınabilir.
- 3- Kaynak gösterilmek şartıyla tezinin tamamının fotokopisi alınabilir.

Yazarın İmzası :

Tarih :