

T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

124400

DEĞİŞİK BEYİN BÖLGELERİNDE TROMBOKSAN A<sub>2</sub>'NİN  
HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
KARDİYOVASKÜLER REGÜLASYONDAKİ  
ROLÜNÜN İNCELENMESİ

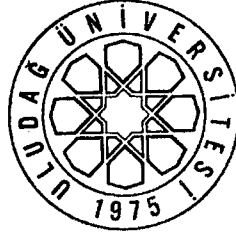
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

124400

Murat YALÇIN

(DOKTORA TEZİ)

Bursa- 2003



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DEĞİŞİK BEYİN BÖLGELERİNDE TROMBOKSAN A<sub>2</sub>'NİN  
HEMORAJİK ŞOK OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
KARDİYOVASKÜLER REGÜLASYONDAKİ ROLÜNÜN  
İNCELENMESİ

124400

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Murat YALÇIN

(DOKTORA TEZİ)

Danışman : Prof. Dr. Fahrünisa CENGİZ






İkinci Danışman : Prof. Dr. Vahide SAVCI

BURSA-2003


T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü' ne,

Bu tez, jürimiz tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Adı ve Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof. Dr. Fahrünisa CENGİZ	
Tez İkinci Danışmanı	Prof. Dr. Vahide SAVCI	
Üye	Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK	
Üye	Prof. Dr. Nesrin SULU	
Üye	Prof. Dr. Kemalettin YAMAN	

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun .....01.07.2003.....  
tarih, ....2003/15.. sayılı toplantısında alınan ....01..... numaralı kararı ile kabul  
edilmiştir.

  
Prof. Dr. Recep TINAR  
Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET.....	IV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	10
Hayvanlar.....	10
Cerrahi İşlemler.....	10
Kan Basıncının Kaydedilmesi ve Hemorajik Şok Yaratılması.....	11
Mikroenjeksiyon İşlemi.....	12
Hormon Ölçümleri.....	12
Deney Protokolü.....	13
İlaçlar.....	15
İstatistik.....	15
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR.....	47
TEŞEKKÜR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	53

## ÖZET

Çalışmada, hemorajik şok yaratılan sıçanlarda, merkezi yolla verilen TXA<sub>2</sub> (tromboksan A<sub>2</sub>) analogu olan U-46619'un kardiyovasküler etkileri araştırıldı. Bu etkiler hem serebral yan ventrikül enjeksiyonu sonrası alınan genel merkezi yanıtlar hem de kan basıncı düzenlenmesi ile ilgili olan beyin bölgelerine enjeksiyon sonrası alınan özel yanıtlar açısından incelendi. Ayrıca etkilere aracılık eden, merkezi ve periferik mekanizmalar araştırıldı. Son olarak, değişik beyin bölgelerindeki endojen tromboksan A<sub>2</sub> sentezinin hemorajiye bağlı olarak ortaya çıkan kan basıncı düşüklüğündeki rolü incelendi.

S.Y.V. ( serebral yan vetrikül ), N.T.S. ( nükleus traktus solitarius ), R.V.L.M. (rostral ventrolateral medulla ) ve P.V.N.'a ( hipotalamik paraventriküler nükleus ) enjekte edilen 0.1, 1 ve 2 µg dozunda U 46619 hemorajik şok yaratılan sıçanlarda kan basıncında ani, doz ve zamana bağlı bir artış yarattı. Belirtilen bölgelere 1µg ve 2µg U 46619 enjeksiyonu sonrası, hemorajik hipotansiyonun tamamen düzeldiği gözlemlendi. 1 µg ve 2 µg U-46619 sonrası gözlenen kan basıncı artışları sırasıyla, 94 ± 2 mm Hg ve 114 ± 4 mm Hg şeklindeydi. Altmış dakikanın sonunda U-46619 enjekte edilen sıçanların kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( p<0.05) bulundu.

Bir TXA<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan SQ 29548 ( 8 µg: S.Y.V. için; 4 µg: N.T.S., R.V.L.M., P.V.N. için ) ile ön tedavi, belirtilen bölgelere enjekte edilen U-46619 ( 1 µg ) sonrası gözlenen kan basıncı artışlarını tamamen bloke etti.

Hemoraji, sıçanlarda plazma adrenalin, noradrenalin, vazopressin düzeylerinde ve renin aktivitesinde anlamlı artışlar ( p<0.05 ) yarattı. Hemoraji sonrası belirtilen beyin bölgelerine enjekte edilen U 46619 ( 1 µg ) bu hormonların plazma düzeylerinde ilave olarak anlamlı ( p<0.05 ) artışlara neden oldu. Sıçanlara, α1-adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin ( 0.5 mg/kg; i.v. ), vazopressinin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti olan [β-mercaptopan-β, β-cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vasopressin ( 10 µg/kg; i.v. ) veya anjiotensin II reseptör antagonisti olan saralasin ( 250 µg / kg; i.v. ) verilmesi, U 46619 ( 1 µg; S.Y.V., N.T.S., R.V.L.M., P.V.N. ) mikro enjeksiyonu sonrası alınan kan basıncını artırıcı yanıtta, kısmi engelleme oluşturdu.

Serebral yan ventrikül enjeksiyonu yapılan sıçanlarda, furegrelate ön tedavisinin hemorajiye bağlı kan basıncı dūşüklüđünde azalma yarattığı gözlemlendi. Diđer beyin bölgelerinde de furegrelate ön tedavisi yapılan hayvanlarda kan basıncı, kontrol hayvanlarından farklı olarak 2-5 dakika içerisinde hemoraji öncesi değerlere geri döndü.

Bulgular, merkezi yolla verilen TXA<sub>2</sub> analogu olan U 46619'un hemorajik hipotansiyonu düzeltebildiğini göstermektedir. Pressör yanıtlar, merkezi TXA<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Plazmada gözlenen adrenalin, noradrenalin, vazopressin düzeyleri ve renin aktivitesindeki artışlar, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisine aracılık etmektedir. Ayrıca verilerimiz hemoraji sırasında beyinde sentezlenen TXA<sub>2</sub>'nin hemorajik hipotansiyonda rolü olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler :** Tromboksan A<sub>2</sub>, kardiyovasküler düzenlenme, hemoraji, şok, katekolamin, vazopressin, renin aktivitesi.

## SUMMARY

### **The role of thromboxane A<sub>2</sub> in cardiovascular regulation in rats made hemorrhagic shock: investigation of different brain areas**

In the present study, the cardiovascular effects of centrally injected U 46619, a TXA<sub>2</sub> ( thromboxane A<sub>2</sub> ) analog, were investigated in hemorrhaged rats. These effects were examined in terms of both general central responses observed after lateral cerebral ventricle injection and in terms of specific responses observed after injection into the brain areas related to blood pressure regulation. Besides, central and peripheral mechanisms mediating the effects were investigated. Finally, the role of endogen TXA<sub>2</sub> synthesis which is in different brain areas in the decrease of blood pressure occurring in relation to hemorrhage was examined.

U 46619 injected into L.C.V. ( lateral cerebral ventricle ), N.T.S. ( nucleus tractus solitarius ), R.V.L.M. ( rostral ventrolateral medulla ) and P.V.N. ( paraventricular nucleus of hypothalamus ) caused a prompt, dose- and time –dependent increase in blood pressure of hemorrhaged rats. After 1 µg and 2 µg U 46619 injections into stated brain areas, a complete reversal of hemorrhagic hypotension was monitored. Observed blood pressure increases after 1 µg and 2 µg U 46619 were 94±2 mmHg and 114±4 mmHg respectively. After end of 60 min, the blood pressures of U 46619 injected rats were found significantly higher than those of control group.

Pretreatment of rats with SQ 29548 ( 8 µg; L.C.V., 4 µg; R.V.L.M., N.T.S. and P.V.N. ), a TXA<sub>2</sub> receptor antagonist, was blocked the pressure responses to U 46619 ( 1 µg ) injected into corresponding brain areas.

Hemorrhage caused significant increase in plasma adrenalin, noradrenaline and vasopressin levels and plasma renin activity. The injection of U 46619 ( 1 µg ) into the brain areas, mentioned before, caused in plasma levels and activity of these hormones after hemorrhage. Pretreatment of rats with α<sub>1</sub> adrenoceptor antagonist, prazosin ( 0.5 mg/kg; i.v. ), vasopressin V<sub>1</sub> receptor antagonist, [β-mercaptan-β, β-cyclopentamethylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vasopressin ( 10 µg/kg; i.v. ), or angiotensin II receptor antagonist, saralasin ( 250 µg/kg; i.v. ) partially blocked the pressure effects of U 46619 ( 1 µg ) injected into L.C.V., R.V.L.M., N.T.S. and P.V.N.

In order to examine the role of endogen TXA<sub>2</sub> in hemorrhagic hypotension, blood pressure decreases related to hemorrhage were observed in rats pretreatment by furegrelate

( 250 µg; L.C.V., R.V.L.M., N.T.S. and P.V.N. ), a TXA<sub>2</sub> synthesis blocker. Furegrelate pretreatment, itself, did not cause a significant difference in baseline blood pressure. In L.C.V. injected rats, it was observed that furegrelate pretreatment caused reduction in blood pressure decrease related to hemorrhage. In other brain areas also, blood pressure of animals pretreatment by furegrelate went back its pre-hemorrhage values within 2-5 mins compared with control animals.

The findings have showed that centrally injected U 46619, thromboxane A<sub>2</sub> analog, can regulated hemorrhagic hypotension. Pressure response has been realized through the activation of central TXA<sub>2</sub> receptors. The increase in plasma adrenaline, noradrenaline and vasopressin levels and plasma renin activity mediate the pressure effect of U 46619. Moreover, obtained data have made as think that TXA<sub>2</sub> synthesized in brain during hemorrhage may have a role in hemorrhagic hypotension.

**Key word:** Thromboxane A<sub>2</sub>, cardiovascular regulation, hemorrhage, shock, catecholamine, vasopressin, renin activity



## GİRİŞ

Biyolojik olarak aktif bir araşidonik asit metaboliti olan TXA<sub>2</sub>'nin çeşitli doku ve hücrelerde çok sayıda etkisi tanımlanmıştır (1). En önemli iki etkisi olan trombosit agregasyonunu uyarıcı ve damar düz kaslarını kasıcı etkileri aracılığı ile kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (2,3).

Yakın zamanda merkezi sinir sisteminde ve özellikle de kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli rolleri olan, nükleus traktus solitarius ve ventrolateral medulladaki hem nöronlarda hem de aksonlarda TXA<sub>2</sub> sentezinin olduğu, immunohistokimyasal olarak belirlenmiştir (4). Ayrıca, beyin sapında ve astrositlerde TXA<sub>2</sub> reseptör mRNA'nın varlığı da gösterilmiştir (5). Merkezi TXA<sub>2</sub>'nin, adrenokortikotropik hormonun salgılanmasını ve bazal kan basıncını artırdığı (6), kortikotropin releasing faktörün salınımına aracılık ettiği (7) ve hipokampüsten noradrenalinin salınımını engellediği (8) bildirilmiştir. Bununla birlikte, TXA<sub>2</sub>'nin merkezi vazopressin ve kortikotropin releasing faktör ile uyarılan adrenal medulladan, noradrenalin salınımına aracılık ettiği gösterilmiştir (9). Bu etkiler TXA<sub>2</sub>'nin merkezi sinir sisteminde bir nöromodilatör veya nöromediatör olarak davrandığını düşündürmektedir. TXA<sub>2</sub> analoglarının merkezi TXA<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile kan basıncını yükselttiği ve plazma vazopressin ve katekolamin düzeylerini yine kendi reseptörleri aracılığı ile artırdığı belirlenmiştir (9,10-12). Tromboksan A<sub>2</sub>'nin kardiyovasküler etkileri sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenebilmektedir. Hipertansif ve yüksek tuz diyeti ile beslenen sıçanlarda, TXA<sub>2</sub>'nin kan basıncını arttırıcı etkisinin, normotansif ve düşük tuz diyeti ile beslenen sıçanlardan daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (9,13). Hipotansif koşullardaki etkisi ise çalışılmamıştır. Sadece hemorajide, merkezi TXA<sub>2</sub> sentez ve salınımının arttığı gösterilmiştir (14,15).

Hemorajide, kardiyovasküler sistem ve hormon cevabı üzerine prostaglandinlerin rolleri hakkında çelişkili bildirimler vardır. Bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazin hemorajide, pentobarbital sodyum anestezisi altındaki sıçanlarda, plazma vazopressin düzeyini artırdığı ve kan basıncında daha fazla düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (16). Diğer taraftan hemoraji ya da vena kava oklüzyonu yapılarak oluşturulan hipotansiyonda, indometazin ön tedavisinin, hormonal yanıtları azalttığı fakat hemoraji ve vena kava oklüzyonuna bağlı kan basıncı düşüşüne hiçbir etkisi olmadığı

belirlenmiştir (17,18). Günümüze kadar seçici olarak merkezi endojen TXA<sub>2</sub>'nin hemorajik hipotansiyondaki aracılığı henüz bilinmemektedir.

Merkezi uygulanan TXA<sub>2</sub>'nin, kan basıncını artırıcı etki gösterdiği, sempatoadrenal sistem ve vazopressin salıverilmesini arttırdığı göz önünde bulundurulursa, hipotansif koşullarda da kan basıncını etkilemesi olasıdır. Araştırmamızda, hemoraji yapılarak hipotansiyon oluşturulmuş sıçanlarda, S.Y.V. ve kardiyovasküler sistemin temel düzenleyici merkezleri olan N.T.S., R.V.L.M. ve P.V.N.'a enjekte edilen TXA<sub>2</sub> analogu, U 46619'un, kardiyovasküler etkilerini ve bu etkilerin merkezi ve periferik aracı mekanizmalarını araştırmak ve ayrıca merkezi TXA<sub>2</sub>'nin hemoraji ile oluşturulan hipotansiyondaki rolünü incelemek amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

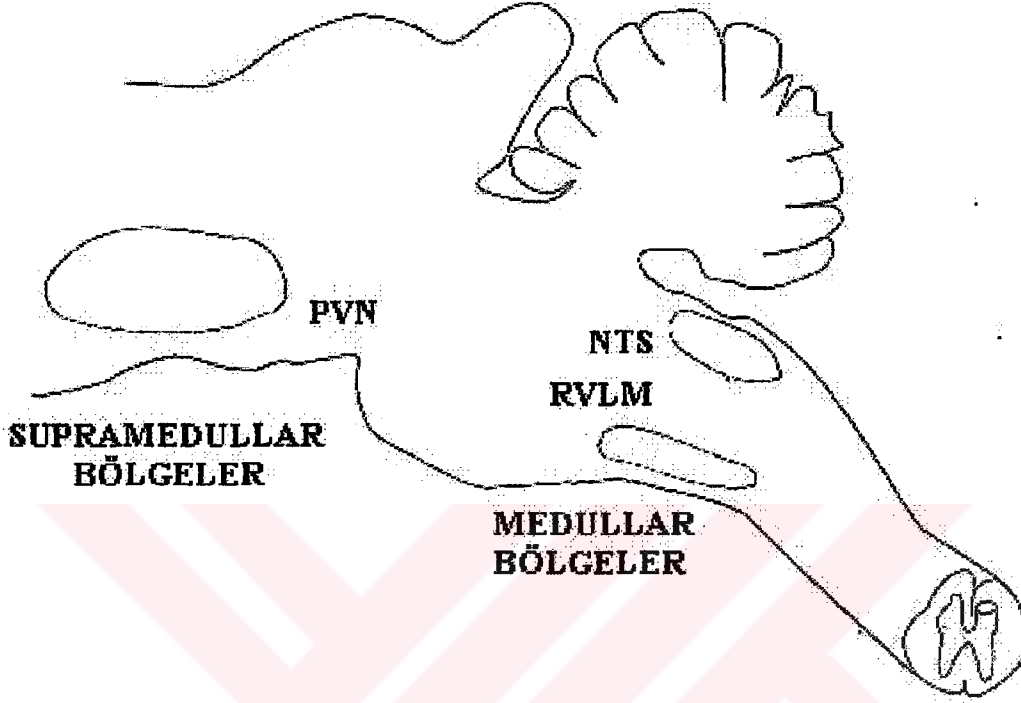
Kardiyovasküler sistemin temel görevi, canlı organizmadaki tüm dokuların kan ile perfüze edilmesini sağlamaktır. Böylelikle, hücrelere gereksinim duydukları besin maddeleri ve O<sub>2</sub> ( oksijen )sağlanırken, işlevleri sonucu oluşan artık maddeler ve CO<sub>2</sub> ( karbondioksit ) atım organlarına taşınır (19).

Dokulardaki kan akımı, daima dokuların ihtiyaçlarına ve çevresel faktörlere bağımlı olarak hassas bir biçimde kontrol edilir. Dokulardaki kan akımının sağlanabilmesi için, kanın vasküler sistem içerisinde belirli bir basınçla dolaşması gerekmektedir. Vücutta, kan basıncını; kalbin ritmik atışı, çevresel direnç, arterlerin elastik oluşu ve kardiyovasküler sistem içerisindeki kanın varlığı oluşturur (20).

Kardiyovasküler sistemin merkezi ve periferik kontrolünde farklı sistemler bir uyum içinde çalışırlar. Periferde arkus aorta ve sinüs karotikusda yerleşik baro- ve kemoreseptörlerden çıkan afferent liflerin ilk sinaps yaptıkları beyin bölgesi nükleus traktus solitarius'dur (19-23). Nükleus traktus solitarius, meduller ve supramedullar merkezleri innerve eder ( Şekil 1 ). Kardiyovasküler kontrole karışan bu medullar bölgeler, kaudal ventrolateral medulla, rostral ventrolateral medulla, vagusun dorsamedial motor nükleusları, nükleus ambiguus ve medulla spinalis'in intermediolateral kolon nöronlarıdır. Supramedullar bölgelerin başında ise, hipotalamus ve lokus seruleus gelir. Merkezi sinir sistemindeki bu medullar ve supramedullar bölgeler, ayrı ayrı ve birbiriyle bağlantılı olarak kan basıncının düzenlenmesinde çeşitli fonksiyonlara sahiptir ( Şekil 2 ). Medullar merkezler daha çok rudimenter homeostatik kontrolü sağlarken, supramedullar merkezler ise daha entegre olmuş davranışsal olarak anlamlı yanıtların oluşturulmasını sağlarlar (21,24,25).

Medulla oblongatanın dorsomedialinde bulunan N.T.S., renal, hepatik, solunum ve kardiyovasküler kontrolleri de içeren çeşitli iç organ duyularını alan, reseptörlerden gelen uyarımların değerlendirilmesini sağlayan önemli bir beyin bölgesi olarak kabul edilir. Kardiyovasküler kontrol açısından ise N.T.S., baroreseptör afferentlerinin ilk sinaps yaptığı beyin alanıdır. Nükleus traktus solitarius, hem nöropeptit hem de biyojenik amin açısından en zengin beyin sapı alanlarından birisidir. Nükleus traktus solitarius'da, hem sinir uç bölgelerinde hem de sinir gövdelerinde olmak üzere 30'un üzerinde nörotransmitter veya nöromodulatör madde oldukça yüksek bir yoğunlukta bulunmaktadır (22). Nükleus traktus solitarius aldığı uyarımlara bağlı olarak parasempatik motor merkezleri, vagusun dorsamedial motor nükleuslarını ve nükleus ambiguusu innerve eder. Ayrıca karşılıklı

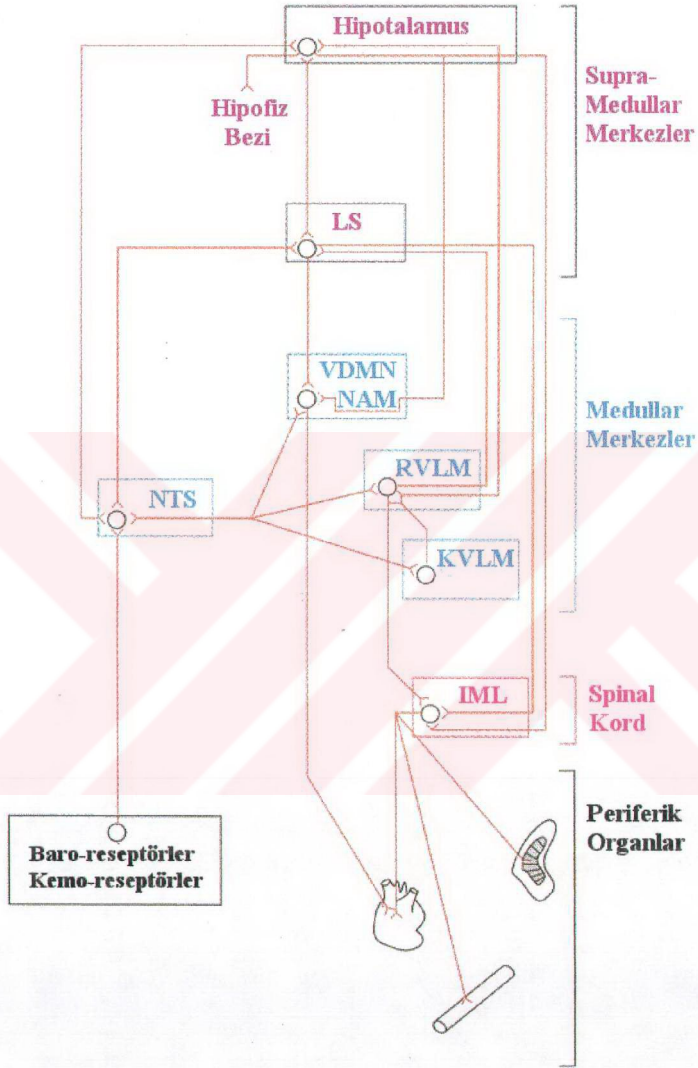
olarak kaudal ventrolateral medulla ve rostral ventrolateral medulla da, N.T.S. ve birbirleri ile bağlantılıdır. Kaudal ventrolateral medulla, N.T.S.'dan doğrudan baroreseptör uyarımları alır ve rostral ventrolateral medulla üzerine inhibe edici uyarımlar gönderir (21).



**Şekil 1: Merkezi Sinir Sistemindeki Kan Basıncının Düzenlenmesinde Rol Alan Supramedullar ve Medullar Bölgeler (23).**

NTS: Nukleus traktus solitarius, RVLM: Rostral ventrolateral medulla, PVN: Paraventriküler nükleus

Rostral ventrolateral medulla, arteriyel kan basıncının tonik ve refleks kontrolünde önemli görevlere sahip olan diğer bir beyin alanıdır (26-32). Rostral ventrolateral medulla'da meydana getirilen çift taraflı lezyon (26) ya da R.V.L.M.'ya glisin veya tetradotoksin uygulanması (27,33,34) kan basıncını düşürürken, uyarıcı amino asitlerin bu bölgeye mikroenjeksiyonunun kan basıncını yükseltmektedir (34-37). Rostral ventrolateral medulla, bir grup sempatik sinirleri uyarıcı nöronlar içerir. Özellikle bu nöronların baroreseptörlerin yönlendirdiği merkezi yolların birleşim alanı olduğuna dair önemli deliller vardır (29,35). Arteriyel kan basıncında bir azalma meydana geldiği zaman, R.V.L.M. nöronlarında, nöronal aktivitenin bir göstergesi olan protein yapısındaki c-fos üretiminin arttığı belirlenmiştir (38-40). Bunun nedeni ise, büyük bir olasılıkla arteriyel baroreseptörlerden gelen uyarımlara bağlanmıştır, çünkü karotid sinus ve aortik baroreseptörlerin tahrip edilmesi ile R.V.L.M. nöronlarındaki kan basıncına bağlı olarak oluşan c-fos üretimi büyük bir ölçüde engellenebilmiştir (38-44).



**Şekil 2 : Kardiyovasküler Homeostasisdeki Ana Merkezi Yollar (21).**

LS: Lokus seruleus, VDMN: Vagusus dorsomedial motor nükleusları, NAM: Nükleus ambiguus, RVLM: Rostral ventrolateral medulla, NTS: Nükleus traktus solitarius, KVLM: Kaudal ventrolateral medulla, IML: Medulla spinalisin intermediolateral kolon nöronları

Paraventricüler nükleus, magnoselluler nöronlar ve parvoselluler nöronları içeren, kardiyovasküler kontrol ile ilgili diğer bir bölgedir (45,46). Magnoselluler nöronlar, posterior hipofize sinir lifleri gönderir ve bu nöronlar vazopressin ile oksitosinin üretilmesi ve salınmasından sorumludur. Parvoselluler nöronlar ise merkezi sinir sistemi içinde önemli otonomik alanlar da içermek üzere çeşitli beyin bölgelerine sinir lifleri gönderirler.

Kardiyovasküler sistem kontrolünde önemi bilinen birkaç alan da yine P.V.N.'nin parvoselluler nöronları tarafından innerve edilir. Parvoselluler nöronlar tarafından innerve edilen bu alanlardan biri, sempatik preganglionik motor nöronları içeren torakolumbal spinal kordun intermediolateral nöron kolonudur (21,46,47). Hipotalamusun paraventricüler nükleusu nöroendokrin düzenlemede önemli görevlere sahiptir, özellikle kan basıncının düzenlenmesinde rol alan vazopressin salınımını düzenlediği (12) ve merkezi sempato-adrenal sistemin kontrol merkezlerinden olduğu da belirtilmiştir (48).

İki ayrı tracer ile ayrı ayrı spinal kord ve R.V.L.M. işaretlenmiş ve P.V.N.'deki nöronların % 90' ının, her iki tracer ile işaretlendiği görülmüştür. Bu durum P.V.N.'un aynı nöronunun hem R.V.L.M.'ye hem de spinal kordun intermediolateral nöron kolonuna sinir telleri gönderdiğini göstermektedir (46).

Hipovolemi durumunda, P.V.N. nöronlarının aktivitelerine bağlı olarak, sinirsel aktivitenin bir belirteci olan protein yapısındaki c-fos üretiminin bu nöronlarda normale oranla üç kat arttığı immunohistokimyasal olarak belirlenmiştir (49).

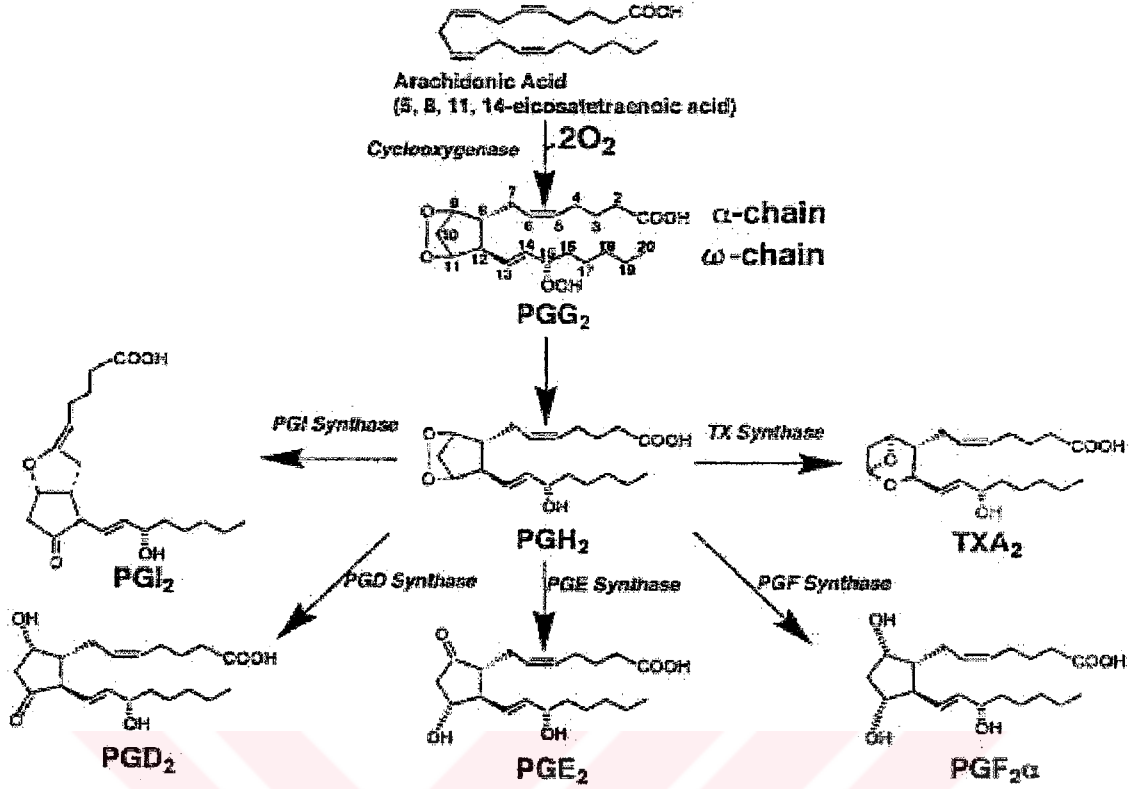
Hemoraji sonrasında plazma vazopressinin düzeyinde anlamlı artışlar olur (50). Ayrıca hemoraji sonrası meduller ve suprameduller merkezlerdeki aktivasyona paralel olarak sempatoadrenal aksiste de aktivasyon olduğu ve bunun sonucunda periferde katekolamin artışları gözlemlendiği de bilinmektedir (51). Bu artışlar, periferdeki kardiyovasküler regülasyonun temel düzenleyicileri olarak rol oynamaktadır (19,20,27,49-51).

Hemorajik bir şok meydana geldiği zaman canlı organizmada, periferde dört ayrı sistem aktive olur; kan doku, kardiyovasküler sistem, renal sistem ve nöroendokrin sistem. Bu sistemler birbirleri ile bir uyum içerisinde hemorajik hipotansiyonun oluşturacağı hasarı en alt düzeye indirmeye çalışırlar. Öncelikle kan kaybının önlenip şokun daha ciddi boyutlara ulaşmasını engellemek için, TXA<sub>2</sub>'nin de hem damarlar hem de trombositler üzerinde aktif olarak görev aldığı pıhtılaşma mekanizması devreye girer. Kardiyovasküler sistem, hipovolemik şoka ilk olarak kalp atım oranını, miyokardial kasılımı ve periferik kan damarlarının direncini artırarak cevap verir. Bu cevabın meydana gelmesinde ana yol, aortik ark, karotit, sağ atrium ve pulmoner arterlerdeki baroreseptörlerden alınan uyarımlara bağlı olarak sempatoadrenarjik aktivasyon sonucu katekolamin salınımının



artışı ve vagal tonustaki azalmadan kaynaklanır. Hemorajik şok durumunda böbreklerde, jukstaglomerüler aygıttan renin salınımı artar. Renin, anjiotensinojeni, anjiotensin I'e ve anjiotensin I de, karaciğer veya akciğerler tarafından anjiotensin II'ye dönüştürülür. Anjiotensin II hem arteriol düz kaslarında vazokonstrüksiyon yaratır hem de adrenal korteksten aldosteron salgılatır. Aldosteron aktif olarak sodyum ve su geri emiliminden sorumludur. Nöroendokrin sistem hemorajik şoka, dolaşımdaki plazma vazopressin ve katekolamin düzeyini artırarak cevap verir. Vazopressin, baroreseptörlerce belirlenen kan basıncındaki bir düşüş veya osmoreseptörlerce belirlenen sodyum seviyesindeki azalma sonucu, arka hipofiz bezinden salınır. Hemorajik şoka cevap olarak salınan bu ilave vazopressin, hem damar düz kas hücrelerinin kontraksiyonuna neden olarak damar direncini artırır hem de böbreklerde su ve tuz geri emilimini sağlayarak hacmi artırır (52).

Tromboksanlar ve prostaglandinlerden oluşan prostanoidler, 20 karbonlu doymamış yağ asitlerinden köken alan siklooksijenaz ürünleridir. Prostanoidler, bir siklopentan halkası ve bu halkaya bağlı  $\alpha$  ve  $\omega$  adlı iki yan zincire sahiptir. Prostanoidler, siklopentan halkasındaki değişikliklere göre sınıflandırılır. Diğer bir siklooksijenaz ürünü olan  $TXA_2$ , siklopentan halkası yerine okzan halkasına sahiptir. Prostanoidlerin I. serisindeki 13 trans çift bağı, II. seridekiler 5 cis 13 trans çift bağı ve III. seridekiler 5 cis, 13 trans ve 17 cis çift bağları içerirler. Birinci serideki prostanoidler,  $\gamma$  homolinolenik asitten ( 8,11,14-eikosatrienoic asit ), II. serideki prostanoidler araşidonik asitten ( 5,8,11,14-eikosatetraenoic asit ) ve III. serideki prostanoidler ise 5,8,11,14,17-eikosapentaenoik asitten sentezlenirler. Çoğu memelide, araşidonik asit, yukarıdaki üç öncül yağ asiti içerisinde en bol bulunanı olduğu için en fazla sentezlenen II. serideki tromboksan ve diğer prostaglandinlerdir. Bu öncül yağ asitleri fosfolipaz  $A_2$ 'nin etkisi ile fizyolojik ve patolojik duruma cevap olarak, membran fosfolipidlerinden salgılanırlar ve ardı ardına gelen siklooksijenaz etkisi ile çeşitli prostanoidlere dönüşürler ( Şekil 3 ). Böylelikle şekillenen prostanoidler, sentezlendikten sonra hızlı bir şekilde hücre dışına salınırlar ve doku ve hücrelerde bulunan farklı prostanoid reseptörlerine bağlanarak çeşitli etkilerini ortaya koyarlar (53). Tromboksan  $A_2$  kimyasal olarak stabil değildir ve yarı ömrü çok kısa olduğu için oluşumundan sonra kısa bir süre içinde etkisini ortaya koyar ve hızlı bir şekilde enzimatik olmayan yolla  $TXB_2$ 'ye ( tromboksan  $B_2$  ) hidrolize olur (54).



**Şekil 3 : Arakidonik Asitten Tromboksan A<sub>2</sub> ve Diğer Prostaglandinlerin Sentezi (53).**

Tromboksan A<sub>2</sub>, çeşitli doku ve hücrelerde farklı etkiler oluşturur. En belirgin etkisi damar ve bronş düz kaslarının kasılması ve trombositlerin agregasyonuna neden olmasıdır. Bu iki temel etkisi ile TXA<sub>2</sub> vasküler homeostasisine katkıda bulunur. Tromboksan A<sub>2</sub> damar, bronş ve trombositlerdeki bu klasik etkisini, sentezlendikten hemen sonra TXA<sub>2</sub> reseptörü olan TP reseptörlerine bağlanarak ortaya koymaktadır. TP reseptörleri çok sayıda hücre ve dokuda bulunur. TP reseptörlerinin mRNA varlığı sadece, akciğer, böbrek, kalp, trombosit, damar düz kasları gibi dolaşım ile ilgili organlarda değil aynı zamanda timus, dalak ve monosit gibi immün sistemle de alakalı doku ve hücrelerde de ortaya konmuştur. Ayrıca beyin, uterus ve plasentada da varlığı bildirilmiştir (19,20,49,53,54). Merkezi sinir sisteminde astrositlerde ve özellikle aorta ve sinüs karotikusda yerleşik baro- ve kemoreseptörlerden çıkan afferent liflerin ilk sinaps yaptıkları beyin sapındaki nükleus solitarius ve ventrolateral medullada hem nöronlarda hem de aksonlarda TXA<sub>2</sub> sentez (8) ve TXA<sub>2</sub> reseptör mRNA'nın varlığı gösterilmiştir (9). Tromboksan A<sub>2</sub>'nin beden ısısı, (55,56) kardiovasküler fonksiyonlar (9,57) hormon sekresyonu (17,58) ve davranış aktivitelerini de içeren (59) çeşitli merkezi



sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol aldığına dair deliller giderek artmaktadır. Beyinde özellikle de kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolleri olan nöron topluluklarında TXA<sub>2</sub> sentezinin olması ve buralarda TXA<sub>2</sub> reseptörlerinin varlığı, TXA<sub>2</sub>'nin merkezi kan basıncı düzenlenmesinde rol aldığını düşündürmektedir. Bu noktalar göz önüne alınarak, çalışma hemorajik şok durumunda, merkezi yolla uygulanan TXA<sub>2</sub>'nin kardiyovasküler etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.



## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hayvanlar

Çalışmada, 250-350 g ağırlığında, Sprague Dawley ırkı 295 sıçan kullanıldı. Sıçanlar, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Yetiştirme ve Araştırma Merkezinden sağlandı. Sıçanlar, dört hayvan bir arada olacak şekilde su ve yem alımları serbest bırakılarak bakıldılar. Hayvanların bulunduğu odanın ısı 20-24 °C olacak şekilde sabit tutuldu. Oda, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ( 08.00-20.00 saatleri arası aydınlık ) olacak şekilde aydınlatıldı.

Çalışmadaki tüm cerrahi ve deneysel işlemler, Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakımı ve Kullanımı Komitesi tarafından onaylandı.

### Cerrahi İşlemler

Kloralhidrat anestezisindeki hayvanın başı stereotaksik alete yerleştirilerek kafatası meydana çıkarıldı. Koordinatlara uygun olarak belirlenen yerden kafatası 1mm'lik matkap ucu ile delindi. Kafatasına açılan bu delikten 22 G'lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış kılavuz kanüller, kafatasının 4-7.2 mm altına gelecek şekilde itildi ve dışta kalan kısım dişci akriliği ile kafatasına sabitlendi (50,51). Hayvan, bir günlük dinlenmeye alındı ve böylelikle kloralhidrat anestezisinin etkisinin ortadan kalkması da sağlanmış oldu. Seçilen beyin bölgeleri için koordinatlar, Paxinos ve Watson'un (60) sıçan stereotaksik koordinatlarını gösteren atlasından alındı. Buna göre kullanılan bölgeler ve koordinatları aşağıdaki şekildedir.

- Serebral Yan Ventrikül; Bregma "0" noktası olarak kabul edilerek, 0.8 mm geriye, 1.5 mm sağa temas eden nokta, 1mm'lik matkap ucu ile delindi ve kılavuz kanül bu deliğe yerleştirilerek sabitlendi. Enjeksiyon esnasında, S.Y.V. için, 28 G'lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanan, kafatasından itibaren 4.2 mm'lik derinliğe ulaşacak mikroenjeksiyon kanülü, bu kılavuz kanülden sokularak S.Y.V.'e verilmek istenilen madde, 10 µl hacminde enjekte edildi.

- Rostral Ventrolateral Medulla; Bregma "0" noktası olarak kabul edilerek, 11.96 mm geriye, 2.25 mm sağa temas eden nokta, 1 mm'lik matkap ucu ile delindi ve kılavuz kanül bu deliğe yerleştirilerek sabitlendi. Enjeksiyon esnasında, R.V.L.M. için, 28 G'lık

paslanmaz çelik iğneden hazırlanan, kafatasından itibaren 10 mm'lik derinliğe ulaşacak mikroenjeksiyon kanülü, bu kılavuz kanülden sokularak R.V.L.M.'a verilmek istenilen madde, 1-5 µl hacminde enjekte edildi.

- Nükleus Traktus Solitarius; Bregma "0" noktası olarak kabul edilerek, 12.30 mm geriye, 1.4 mm sağa temas eden nokta, 1mm'lik matkap ucu ile delindi ve kılavuz kanül bu deliğe yerleştirilerek sabitlendi. Enjeksiyon esnasında, N.T.S. için, 28 G'lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanan, kafatasından itibaren 7.8 mm'lik derinliğe ulaşacak mikroenjeksiyon kanülü, bu kılavuz kanülden sokularak N.T.S.'a verilmek istenilen madde, 1-5 µl hacminde enjekte edildi.

- Hipotalamusun Paraventriküler Nükleusu; Bregma "0" noktası olarak kabul edilerek, 2.0 mm geriye, 0.4 mm sağa temas eden nokta, 1 mm'lik matkap ucu ile delindi ve kılavuz kanül bu deliğe yerleştirilerek sabitlendi. Enjeksiyon esnasında, P.V.N. için, 28 G'lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanan, kafatasından itibaren 8 mm'lik derinliğe ulaşacak mikroenjeksiyon kanülü, bu kılavuz kanülden sokularak P.V.N.'a verilmek istenilen madde 1-5 µl hacminde enjekte edildi.

Beyindeki özel bölgeler için kılavuz kanüller takıldıktan bir gün sonra, hafif eter anestezisi altında sıçanların sol karotis arterlerine ve vena jugularis'lerine heparinli izotonik tuzlu su (100 IU/ml) ile doldurulmuş kateter ( PE 50 ) yerleştirildi. Kateter deri altından geçirilerek boyun arkasından çıkarıldı ve kullanılıncaya kadar sabitlendi. Kateterizasyon işlemi bittikten sonra, sıçanlar bireysel olarak plastik kutulara yerleştirildi ve yaklaşık 4-5 saat anesteziden çıkmaları beklendi. Bu dönemde sıçanlar rahatsız edilmedi ve herhangi bir ağrı bulgusu da saptanmadı (50,51).

### **Kan Basıncının Kaydedilmesi ve Hemorajik Şok Yaratılması**

Yukarıda belirtilen yaklaşık 4 saatlik bekleme periyodunun ardından, arteriyel kateter, DA 100 B ( Commat Ltd. Ankara, Türkiye ) genel amaçlı transducer amplifier'ı ile bağlantılı volimetrik basınç transduser'ına ( BPT 300 ) bağlandı ve kan basıncı ile kalp atım sayısı, MP 100 sistem, AcqKnowledge software ( BIOPAC Systems Inc., CA, USA ) kullanılarak kayıt edildi. Hayvanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı alındıktan sonra arteriyel kateter transduserdan ayrıldı ve 100 g vücut ağırlığı başına 2-2.1 ml kan olacak şekilde, 7-10 dakikada kanatıldılar. Bu miktar kanatma ile sıçanların başlangıçtaki kan hacminin % 40 kadarı kaybedilmiş olmaktadır (61). Kanatmanın bitiminde arteriyel

kateter 0.2 ml heparinli izotonik tuzlu su ( 100 IU/ml ) ile yıkandı ve tekrar basınç transducer'ına bağlandı. Kalp atım sayısı ve kan basıncı değerleri, hemoraji sonrası stabil bir değere ulaşması için 10 dakika süre ile beklendi. Bu stabilizasyon periyodu ardından, sıçanlara gereken enjeksiyonlar yapıldı. Kan basıncı, ortalama arter basıncı ( mm Hg ) olarak kalp atım sayısı da, dakika vurum sayısı ( atım/dakika ) olarak belirlendi (50,51).

### **Mikroenjeksiyon İşlemi**

Mikroenjeksiyon için, hipotalamusun paravetriküler nükleusu, rostral ventrolateral medulla, nükleus traktus solitarius ve serebral yan ventrikül için özel olarak 25 G'lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanan enjeksiyon kanülü, kılavuz kanül içine yerleştirildi. Enjeksiyon kanülü polietilen kateter ( PE 20 ) ile bağlantılı idi. Bu katetere tuzlu su veya verilmek istenen ilaç doldurularak hipotalamusun paravetriküler nükleusu, rostral ventrolateral medulla ve nükleus traktus solitarius için 10 µl'lik hamilton mikroenjektör ile 1-5 µl hacminde, serebral yan ventrikül'e ise 50 µl'lik hamilton mikroenjektör ile 10 µl hacminde istenen madde verildi. Arzu edilen maddenin istenen bölgeye gidip gitmediğini görüntülemek amacıyla enjeksiyon kanülüne bağlı kateter verilmek istenen madde ile doldurulurken kateter içinde ufak bir hava kabarcığı bırakıldı ve enjeksiyon esnasında bu hava kabarcığının hareketi takip edilerek istenilen hacimdeki sıvının verilip verilmediği kontrol edildi (50,51).

### **Hormon Ölçümleri**

Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda, tromboksan A<sub>2</sub> analogu olan U 46619 ( 1µg ) verilmesinden sonra etkinin en yüksek gözleendiği 10. dakikada arteryel kateterden yaklaşık 3.5 ml kan, soğuk, glutasyon ve EDTA içeren tüplere alındı. Kanlar, +4 °C'de, 4000 devirde, 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı.

Katekolamin ölçümü, ticari olarak bulunabilen, LDN firması tarafından üretilen ( LDN GmbH & Co. KG, Nordhorn, Germany ) ve DSL firması tarafından dağıtılan ( DSL Deutschland GmbH, Sinsheim, Germany ) kit kullanılarak radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Ölçüm prosedürüne göre, ilk olarak adrenalin ve noradrenalin, cis-diol spesifik affiniteli jel kullanılarak ekstrakte edildi ve N-asiladrenalin veya N-asilnoradrenaline dönüştürüldü ve daha sonra bu enzimatik olarak N-asilmetanefrin veya N-

asilnormetanefrine dönüştürüldü. Ölçüm radioimmunoassayin temel prensipleri ile devam etti. (50,51)

Plazma vazopressin düzeyi, ticari olarak bulunabilen kit ( Vasopressin RIA; Buhlmann Laboratories AG, Basel, Switzerland ) kullanılarak radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Kitin ölçüm prosedürüne göre önce plazmalar etanol ile ekstrakte edildi ve vakum altında kurutuldu. Kurutulmuş ekstraktlar 1ml ölçüm tamponu ile süspanse edildi ve genel radioimmunoassay yöntemi prensipleri ile ölçüm yapıldı (50,51).

Plazma renin aktivitesi ölçümü için, ticari olarak bulunabilen ( Gamma Coat [<sup>125</sup>I], Clinical Assay Inc., Cambridge MA, USA ) kit kullanılarak, radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Kısaca ölçüm prosedürüne göre, öncelikle plazmalar anjiotensin I oluşumu için inkübe edildi, daha sonra anjiotensin I, radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Plazma renin aktivitesi, 60 dakikalık inkübasyon esnasında her mililitre plazmadan oluşan anjiotensin I'in nanogram cinsinden ifadesidir.

## **Deney Protokolü**

### **I. Grup ;**

Bu grubun amacı dışarıdan verilen tromboksan A<sub>2</sub> analogu, U 46619'un, hemorajik şok oluşturulmuş sıçan modelinde, kardiyovasküler düzenlemeye etkisini araştırmaktır. Bu amaçla, bu grupta, toplam 85 hayvan kullanıldı. Cerrahi işlemlerin bitiminden sonra hayvanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı alındı ve takiben kanatma işlemine geçildi. Kanatma sonrasında kardiyovasküler değerlerin stabil olabilmesi için 10 dakika beklendikten sonra, S.Y.V., R.V.L.M., N.T.S. ve P.V.N.'a daha önce belirtilen şekilde yerleştirilen kılavuz kanüller yardımıyla değişik dozlarda tromboksan A<sub>2</sub> agonisti U 46619 ( 0.1, 1, 2 µg/hayvan ) veya tuzlu su ayrı ayrı enjekte edildi. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında 60 dakika süre ile kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındı.

Merkezi yolla enjekte edilen U 46619'un serebrospinal sıvıdan, kolaylaştırılmış diffüzyon ile dolaşıma emilip etkisini periferik yolla gösterip göstermediğini belirlemek için, merkezi yolla verilen en yüksek doz olan 2 µg U 46619 intravenöz olarak uygulandı. Bu amaçla 10 hayvan kullanıldı.

## II. Grup ;

Tromboksan A<sub>2</sub> agonisti, U 46619'un ( 1 µg/hayvan ) S.Y.V., R.V.L.M., N.T.S. ve P.V.N.'a mikroenjeksiyonundan sonra gözlenen kardiyovasküler etkilerde, tromboksan A<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılığı test edildi. Bu amaçla 40 hayvan kullanıldı. Cerrahi işlemler bitiminden sonra hayvanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı alınmasını takiben, kanatma işlemine geçildi. Kanatma işleminden 5 dakika sonra, aynı bölgelere daha önce belirtilen şekilde yerleştirilen kılavuz kanüller yardımıyla, tromboksan A<sub>2</sub> reseptör antagonisti, SQ 29548 ( 8 µg; S.Y.V., 4 µg; R.V.L.M., N.T.S., P.V.N. ) veya % 5 DMSO ( dimetilsülfoksit ) içeren tuzlu su ( 10 µl; S.Y.V., 5 µl; R.V.L.M., N.T.S., P.V.N. ) ayrı ayrı enjekte edildi. Mikroenjeksiyondan 15 dakika sonra, tromboksan A<sub>2</sub> analogu U 46619, yine aynı bölgelere, ayrı ayrı enjekte edildi. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında 60 dakika süre ile kan basıncı ve kalp atım sayısı belirlendi.

## III. Grup ;

Hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda U 46619 ( 1 µg/hayvan ) verilmesinden sonra plazma katekolamin, vazopressin, renin düzeylerini belirlemek amacıyla bu grupta toplam 40 hayvan kullanıldı. 1 µg/hayvan dozda U 46619 verilmesinden sonra, etkinin en yüksek gözleendiği 10. dakikada plazma katekolamin, vazopressin düzeyleri ve renin aktivitesinin ölçülmesi için, arteriyel kateterden yaklaşık 3.5 ml kan, soğuk EDTA'lı tüplere alınarak, plazmaları ayrıldı ve plazmalar hormon ölçümleri yapıncaya kadar -55 °C de saklandı.

## IV. Grup ;

Bu grupta tromboksan A<sub>2</sub> agonisti, U 46619'un ( 1µg/S.Y.V., R.V.L.M., N.T.S. ve P.V.N. ) mikroenjeksiyonu sonrası artış gösteren hormonların periferde etkili antagonistleri verilerek U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisinde bu hormonların aracılıkları test edildi. Bu amaçla 80 hayvan kullanıldı.

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra hayvanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı alındı ve takiben kanatma işlemine geçildi, kanatma işlemi tamamlandıktan 5 dakika sonra α1-adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin ( 0.5 mg/kg; i.v. ), vazopressin V<sub>1</sub>

reseptör antagonisti olan [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vasopressin ( 10  $\mu$ g/kg; i.v. ) ve anjiotensin II reseptör antagonisti olan saralasin ( 250  $\mu$ g/kg; i.v. ) veya tuzlu su daha önce vena jugularise yerleştirilen kateter ( PE 50 ) aracılığı ile ayrı ayrı verildi. Periferal enjeksiyonlardan 5 dakika sonra S.Y.V., R.V.L.M., N.T.S. ve P.V.N.'a daha önce belirtilen şekilde yerleştirilen kılavuz kanüller yardımıyla, tromboksan A<sub>2</sub> analogu U 46619 ( 1 $\mu$ g/hayvan ) enjekte edildi. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında 60 dakika süre ile kan basıncı ve kalp atım sayısı sürekli olarak alındı.

## **V. Grup;**

Endojen tromboksan A<sub>2</sub>'nin, hemorajik şokta, beyinin değişik bölgelerindeki rolünü araştırmak amacıyla, bu grupta toplam 40 hayvan kullanıldı. Cerrahi işlemler bitiminden sonra, hayvanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı alındı ve daha önce belirtilen şekilde yerleştirilen kılavuz kanüller yardımıyla tromboksan A<sub>2</sub> sentez inhibitörü furegrelate ( 250  $\mu$ g; S.Y.V., R.V.L.M., N.T.S. ve P.V.N ) veya tuzlu su ayrı ayrı daha önce açıklandığı şekilde enjekte edildi. Furegrelate mikroenjeksiyonu yapılan hayvanların 60 dakika süre ile kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra yapılan kanatma işleminin ardından 60 dakika süre ile kan basıncı ve kalp atım sayısı kaydı alındı.

## **İlaçlar**

Çalışmada kullanılan, U 46619, furegrelate, prazosin, [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vasopressin ve saralasin, Sigma'dan, SQ 29548 Cayman Chemical Company'den satın alındı.

U 46619 eşit miktarda 0.1 M Tris Buffer ile karıştırıldıktan sonra vakum altında kurutuldu. Daha sonra -55 °C de saklandı ve deney anında % 0.9 NaCl ile taze olarak sulandırılarak kullanıldı. SQ 29548 %5 dimetilsülfoksit ( DMSO ) içeren % 0.9 NaCl ile diğer bütün ilaçlar ise % 0.9 NaCl ile sulandırılarak kullanıldılar.

## İstatistik

Veriler, 5 sıçanın ortalama  $\pm$  standart hatası şeklinde verilmiş yada gösterilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler, iki yönlü ANOVA'yı takiben, Dunnett testi ile, ikili karşılaştırmalar ise Student' *t* testi ile yapılmıştır. P'nin 0.05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı sayılmıştır.





## BULGULAR

### 1. Hemorajinin Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Hemoraji öncesi sıçanların ortalama kan basıncı,  $113 \pm 2$  mm Hg ve kalp atım sayısı,  $276 \pm 18$  atım/dak (  $n = 85$  ) olarak saptandı. Gereç ve yöntemde belirtilen şekilde yapılan hemoraji, ciddi ve uzun süreli hipotansiyon oluşturdu. Kanatma işleminden 10 dakika sonra, sıçanların kan basıncı  $46 \pm 2$  mm Hg ve kalp atım sayısı  $403 \pm 24$  atım/dak olarak saptandı. Bu değerlerin, hemoraji öncesi değerlerden istatistiksel açıdan farklılığı anlamlı (  $p < 0.05$  ) bulundu ve 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı sırasıyla  $45 \pm 2$  mm Hg ve  $378 \pm 18$  atım/dak düzeyinde seyretti. Hemoraji öncesi sıçanların, plazma adrenalin düzeyi  $160 \pm 33$  pg/ml, plazma noradrenalin düzeyi  $63 \pm 11$  pg/ml, plazma vazopressin düzeyi  $3 \pm 1$  pg/ml ve plazma renin aktivitesi  $5 \pm 1$  ng Ang-I/ml/saat olarak ölçüldü. Hemoraji, bu hormon düzeylerinde ve aktivitesinde artışa neden oldu ( Tablo 1, 2, 3, 4).

### 2. Hemorajik Şokta S.Y.V.'e Enjekte Edilen Tromboksan A<sub>2</sub> Analöğü, U 46619'un Kardiovasküler Etkileri ve Aracı Merkezi ve Periferik Mekanizmalar

#### 2.1. U 46619'un Kan Basıncı ve Kalp Atım sayısına Etkileri: Doz-Yanıt ilişkisinin İncelenmesi

Hemoraji sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından tuzlu su (10 µl; S.Y.V.) veya U 46619 ( 0.1, 0.5, 1 ve 2 µg /10µl; S.Y.V. ) enjekte edildi. U 46619 kan basıncını hızlı ve uzun süreli olarak yükseltti. Bu etki doza ve zamana bağlı olarak gelişti ( Şekil 1 ). U 46619'un kan basıncını yükseltici etkisi ilk dakika içinde başladı ve 10. dakikada en yüksek noktaya çıktı ( Şekil 1 ). 10. dakikadaki tuzlu su ve 0.1, 0.5, 1 ve 2 µg dozda enjekte edilen U 46619'un ortalama arteryel kan basınçlarına etkisi sırasıyla  $41 \pm 3$ ,  $51 \pm 2$ ,  $84 \pm 2$ ,  $93 \pm 3$  ve  $97 \pm 2$  mm Hg olarak saptandı. Kan basıncı 0.1, 0.5 ve 1 µg dozda 20. dakikadan sonra düşme eğilimi göstermesine rağmen, 2 µg'lık dozun etkisi 60 dakika boyunca yüksek bir düzeyde devam etti.

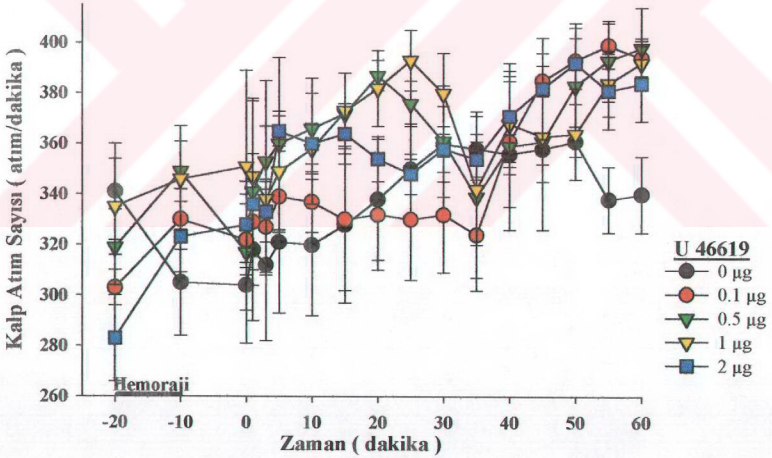
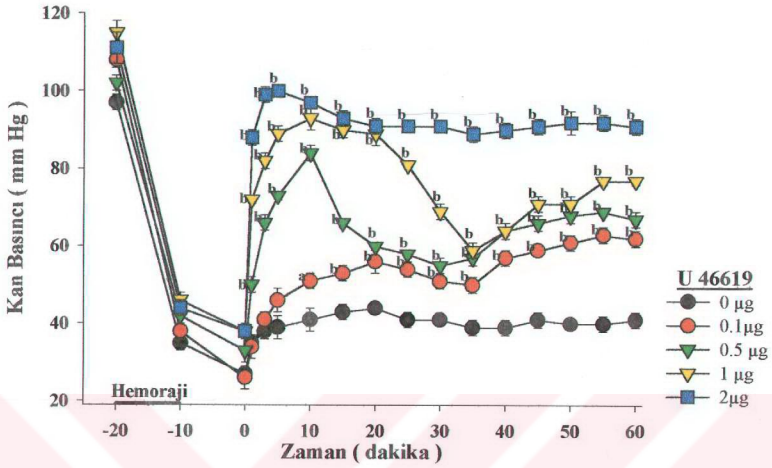
Hemoraji sonrası, U 46619, kullanılan dozlarda kalp atım sayısında tuzlu su verilen gruba göre anlamlı bir değişiklik yaratmadı ( Şekil 1 ).

İntravenöz yolla uygulanan U 46619 ( 2 µg ) kan basıncında tuzlu su verilen gruba göre anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. U 46619 ( 2 µg; i.v.) enjekte edilen hayvanların kan basınçları enjeksiyon öncesi, 44±3 mm Hg iken enjeksiyon sonrası 5. dakikada, 48±3 mm Hg bulundu. Tuzlu su ( 1 ml/kg; i.v.) enjekte edilen hayvanların kan basınçları ise enjeksiyon öncesi, 42±3 mm Hg iken enjeksiyon sonrası 5. dakikada, 45±3 mm Hg olarak tespit edildi.

## **2.2. SQ 29548 Ön Tedavisi Uygulanmış Sıçanlarda Hemorajik Şok Sonrası S.Y.V.'e Enjekte Edilen U 46619'un Kardiovasküler Etkileri**

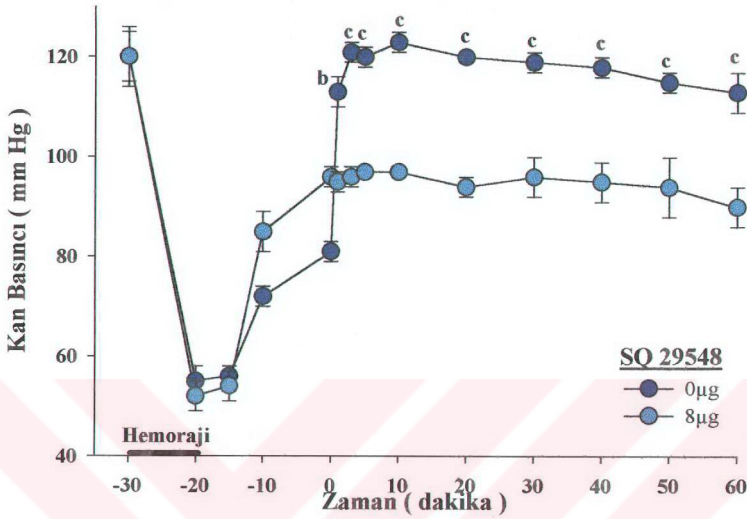
U 46619'un kan basıncını yükseltici etkisinde, TXA<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılıklarını incelemek için, hemoraji sonrası 5. dakikada sıçanlara %5 DMSO içeren tuzlu su ( 10 µl; S.Y.V. ) veya bir TXA<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan SQ 29548 ( 8 µg; S.Y.V. ) enjekte edildi. SQ 29548'in kendisi kan basıncında bir miktar artış yarattı ( Şekil 2 ). SQ 29548 enjeksiyonundan 15 dakika sonra, U 46619 ( 1 µg; S.Y.V. ) enjekte edildi. SQ 29548, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini tamamen ortadan kaldırdı ( Şekil 2 ).

SQ 29548 ön tedavisinden sonra U 46619 enjeksiyonu, tuzlu su verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik yaratmadı. U 46619 enjeksiyonu öncesi, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 360±14 ve 345±17 atım/dakika iken, U 46619 enjeksiyonu sonrası 5. dakikada, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 378±19 ve 371±10 atım/dakika bulundu.



**Şekil 1. S.Y.V. enjekte edilen U 46619'un hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda kan basıncı ve kalp atım sayısına etkisi : Doz-ve zaman-ilişkisi.**

Sıçanlar, kontrol kan basıncı ve kalp hızı kayıtları alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında U 46619 (0.1, 0.5, 1 ve 2 µg ; S.Y.V. ) ya da tuzlu su ( 10 µl; S.Y.V. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıtları alındı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>a</sup>p<0.05 ve <sup>b</sup>p<0.01 ,tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.



**Şekil 2. S.Y.V.’de SQ 29548 ön tedavisi yapılmış sıçanlarda U 46619’un ortalama kan basıncına etkisi.**

Sıçanların kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında SQ 29548 ( 8 µg; S.Y.V. ) ya da % 5 DMSO’lu tuzlu su ( 10 µl; S.Y.V. ) enjekte edildi ( Dakika -5 ) ve sıçanlardan 15 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. 15 dakikanın sonunda sıçanlara U 46619 (1µg; S.Y.V.) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve kan basıncı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA’yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>b</sup>p<0.01 ve <sup>c</sup>p<0.001, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

### **2.3. Hemorajik Şokta S.Y.V.’e Enjekte Edilen U 46619’un Plazma Katekolamin, Vazopressin Düzeylerine ve Plazma Renin Aktivitesine Etkisi**

U 46619’un kan basıncını artırıcı etkisine, periferde plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeylerinin ve plazma renin aktivitesinin aracılık edip etmediğini araştırmak için, kanatılmış ve kanatma sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından tuzlu su (10 µl; S.Y.V.) veya U 46619 (1 µg; S.Y.V.) verilmiş sıçanlarda enjeksiyon sonrası 10. dakikada kan örnekleri alınarak plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeyleri ve plazma renin aktivitesi ölçüldü. Hemoraji sonrası S.Y.V.’e enjekte edilen U 46619, bu üç hormonun plazma düzeylerinde ek artışlara neden oldu ( Tablo 1 ).

**Tablo 1. S.Y.V.'e enjekte edilen U 46619'un plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeyine ve plazma renin aktivitesine etkisi.**

	Tuzlu Su	U 46619
Plazma Adrenalin ( pg/ml )	458±130	1400±220 <sup>a</sup>
Plazma Noradrenalin ( pg/ml )	225±28	1268±510 <sup>a</sup>
Plazma Vazopressin ( pg/ml )	35±16	222±33 <sup>a</sup>
Plazma Renin Aktivitesi ( ng Ang-I/ml/saat )	13±3	31±2 <sup>a</sup>

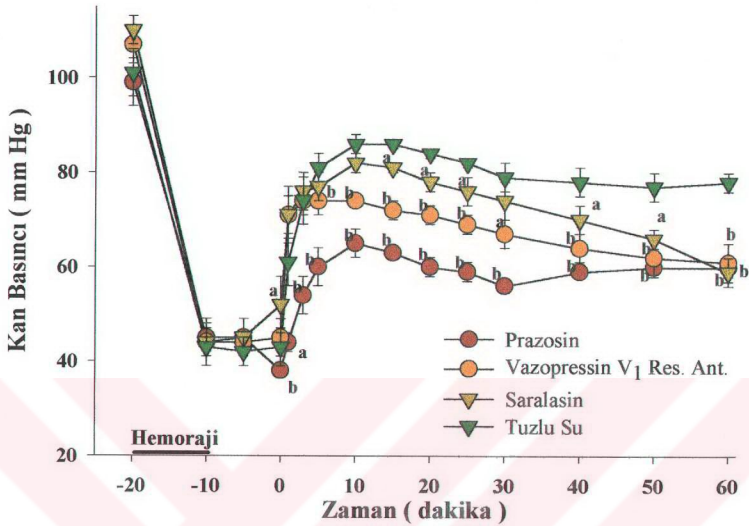
Sıçanlar, gereç ve yöntem bölümünde açıklandığı şekilde kanatıldılar. Kanatma sonrasında U 46619 ( 1 µg ; S.Y.V. ) ya da tuzlu su ( 10 µl; S.Y.V. ) enjekte edildi. U 46619 veya tuzlu su, enjeksiyonundan sonra 10. dakikada, 3,5 ml kan kanatma sonrası hormon düzeyleri için kullanıldı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler Student's *t* testi ile yapıldı. <sup>a</sup> p<0.05, U 46619 enjekte edilen grubun hormon düzeylerinin tuzlu su grubuna göre anlamlı farkını göstermektedir.

#### **2.4. Hemorajik Şok Sonrası $\alpha_1$ -Adrenerjik, Vazopressin V<sub>1</sub> veya Anjiotensin II Reseptör Antagonisti Ön Tedavisi Uygulanmış Hayvanlarda S.Y.V.'e Enjekte Edilen U 46619'un Kardiyovasküler Etkisi**

U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisinde artan katekolaminler, vazopressin ve renin aktivitesinin aracılığını belirlemek için, hemoraji sonrası 5. dakikada tuzlu su veya  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör antagonisti, prazosin ( 0.5 mg/kg ), vasopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti, [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vasopressin ( 10 µg/kg ) veya anjiotensin II antagonisti, saralasin ( 250 µg/kg ) intravenöz yolla enjekte edildi. Prazosin, [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vasopressin veya saralasin enjeksiyonu sonrası, enjekte edilen U 46619'un ( 1 µg; S.Y.V. ) kan basıncını artırıcı etkisinin kısmen baskıladığı gözlemlendi ( Şekil 3 ).

Periferik prazosin, [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vasopressin veya saralasin ön tedavisi sonrası S.Y.V. yolla U 46619 enjeksiyonu tuzlu verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.





**Şekil 3. Prazosin, vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti veya saralasin ön tedavilerinin S.Y.V.'e enjekte edilen U 46619'un yarattığı kan basıncı artışına etkileri.**

Sıçanlar, kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrası 5. dakikada prazosin (0.5 mg/kg; i.v.), vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti (10 µg/kg i.v.), saralasin (250 µg/kg i.v.) ya da tuzlu su enjekte edildi ve enjeksiyondan sonraki 5. dakikada U 46619 (1 µg; S.Y.V.) enjekte edildi (Dakika 0) ve 60 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. \*p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

### 3. Hemorajik Şokta R.V.L.M. 'ya Enjekte Edilen Tromboksan A<sub>2</sub> Analöğü, U 46619'un Kardiovasküler Etkileri ve Aracı Merkezi ve Periferik Mekanizmalar

#### 3.1. U 46619'un Kan Basıncı ve Kalp Atım sayısına Etkileri: Doz- Yanıt İlişkisinin İncelenmesi

Hemoraji sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından merkezi kan basıncı düzenlenmesinde önemli rolleri olan R.V.L.M.'a tuzlu su (1 µl) veya U 46619 (0.1, 1 ve 2 µg/1µl) enjekte edildi. U 46619 kan basıncını hızlı ve uzun süreli olarak yükseltti. Bu etki doza ve zamana bağlı olarak gelişti (Şekil 4). U 46619'un kan basıncını yükseltici

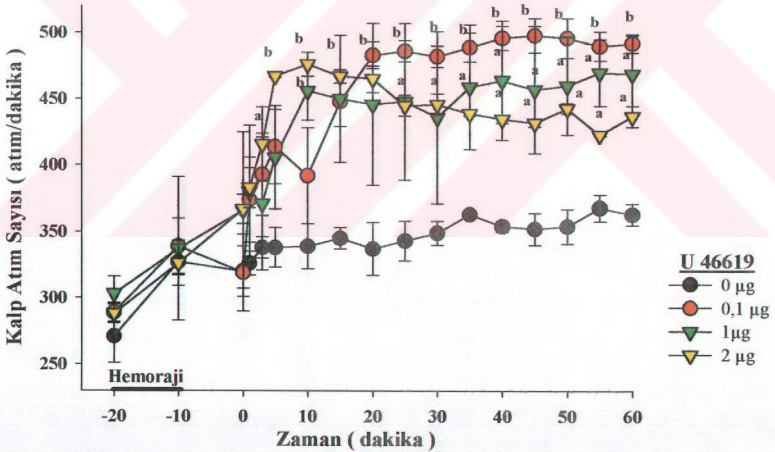
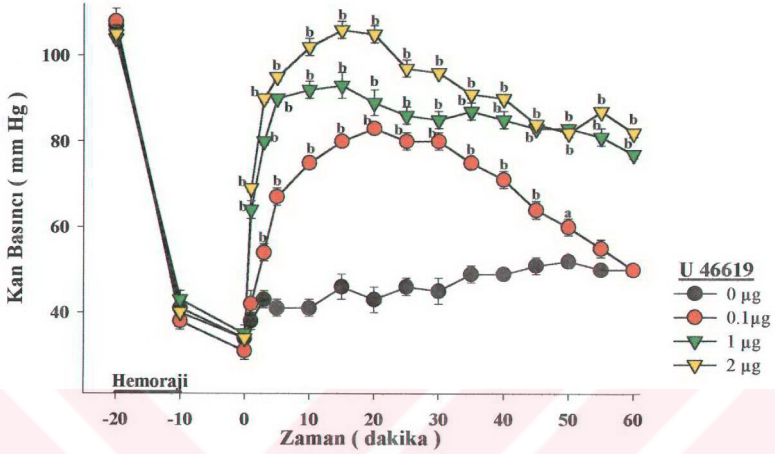
etkisi ilk dakika içinde başladı ve 10. dakikada etki en yüksek noktaya çıktı ( Şekil 4 ). Onuncu dakikadaki tuzlu su ve 0.1, 1 ve 2 µg dozda enjekte edilen U 46619'un arteryel kan basınçlarına etkisi sırasıyla, 41±3, 75±1, 92±2 ve 102±2 mm Hg şeklindeydi.

U 46619 kullanılan dozlarda, hemorajik şokta, kalp atım sayısının, tuzlu su verilen gruba göre anlamlı olarak yüksek seyrettiği gözlemlendi ( Şekil 4 ).

### **3-2- SQ 29548 Ön Tedavisi Uygulanmış Sıçanlarda Hemorajik Şok Sonrası R.V.L.M.'a Enjekte Edilen U 46619'un Kardiyovasküler Etkileri**

Hemorajik şok durumunda R.V.L.M.'da U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisinde, TXA<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılığını belirlemek üzere hemoraji sonrası 5. dakikada %5 DMSO içeren tuzlu su ( 5 µl; R.V.L.M. ) veya TXA<sub>2</sub> reseptör antagonisti, SQ 29548 ( 4 µg; R.V.L.M. ) enjekte edildi. SQ 29548'in kendisi, kan basıncında bir miktar artış yarattı ( Şekil 5 ). SQ 29548 enjeksiyonundan 15 dakika sonra, U 46619 ( 1 µg; S.Y.V. ) enjekte edildi. SQ 29548, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini tamamen ortadan kaldırdı ( Şekil 5 ).

SQ 29548 ön tedavisinden sonra U 46619 enjeksiyonu, tuzlu su verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik yaratmadı. U 46619 enjeksiyonu öncesi, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 348±10 ve 368±21 atım/dakika iken, U 46619 enjeksiyonu sonrası 5. dakikada, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 388±11 ve 374±20 atım/dakika bulundu.



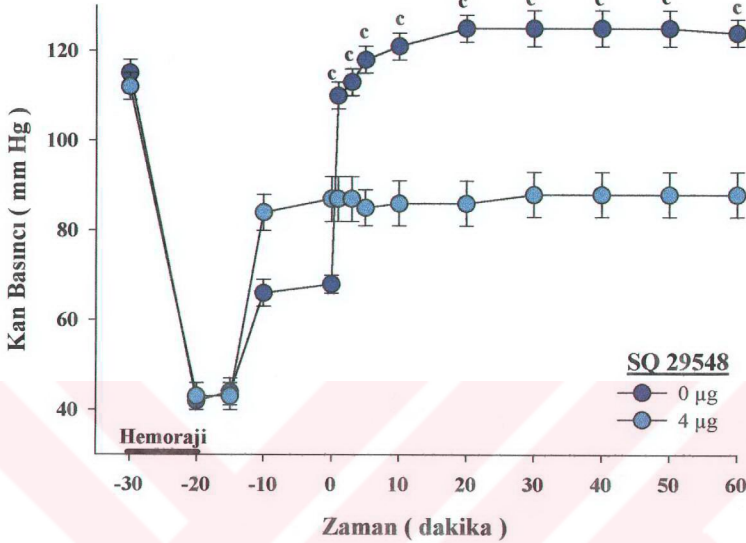
Şekil 4. R.V.L.M. enjekte edilen U 46619'un hemorajik şok oluşturulmuş

siçanlarda arteryel kan basıncı ve kalp atım sayısına etkisi : Doz-ve zaman-ilişkisi.

Siçanlar, kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında U 46619 (0.1, 1 ve 2 µg ; R.V.L.M. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; R.V.L.M. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındı. Değerler 5 siçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı.

<sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.





**Şekil 5. R.V.L.M.'da SQ 29548 ön tedavisi yapılmış sıçanlarda U 46619'un kan basıncına etkisi.**

Sıçanların kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında R.V.L.M.'a SQ 29548 ( 4 µg; R.V.L.M. ) ya da % 5 DMSO'lu tuzlu su ( 5 µl; R.V.L.M. ) enjekte edildi ( Dakika -5 ) ve sıçanlardan 15 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. 15 dakikanın sonunda sıçanlara U 46619 (1µg; R.V.L.M.) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve kan basıncı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>a</sup>p<0.001, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir

### **3.3. Hemorajik Şokta R.V.L.M.'a Enjekte Edilen U 46619'un Plazma Katekolamin, Vazopressin Düzeylerine ve Plazma Renin Aktivitesine Etkisi**

R.V.L.M.'a enjekte edilen U 46619'un yarattığı kan basıncını artırıcı etkiye, plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeylerini ve plazma renin aktivitesinin aracılığını belirlemek amacıyla yine aynı şekilde kanatılmış ve kanatma sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından tuzlu su ( 1 µl; R.V.L.M ) veya U 46619 ( 1 µg; R.V.L.M. ) verilmiş sıçanlarda, mikroenjeksiyonlar sonrası 10. dakikada kan örnekleri alınarak, plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeyleri ve plazma renin aktivitesi

ölçüldü. Hemoraji sonrası R.V.L.M.'a enjekte edilen U 46619, bu üç hormonun plazma düzeylerinde ek artışlara neden oldu ( Tablo 2 ).

**Tablo 2. R.V.L.M.'a enjekte edilen U 46619'un plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeylerine ve plazma renin aktivitesine etkisi.**

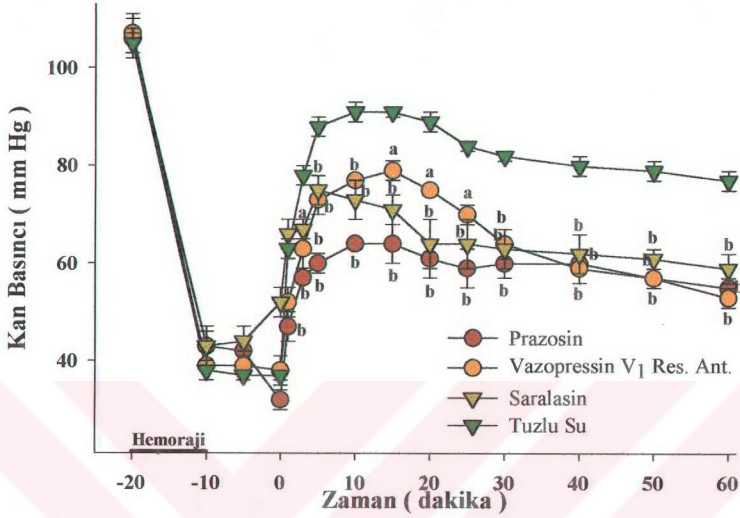
	Tuzlu Su	U 46619
Plazma Adrenalin ( pg/ml )	934±283	2311±585 <sup>a</sup>
Plazma Noradrenalin ( pg/ml )	428±14	2002±261 <sup>a</sup>
Plazma Vazopressin ( pg/ml )	111±42	325±23 <sup>a</sup>
Plazma Renin Aktivitesi ( ng Ang-I/ml/saat )	14±3	27±2 <sup>a</sup>

Sıçanlar, gereç ve yöntem bölümünde açıklandığı şekilde kanatıldılar. Kanatma sonrasında U 46619 ( 1 µg ; R.V.L.M. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; R.V.L.M. ) enjekte edildi. U 46619 veya tuzlu su, enjeksiyonundan sonra 10. dakikada, 3.5 ml kan kanatma sonrası hormon düzeyleri için kullanıldı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler Student's *t* testi ile yapıldı. <sup>a</sup> p<0.05, U 46619 enjekte edilen grubun hormon düzeylerinin tuzlu su grubuna göre anlamlı farkını göstermektedir.

#### **3.4. Hemorajik Şok Sonrası α<sub>1</sub>-Adrenerjik, Vazopressin V<sub>1</sub> veya Anjiotensin II Reseptör Antagonisti Ön Tedavisi Uygulanmış Hayvanlarda R.V.L.M.'a Enjekte Edilen U 46619'un Kardiovasküler Etkisi**

U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisinde artan katekolaminler, vazopressin ve renin aktivitesinin aracılığını belirlemek için, hemoraji sonrası 5. dakikada tuzlu su veya α<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin ( 0.5 mg/kg ), vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti olan [β-mercaptopan-β, β-cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vazopressin ( 10 µg/kg ) veya anjiotensin II antagonisti olan saralasin ( 250 µg/kg ) intravenöz yolla enjekte edildi. Prazosin, [β-mercaptopan-β, β-cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vazopressin veya saralasin enjeksiyonu sonrası, enjekte edilen U 46619'un ( 1 µg; R.V.L.M. ) kan basıncını artırıcı etkisinin kısmen baskılandığı gözlemlendi ( Şekil 6 ).

Periferik prazosin, [β-mercaptopan-β, β-cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vazopressin veya saralasin ön tedavisi sonrası R.V.L.M.'a U 46619 enjeksiyonu tuzlu su verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.



**Şekil 6. Prazosin, vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti veya saralasin ön tedavilerinin R.V.L.M.'ya enjekte edilen U 46619'un yarattığı kan basıncı artışına etkileri.**

Siçanlar, kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrası 5. dakikada prazosin ( 0.5 mg/kg; i.v. ), vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti ( 10 µg/kg i.v. ), saralasin ( 250 µg/kg i.v. ) ya da tuzlu su enjekte edildi ve enjeksiyondan sonraki 5. dakikada U 46619 ( 1 µg ; R.V.L.M. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve 60 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. Değerler 5 siçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>a</sup>p<0.05 ve <sup>b</sup>p<0.01 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

#### **4. Hemorajik Şokta N.T.S.'a Enjekte Edilen Tromboksan A<sub>2</sub> Analogu, U 46619'un Kardiovasküler Etkileri ve Aracı Merkezi ve Periferik Mekanizmalar**

##### **4.1. U 46619'un Kan Basıncı ve Kalp Atım sayısına Etkileri: Doz- Yanıt İlişkisinin İncelenmesi**

Hemoraji sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından N.T.S.'a tuzlu su ( 1 µl ) veya U 46619 ( 0.1, 1 ve 2 µg ) enjekte edildi. Hemoraji sonrası N.T.S.'a U 46619'un enjeksiyonu, arteriyel kan basıncını hızlı ve uzun süreli yükselmesine sebep oldu. Etki ilk dakika içinde doza ve zamana bağlı olarak gözlenmeye başladı ve 10. dakikada etki en

yüksek noktaya çıktı ( Şekil 7 ). Onuncu dakikadaki tuzlu su ve 0.1, 1 ve 2 µg dozda N.T.S.'a enjekte edilen U 46619'un ortalama arteryel kan basınçlarına etkisi sırasıyla 48±5, 70±2, 95±2 ve 124±8 mm Hg idi. Kan basıncı 20. dakikadan sonra 0.1 ve 1µg dozda enjekte edilen U 46619'da düşme eğilimi gösterirken 2 µg dozda enjekte edilen U 46619 da 60 dakika boyunca yüksek seyretti.

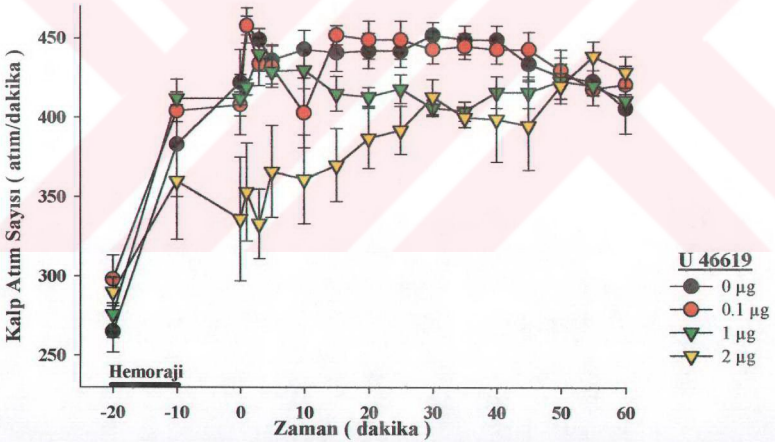
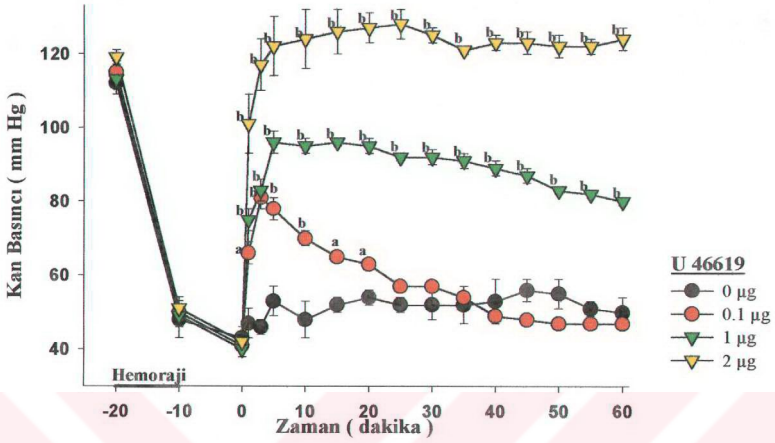
Hemoraji sonrası, U 46619, kullanılan dozlarda kalp atım sayısında tuzlu su verilen gruba göre anlamlı bir değişiklik yaratmadı ( Şekil 7 ).

#### **4.2. SQ 29548 Ön Tedavisi Uygulanmış Sıçanlarda Hemorajik Şok Sonrası N.T.S.'a Enjekte Edilen U 46619'un Kardiyovasküler Etkileri**

U 46619'un kan basıncını yükseltici etkisinde, TXA<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılıklarını test etmek için, hemoraji sonrası 5. dakikada sıçanlara %5 DMSO içeren tuzlu su ( 1 µl; N.T.S. ) veya TXA<sub>2</sub> reseptör antagonisti, SQ 29548 ( 4 µg; N.T.S. ) enjekte edildi. SQ 29548'in kendisi kan basıncında bir miktar artış yarattı ( Şekil 8 ). SQ 29548 enjeksiyonundan 15 dakika sonra, U 46619 ( 1 µg; N.T.S. ) enjekte edildi. SQ 29548, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini tamamen ortadan kaldırdı ( Şekil 8 ).

SQ 29548 ön tedavisinden sonra U 46619 enjeksiyonu, tuzlu su verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik yaratmadı. U 46619 enjeksiyonu öncesi, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 354±21 ve 345±12 atım/dakika iken, U 46619 enjeksiyonu sonrası 5. dakikada, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 392±12 ve 381±9 atım/dakika idi.

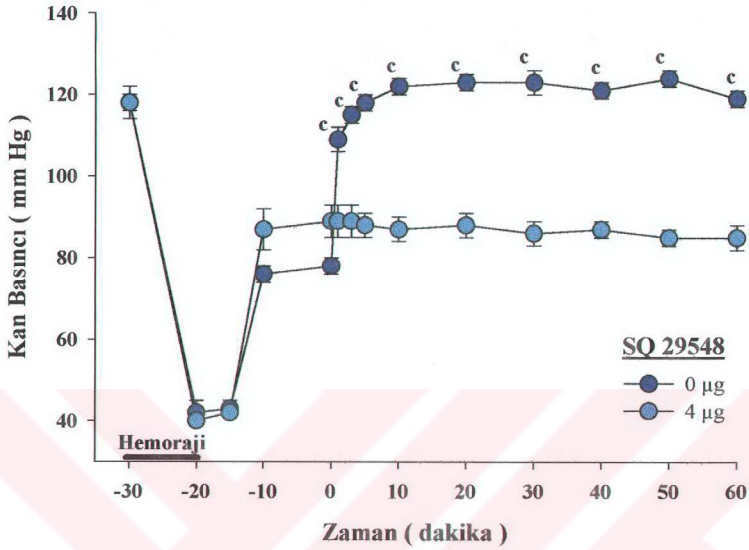




**Şekil 7. N.T.S. enjekte edilen U 46619'un hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda**

**kan basıncına ve kalp atım sayısına etkisi : Doz-ve zaman-ilişkisi.**

Sıçanlar, kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında U 46619 (0.1, 1 ve 2 µg ; N.T.S. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; N.T.S. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>a</sup>p<0.05 ve <sup>b</sup>p<0.01 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir



**Şekil 8. N.T.S.'da SQ 29548 ön tedavisi yapılmış sıçanlarda U 46619'un ortalama kan basıncına etkisi.**

Sıçanların kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında N.T.S.'a SQ 29548 (4 µg; N.T.S.) ya da % 5 DMSO'lu tuzlu su (5 µl; N.T.S.) enjekte edildi (Dakika -5). Daha sonra sıçanlardan 15 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. 15 dakikanın sonunda sıçanlara U 46619 (1 µg; N.T.S.) enjekte edildi (Dakika 0) ve kan basıncı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'ya takiben Dunnett testi ile yapıldı.  $p < 0.001$ , tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

### **4.3. Hemorajik Şokta N.T.S.'a Enjekte Edilen U 46619'un Plazma Katekolamin, Vazopressin Düzeylerine ve Plazma Renin Aktivitesine Etkisi**

Nükleus traktus solitarius'a enjekte edilen U 46619'un yarattığı pressör etkiye, plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeylerinin ve plazma renin aktivitesinin aracılığını belirlemek amacıyla yine aynı şekilde kanatılmış ve kanatma sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından tuzlu su (1 µl; N.T.S.) veya U 46619 (1 µg; N.T.S.) verilmiş sıçanlarda mikro enjeksiyonlar sonrası 10. dakikada kan örnekleri alınarak plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeyleri ve plazma renin aktivitesi ölçüldü. Hemoraji sonrası N.T.S.'a enjekte edilen U 46619 bu üç hormonun plazma düzeylerinde ek atışa neden oldu (Tablo 3).

**Tablo 3. N.T.S.'a enjekte edilen U 46619'un plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeylerine ve plazma renin aktivitesine etkisi.**

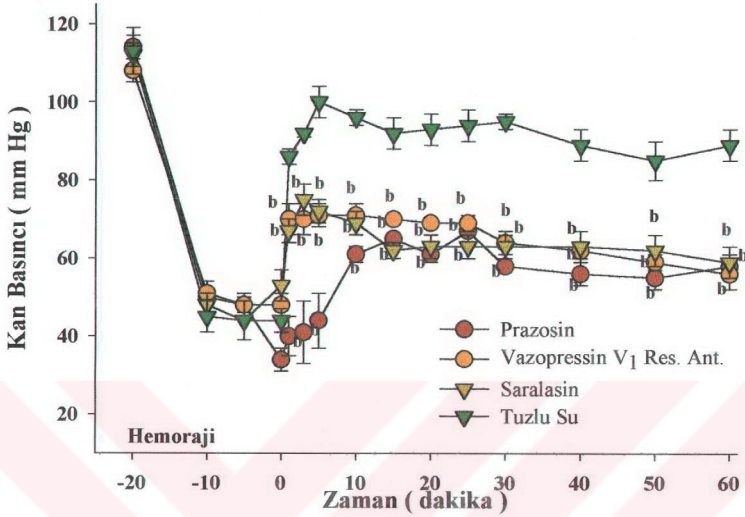
	Tuzlu Su	U 46619
Plazma Adrenalin ( pg/ml )	777±152	1875±473 <sup>a</sup>
Plazma Noradrenalin ( pg/ml )	982±354	2085±289 <sup>a</sup>
Plazma Vazopressin ( pg/ml )	113±16	199±22 <sup>a</sup>
Plazma Renin Aktivitesi ( ng Ang-I/ml/saat )	12±1	29±2 <sup>a</sup>

Şiçanlar, gereç ve yöntem bölümünde açıklandığı şekilde kanatıldılar. Kanatma sonrasında U 46619 ( 1 µg ; N.T.S. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; N.T.S. ) enjekte edildi. U 46619 veya tuzlu su, enjeksiyonundan sonra 10. dakikada, 3.5 ml kan kanatma sonrası hormon düzeyleri için kullanıldı. Değerler 5 şiçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler Student's *t* testi ile yapıldı. <sup>a</sup> p<0.05, U 46619 enjekte edilen grubun hormon düzeylerinin tuzlu su grubuna göre anlamlı farkını göstermektedir.

#### **4.4. Hemorajik Şok Sonrası α<sub>1</sub>-Adrenerjik, Vazopressin V<sub>1</sub> veya Anjiotensin II Reseptör Antagonisti Ön Tedavisi Uygulanmış Hayvanlarda N.T.S.'a Enjekte Edilen U 46619'un Kardiovasküler Etkisi**

U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisinde artan katekolaminler, vazopressin ve renin aktivitesinin aracılığını belirlemek için, hemoraji sonrası 5. dakikada tuzlu su veya α<sub>1</sub>-adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin ( 0.5 mg/kg ), vasopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti olan [β-mercaptopan-β, β-cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vasopressin ( 10 µg/kg ) veya anjiotensin II antagonisti olan saralasin ( 250 µg/kg ) intravenöz yolla enjekte edildi. Prazosin, [β-mercaptopan-β, β-cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vasopressin veya saralasin enjeksiyonu sonrası, enjekte edilen U 46619'un ( 1µg; N.T.S. ) kan basıncını artırıcı etkisinin kısmen baskılandığı gözlemlendi ( Şekil 9 ).

Periferik prazosin, [β-mercaptopan-β, β-cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vasopressin veya saralasin ön tedavisi sonrası N.T.S.'a U 46619 enjeksiyonu, tuzlu verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.



**Şekil 9. Prazosin, vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti veya saralasin ön tedavilerinin N.T.S.'a enjekte edilen U 46619'un yarattığı kan basıncı artışına etkileri**

Siçanlar, kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatılma sonrası 5. dakikada prazosin ( 0.5 mg/kg; i.v. ), vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti ( 10 µg/kg i.v. ), saralasin ( 250 µg/kg i.v. ) ya da tuzlu su enjekte edildi ve enjeksiyondan sonraki 5. dakikada U 46619 ( 1µg ; N.T.S. ) N.T.S.'a enjekte edildi ( Dakika 0). Daha sonra siçanlardan 60 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. Değerler 5 siçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>b</sup>p<0.01, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

## 5. Hemorajik Şokta P.V.N.'a Enjekte Edilen Tromboksan A<sub>2</sub> Analoğu, U 46619'un Kardiovasküler Etkileri ve Aracı Merkezi ve Periferik Mekanizmalar

### 5.1. U 46619'un Kan Basıncı ve Kalp Atım sayısına Etkileri: Doz- Yanıt İlişikisinin İncelenmesi

Yine aynı şekilde hemoraji sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından, kan basıncının merkezi kontrolünde rol alan supramedullar bölgelerden biri olan hipotalamusun P.V.N.'una, tuzlu su ( 1 µl ) veya U 46619 ( 0.1, 1 ve 2 µg /1µl ) enjekte edildi. U 46619, kan basıncını hızlı ve uzun süreli olarak yükseltti. Bu etki, doza ve zamana bağlı olarak gelişti ( Şekil 10 ). U 46619'un kan basıncını yükseltici etkisi ilk



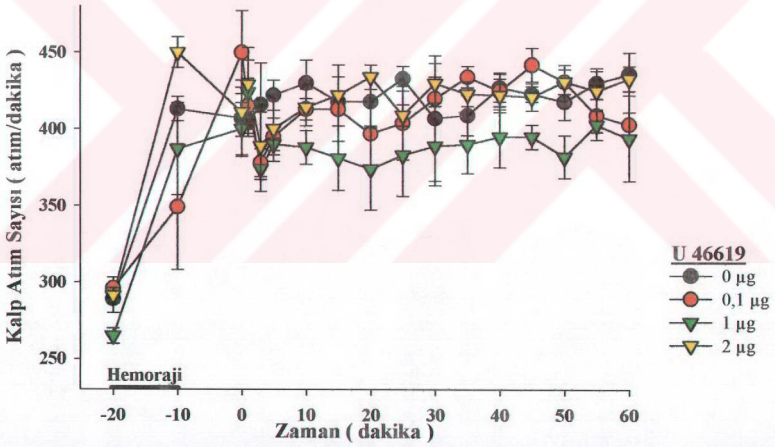
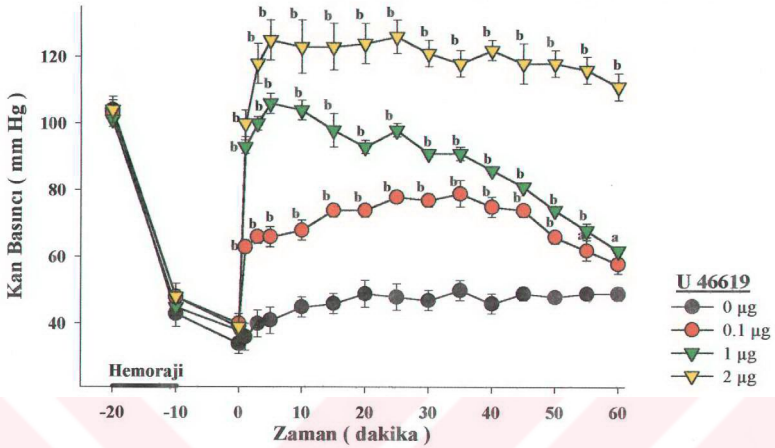
dakika içinde başladı ve 10. dakikada etki en yüksek noktaya çıktı ( Şekil 10 ). Onuncu dakikadaki tuzlu su ve 0.1, 1 ve 2 µg dozda enjekte edilen U 46619'un ortalama arteryel kan basınçlarına etkisi sırasıyla 45±3, 68±3, 104±3 ve 123±8 mm Hg bulundu.

P.V.N.'a enjekte edilen U 46619, kullanılan dozlarda hemorajik şokta kalp atım sayısında tuzlu su verilen gruba göre anlamlı bir değişiklik yaratmadı ( Şekil 10 ).

## **5.2. SQ 29548 Ön Tedavisi Uygulanmış Sıçanlarda Hemorajik Şok Sonrası P.V.N.'a Enjekte Edilen U 46619'un Kardiyovasküler Etkileri**

U 46619'un kan basıncını yükseltici etkisinde, TXA<sub>2</sub> reseptörlerinin aracılıklarını incelemek üzere hemoraji sonrası 5. dakikada sıçanlara %5 DMSO içeren tuzlu su ( 5 µl; P.V.N. ) veya TXA<sub>2</sub> reseptör antagonisti, SQ 29548 ( 4 µg; P.V.N. ) enjekte edildi. SQ 29548'in kendisi kan basıncında bir miktar artış yarattı ( Şekil 11 ). SQ 29548 enjeksiyonundan 15 dakika sonra, U 46619 ( 1 µg; P.V.N. ) enjekte edildi. SQ 29548, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini tamamen ortadan kaldırdı ( Şekil 11 ).

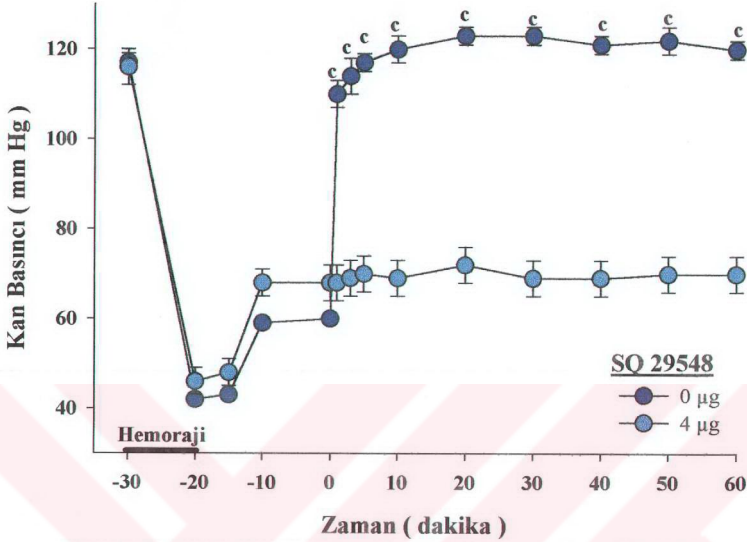
SQ 29548 ön tedavisinden sonra U 46619 enjeksiyonu, tuzlu su verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik yaratmadı. U 46619 enjeksiyonu öncesi, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 401±14 ve 412±17 atım/dakika iken, U 46619 enjeksiyonu sonrası 5. dakikada, SQ 29548 ve % 5 DMSO içeren tuzlu su ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısı sırasıyla 398±12 ve 411±21 atım/dakika idi.



**Şekil 10. P.V.N. enjekte edilen U 46619'un hemorajik şok oluşturulmuş sıçanlarda**

**kan basıncı ve kalp atım sayısına etkisi : Doz-ve zaman-ilişkisi**

Sıçanlar, kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında U 46619 (0.1, 1 ve 2 µg ; P.V.N. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; P.V.N. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve sıçanlardan 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındı. Değerler 5 sıçanın ortalaması ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>a</sup>p<0.05 ve <sup>b</sup>p<0.01 tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.



**Şekil 11. P.V.N.'da SQ 29548 ön tedavisi yapılmış sıçanlarda U 46619'un ortalama kan basıncına etkisi.**

Sıçanların, kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrasında P.V.N.'a SQ 29548 ( 4 µg; P.V.N. ) ya da % 5 DMSO'lu tuzlu su ( 5 µl; P.V.N. ) enjekte edildi ( Dakika -5 ) ve 15 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. 15 dakikanın sonunda sıçanlara U 46619 ( 1µg; P.V.N. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve kan basıncı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. \*p<0.001, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

### **5.3. Hemorajik Şokta P.V.N.'a Enjekte Edilen U 46619'un Plazma Katekolamin, Vazopressin Düzeylerine ve Plazma Renin Aktivitesine Etkisi**

Paraventriküler nükleus'a enjekte edilen U 46619'un yarattığı pressör etkide, plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin konsantrasyonlarında ve plazma renin aktivitesinin aracılığını test etmek amacıyla yine aynı şekilde kanatılmış ve kanatma sonrası 10 dakikalık stabilizasyon periyodunun ardından, tuzlu su ( 1 µl; P.V.N. ) veya U 46619 ( 1 µg; P.V.N. ) verilmiş sıçanlarda mikro enjeksiyonlar sonrası 10. dakikada kan örnekleri alınarak plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeyleri ve plazma renin aktivitesi ölçüldü. Hemoraji sonrası P.V.N.'a enjekte edilen U 46619, bu üç hormonun plazma düzeylerinde ek artışlara neden olmuştur ( Tablo 4 ).

**Tablo 4. P.V.N.'a enjekte edilen U 46619'un plazma adrenalin/noradrenalin, vazopressin düzeyine ve plazma renin aktivitesine etkisi.**

	Tuzlu Su	U 46619
Plazma Adrenalin ( pg/ml )	739±157	1364±60 <sup>a</sup>
Plazma Noradrenalin ( pg/ml )	443±197	2083±205 <sup>a</sup>
Plazma Vazopressin ( pg/ml )	151±21	292±36 <sup>a</sup>
Plazma Renin Aktivitesi ( ng Ang-I/ml/saat )	10±2	19±5 <sup>a</sup>

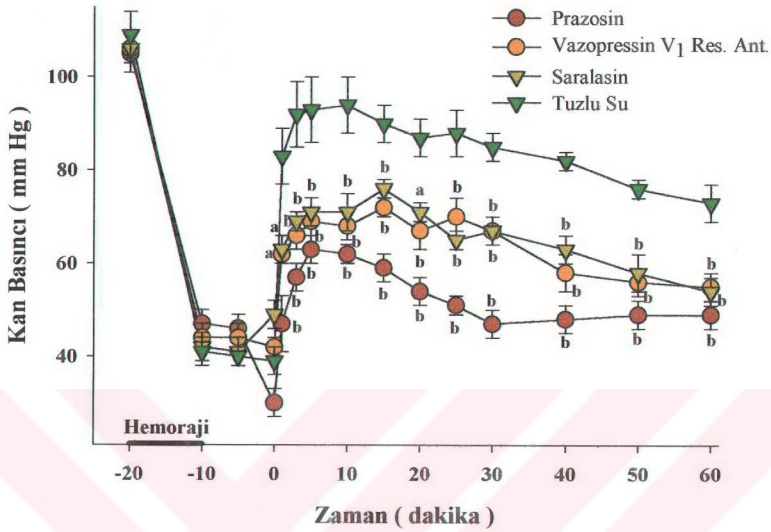
Sıçanlar, gereç ve yöntem bölümünde açıklandığı şekilde kanatıldılar. Kanatma sonrasında U 46619 ( 1 µg ; P.V.N. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; P.V.N. ) enjekte edildi. U 46619 veya tuzlu su, enjeksiyonundan sonra 10. dakikada, 3.5 ml kan kanatma sonrası hormon düzeyleri için kullanıldı. Değerler 5 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler Student's t testi ile yapıldı. <sup>a</sup> p<0.05, U 46619 enjekte edilen grubun hormon düzeylerinin tuzlu su grubuna göre anlamlı farkını göstermektedir.

#### **5.4. Hemorajik Şok Sonrası $\alpha_1$ -Adrenerjik, Vazopressin $V_1$ veya Anjiotensin II Reseptör Antagonisti Ön Tedavisi Uygulanmış Hayvanlarda P.V.N.'a Enjekte Edilen U 46619'un Kardiyovasküler Etkisi**

U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisinde artan katekolaminler, vazopressin ve renin aktivitesinin aracılığını belirlemek için, hemoraji sonrası 5. dakikada tuzlu su veya  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör antagonisti olan prazosin ( 0.5 mg/kg ), vazopressin  $V_1$  reseptör antagonisti olan [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vazopressin ( 10 µg/kg) veya anjiotensin II antagonisti olan saralasin ( 250 µg/kg ) intravenöz yolla enjekte edildi. Prazosin, [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vazopressin veya saralasin enjeksiyonu sonrası, enjekte edilen U 46619'un ( 1µg; P.V.N. ) kan basıncını artırıcı etkisinin kısmen baskılandığı gözlemlendi ( Şekil 12 ).

Periferik prazosin, [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopenta-methylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]-vazopressin veya saralasin ön tedavisi sonrası N.T.S.'a U 46619 enjeksiyonu, tuzlu verilen gruba göre kalp atım sayısında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.





**Şekil 12. Prazosin, vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti veya saralasin ön tedavilerinin P.V.N.'a enjekte edilen U 46619'un yarattığı kan basıncı artışına etkileri**

Siçanlar, kontrol kan basıncı alındıktan sonra kanatıldılar, kanatma sonrası 5. dakikada prazosin ( 0,5 mg/kg; i.v. ), vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti ( 10 µg/kg i.v.), saralasin ( 250 µg/kg i.v. ) ya da tuzlu su enjekte edildi ve enjeksiyondan sonraki 5. dakikada U 46619 ( 1µg ; P.V.N. ) P.V.N.'a enjekte edildi ( Dakika 0 ). Daha sonra siçanlardan 60 dakika boyunca kan basıncı kayıtları alındı. Değerler 5 siçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. \*p<0,05 ve \*\*p<0,01, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

## 6. Endojen TXA<sub>2</sub>'nin Hemorajik Hipotansiyona Etkileri

Endojen merkezi TXA<sub>2</sub>'nin hemorajik hipotansiyona etkisinin olup olmadığını test etmek amacıyla hemorajiden 60 dakika önce tuzlu su ( 10 µl; S.Y.V., 1µl R.V.L.M., N.T.S. ve P.V.N. ) veya TXA<sub>2</sub> sentez inhibitörü furegrelate ( 250 µg; S.Y.V., R.V.L.M., N.T.S. ve P.V.N. ) enjekte edildi. Bölgelere uygulanan furegrelatenin kendisi, siçanların kan basıncında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ( Şekil 13,14,15,16 ). S.Y.V. de furegrelate ön tedavisinin hemorajiye bağlı kan basıncı düşüklüğünde azaltma yarattığı gözlemlendi ( Şekil 13 ). Hemorajiden hemen sonra, tuzlu su verilen siçanlarda kan basıncı 46±6 mm Hg iken furegrelate ön tedavisi yapılan siçanlarda 74±9 mm Hg bulundu.

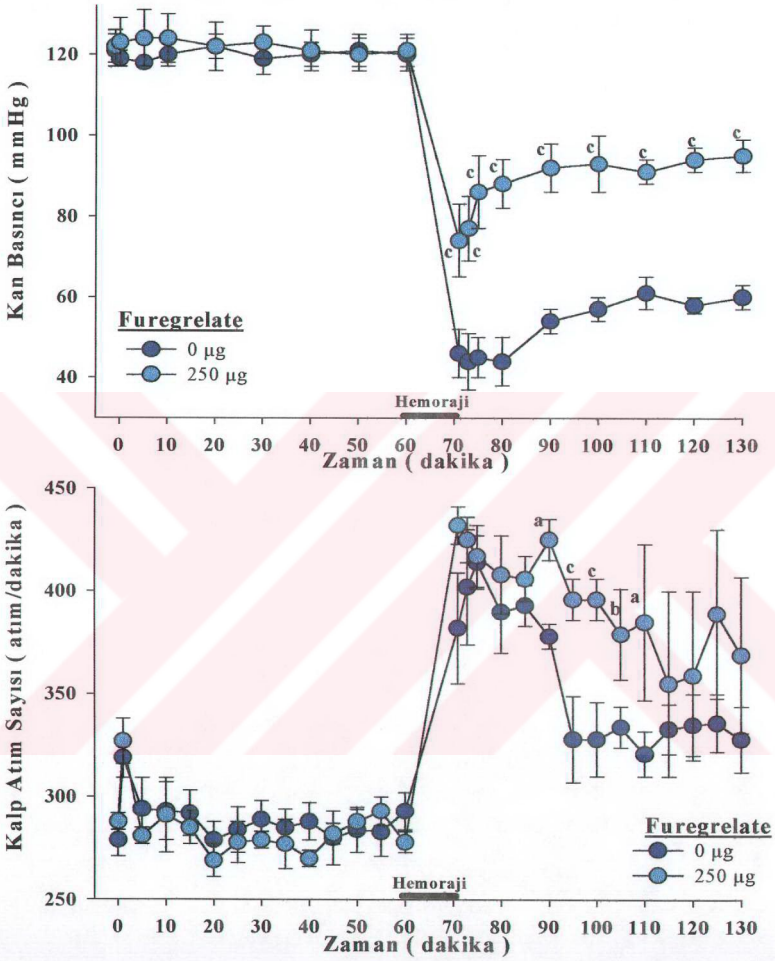
Belirtilen beyinin diğer bölgelerine, furegrelate ön tedavisi yapılan hayvanlarda kan basıncı, kontrol grubundan farklı olarak 2-5 dakika içerisinde geri döndü ( Şekil 14,15,16 ). R.V.L.M.'a furegrelate ( 250 µg ) veya tuzlu su ( 1 µl ) ön tedavisi yapılan sıçanların hemorajinin 60. dakikasındaki ortalama arteryel kan basıncı, sırasıyla 93±3 ve 61±1 mm Hg, N.T.S.'a furegrelate ( 250 µg ) veya tuzlu su ( 1 µl ) ön tedavisi yapılan sıçanların hemorajinin 60. dakikasındaki ortalama arteryel kan basıncı, sırasıyla 67±2 ve 59±1 mm Hg ve P.V.N.'a furegrelate ( 250 µg ) veya tuzlu su ( 1 µl ) ön tedavisi yapılan sıçanların hemorajinin 60. dakikasındaki ortalama arteryel kan basıncı sırasıyla 110±5 ve 58±3 mm Hg şeklinde bulundu.

Serebral yan ventrikül'e furegrelate ön tedavisi sonrası kalp atım sayısının tuzlu su verilen hayvanlarla aynı seyrettiği fakat hemoraji sonrası furegrelate ön tedavisi yapılan hayvanlarda kalp atım sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek (  $p<0.05$  ) olduğu gözlemlendi ( Şekil 13 ).

Rostral ventrolateral medulla ve Paraventriküler nükleus'a furegrelate enjeksiyonu sonrası kalp atım sayısını tuzlu su verilen hayvanlara göre yükselttiği gözlemlendi. Kanatma sonrasında furegrelate ön tedavisi yapılan hayvanların kalp atım sayıları, özellikle 10.dakikadan itibaren kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (  $p<0.05$  ) seyrettiği gözlemlendi ( Şekil 14,16 ).

Nükleus traktus solitarius'a furegrelate enjeksiyonu sonrası kalp atım sayısını tuzlu su hayvanlara göre yükselttiği gözlemlendi. Kanatma sonrası ise her iki grubun kalp atım sayıları arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi ( Şekil 15 ).



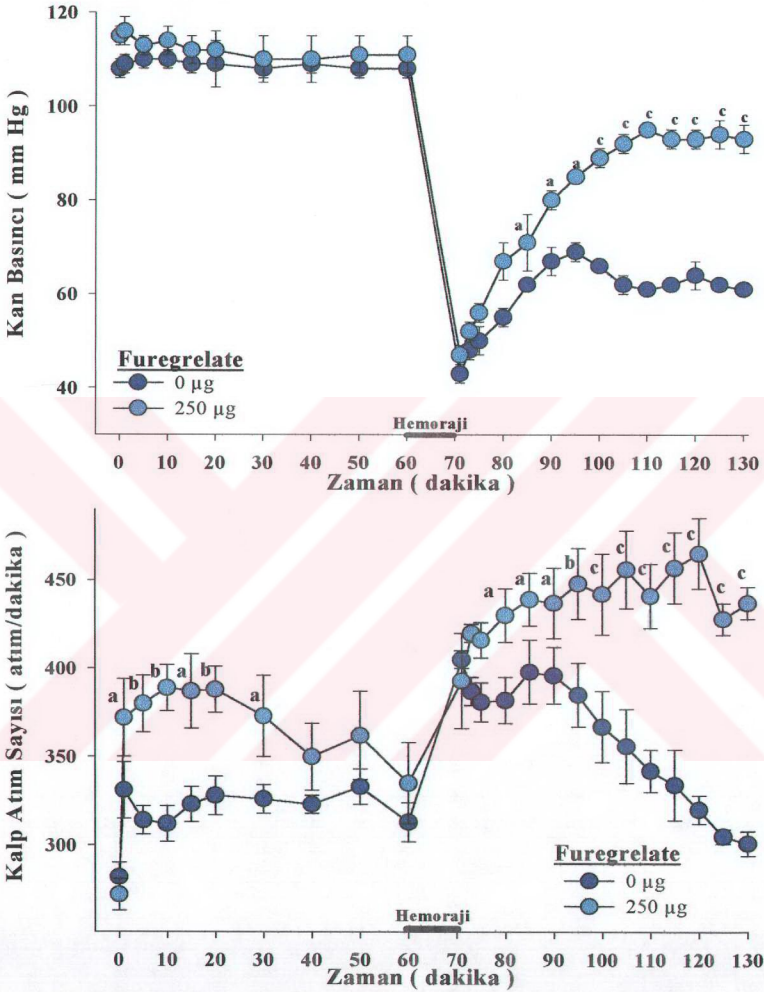


**Şekil 13. S.Y.V.'a yapılan furegrelate ön tedavisinin hemorajik şokun**

**oluşturduğu kan basıncı ve kalp atım sayısındaki değişikliklere etkisi.**

Siçanların, kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra S.Y.V.'e furegrelate ( 250 µg; S.Y.V. ) ya da tuzlu su ( 10 µl; S.Y.V. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındı. 60 dakikanın sonunda siçanlar kanatıldılar ve kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 siçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi.

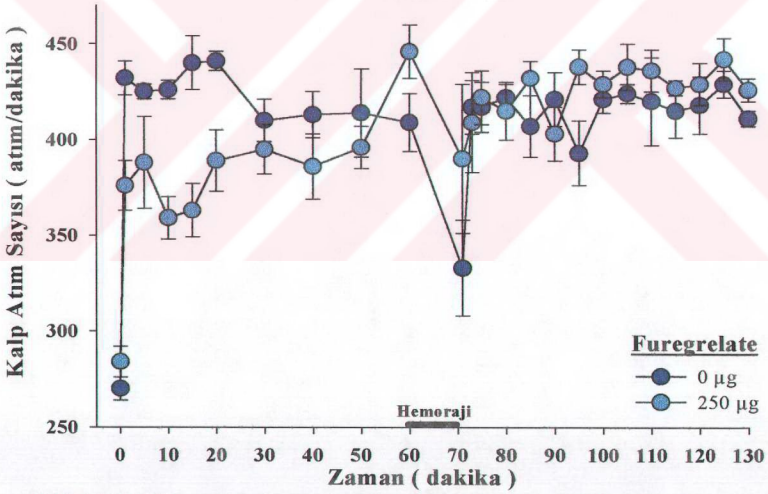
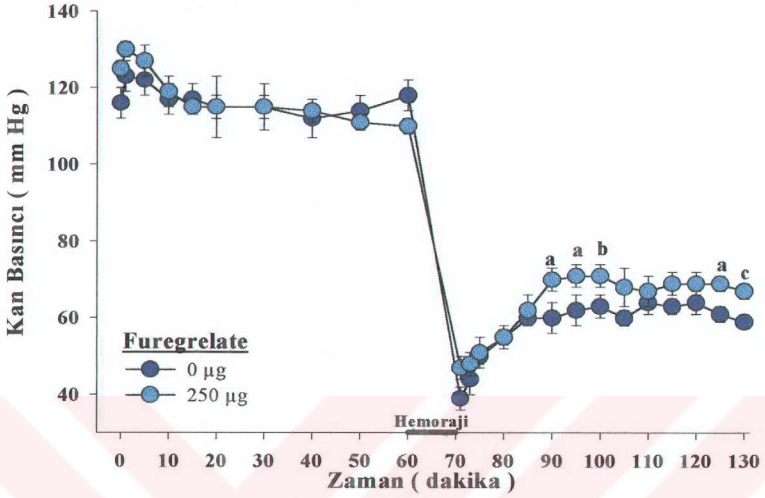
İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 ve <sup>c</sup>p<0.001, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir



**Şekil 14. R.V.L.M. 'a yapılan furegrelate ön tedavisinin hemorajik şokun**

**oluşturduğu kan basıncı ve kalp atım sayısındaki değişikliklere etkisi.**

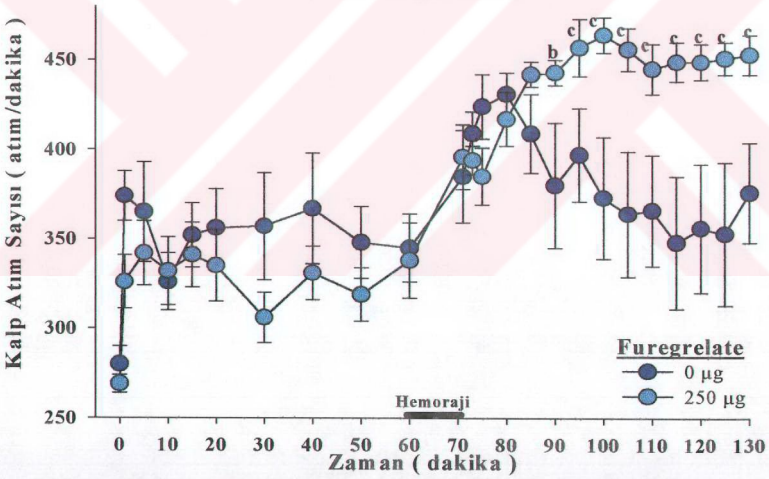
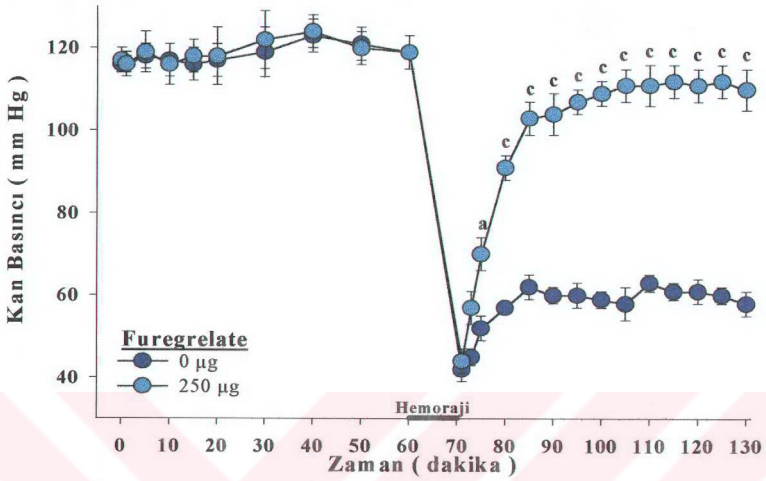
Şıçanların, kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra furegrelate ( 250 µg; R.V.L.M. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; R.V.L.M. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve şıçanlardan 60 dakika boyunca kan basıncı kalp atım sayısı kayıtları alındı. 60 dakikanın sonunda şıçanlar kanatıldılar, kanatma sonrasında şıçanların kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 şıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. \*p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 ve <sup>c</sup>p<0.001, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.



Şekil 15. N.T.S'a yapılan furegrelate ön tedavisininin hemorajik şokun

oluşturduğu kan basıncı ve kalp atım sayısındaki değişikliklere etkisi.

Şiçanların, kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra N.T.S.'a furegrelate ( 250 µg; N.T.S. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; N.T.S. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve şiçanlardan 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındı. 60 dakikanın sonunda şiçanlar kanatıldılar, kanatma sonrasında şiçanların kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 şiçanın ortalaması standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü ANOVA'yi takiben Dunnett testi ile yapıldı. <sup>a</sup>p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 ve <sup>c</sup>p<0.001, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.



**Şekil 16. P.V.N.'a yapılan furegrelate ön tedavisinin hemorajik şokun**

**oluşturduğu kan basıncı ve kalp atım sayısındaki değişikliklere etkisi.**

Şıçanların kontrol kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındıktan sonra P.V.N.'a furegrelate ( 250 µg; P.V.N. ) ya da tuzlu su ( 1 µl; P.V.N. ) enjekte edildi ( Dakika 0 ) ve sonra şıçanlardan 60 dakika boyunca kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları alındı. 60 dakikanın sonunda şıçanlar kanatıldılar, kanatma sonrasında şıçanların kan basıncı ve kalp atım sayısı kayıtları 60 dakika boyunca alındı. Değerler 5 şıçan ortalama ± standart hatası şeklinde verildi. İstatistiksel değerdendirmeler iki yönlü ANOVA'yı takiben Dunnett testi ile yapıldı. \*p<0.05, <sup>b</sup>p<0.01 ve <sup>a</sup>p<0.001, tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmanın sonuçları, bir TXA<sub>2</sub> analogu olan U 46619'un, merkezi yolla enjeksiyonunun, hemorajik şoktaki sıçanlarda, arteryal kan basıncını yükselttiğini ve hipotansiyonu düzelttiğini göstermektedir. Tromboksan A<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan SQ 29548 ile yapılan ön tedavi U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini bloke etmektedir. U 46619 enjeksiyonu sonrası, plazma adrenalin, noradrenalin, vazopressin düzeyleri ve plazma renin aktivitesi artmaktadır.  $\alpha_1$  adrenerjik reseptör antagonisti, vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti veya anjiotensin II reseptör antagonisti ile i. v. ( intravenöz ) yapılan ön tedavi U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini kısmen engellemektedir.

Beyinde sentezlenen eikosanoidlerin ekstraselüler alandan serebrospinal sıvıya geçtikleri ve serebrospinal sıvıdan kolaylaştırılmış diffüzyon ile koroid pleksusdan dolaşıma emildikleri belirtilmiştir (62,63). U 46619'un da, aynı mekanizma ile ventriküler sistemden dolaşıma geçmesi ve periferdeki damar daraltıcı etkisi ile hemorajik şokta hipotansiyonu düzeltebilmesi mümkündür. Fakat çalışmada merkezi olarak verilen en yüksek dozdaki U 46619'un ( 2  $\mu$ g ) intravenöz enjeksiyonu, hemorajik şoktaki sıçanların kan basıncında, herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu durum, merkezi yolla enjekte edilen U 46619 sonrası gözlenen kan basıncını yükseltici etkiye açık bir şekilde doğrudan merkezi mekanizmaların aracılık ettiğini göstermektedir.

Normatensif sıçanlarda, S.Y.V.'e enjekte edilen U 46619, hızlı fakat kısa süreli olarak kan basıncını artırıcı yanıt oluşturdu. Normatensif hayvanlarda, 1  $\mu$ g dozda U 46619'un S.Y.V.'e enjeksiyonu sonrası, kan basıncı  $26 \pm 3$  mm Hg ve 15 dakikalık bir artış oluşturdu ( veriler gösterilmedi ). Diğer taraftan hemoraji, kan basıncında uzun süreli ve  $70 \pm 2$  mm Hg'lık bir düşüşe neden oldu. U 46619'un 1 ve 2  $\mu$ g dozda S.Y.V. yolla enjeksiyonu, sıçanlarda hipotansiyonu düzeltti. Hipotansif koşullarda, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisi, hızlı ve uzun süreli olarak gözlendi. Etki ilk dakikalarda başladı ve enjeksiyondan sonra 5-10. dakikalarda en yüksek seviyesine ulaştı. Hipotansif koşullar altında, 1  $\mu$ g U 46619 enjeksiyonu sonrası, kan basıncında yaklaşık 60 mm Hg artış gözlendi ve bu artış 60 dakika kadar sürdü. Hipotansif koşullarda S.Y.V. yolla enjekte edilen U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisininin, aynı dozda normatensif hayvanlarda gözlenen kan basıncı artırıcı etkisine göre, hem daha büyük hem de daha uzun süreli olduğu görülmektedir. Hemoraji ve hipotansiyonda, serebral bazı prostaglandinlerin ve TXA<sub>2</sub>'nin lokal sentez ve salınımının arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (14,15). Hipotansif koşullarda, U



46619'un normatansif koşullara göre kan basıncını artırıcı etkisinin daha büyük olmasının nedeni, hemorajik hipotansiyon esnasında sentezlenen bu endojen TXA<sub>2</sub>'e, ekzojen olarak verilen TXA<sub>2</sub> anoluğunun ek etkisinden kaynaklanabilir. Bu nedenle, TXA<sub>2</sub> sentez inhibitörü olan furegrelate ön tedavisi yapılmış sıçanlarda, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini denedik. Serebral yan ventrikül yolla furegrelate ön tedavisi yapılarak endojen TXA<sub>2</sub> sentezinin bloke edilmesi, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisinde herhangi bir değişikliğe neden olmadı ( veriler gösterilmedi ). Bu sonuçlar, hemorajik şokta, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisine, beyinde sentezlenen endojen TXA<sub>2</sub>'nin katkısı olmadığını göstermektedir.

Hemorajik şokta, merkezi kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolleri olan R.V.L.M., N.T.S. ve hipotalamusun P.V.N.'a enjekte edilen U 46619 da, S.Y.V. enjekte edilen U 46619 yarattığı kan basıncındaki artışa benzer yanıtlar oluşturdu. Araştırılan tüm bölgelerde, kan basıncındaki en fazla artışın, enjeksiyondan sonra 5-10 dakika içinde olduğu gözlemlendi. Bölgelere göre doz yanıt profilinde bazı farklılıklar olmasına rağmen, elde edilen bulgular doza bağlı olarak U 46619'un kan basıncı artırıcı etkisini açıkça göstermektedir.

Hemoraji, tüm gruplarda sıçanların kalp atım sayısında artışa neden oldu. Hemoraji sonrası enjekte edilen U 46619, tuzlu su enjekte edilen hayvanların kalp atım sayılarına göre anlamlı bir fark oluşturmadı. Hemoraji sonrası gözlenen kalp atım sayısındaki artış, kanatılmaya karşı oluşan fizyolojik bir cevap olarak açıklanabilir.

U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisine, merkezi TXA<sub>2</sub> reseptörleri aracılık etmektedir. Çünkü, TXA<sub>2</sub> reseptör antagonisti SQ 29548 ile, S.Y.V., R.V.L.M., N.T.S. veya P.V.N.'da yapılan ön tedavi sonrası, aynı bölgelere enjekte edilen U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisi tamamen bloke olmuştur. Bu sonuçlar, normatansif sıçanlarda, U 46619'un, merkezi TXA<sub>2</sub> reseptörlerini aktive ederek kan basıncını artırması bildirimini (64) ile uyum göstermektedir.

Kanatma işleminin kendisi, plazmada vazoaaktif özellik gösteren bir çok molekülün düzeyinde artışa neden olur (49,50). Bunlar arasında kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolleri olan katekolaminler (adrenalin/noradrenalin), vazopressin ve renin aktivitesi başta gelir. Hemorajik şok durumunda, dışarıdan merkezi olarak verilen U 46619, plazma vazopressin, adrenalin/noradrenalin düzeyleri ve plazma renin aktivitesinde ek artışa neden olmuştur. Özellikle vazopressin salınımını düzenleyen, hipotalamus başta olmak üzere beyinde bir çok bölgede TXA<sub>2</sub> sentezlendiği belirtilmiştir (12,13,65), ayrıca prostaglandinler normal koşullarda (13,17,66,67) ve hipotansif koşullarda (18,68)



vazopressin seviyesini yükseltmektedir. Hipotalamus ve özellikle de hipotalamusun paraventriküler nükleus'unun merkezi sempato-adrenal sistemin kontrol merkezlerinden olduğu bildirilmiştir (48). Ayrıca son çalışmalarda beyinde sentezlenen prostaglandinlerin, merkezi sempato-adrenomedullar aktivitenin kontrolünden sorumlu olduklarını gösterilmiştir (69-72). Merkezi yolla uygulanan kortikotropin releasing faktör (70), nitrik oksit (11) veya N-metil D-aspartat (12) ile artırılan plazma adrenalini düzeyi ve yine merkezi yolla uygulanan araşidonik asit (72) ile artırılan plazma noradrenalin düzeyi, merkezi yolla uygulanan TXA<sub>2</sub> sentez inhibitörü furegrelate veya siklooksijenaz inhibitörü olan indometasin ile engellenmiştir. Son yıllarda, merkezi olarak enjekte edilen TXA<sub>2</sub>'nin, merkezi TXA<sub>2</sub> reseptörleri aracılığı ile plazma adrenalini ve noradrenalin düzeyinde önemli artışlar meydana getirdiği gösterilmiştir (69). Bu çalışmaların sonuçları, çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile uyumlu olup, TXA<sub>2</sub>'nin sempato-adrenal sistemin merkezi aktivitesi ve vazopressin sekresyonunun düzenlenmesine aracılık ettiğini göstermektedir. Böbreklerden salınan veya dolaşımdaki prostaglandinlerin, renin salınım mekanizmasının düzenlenmesinde etkili olduğu belirtilmesine rağmen (73), renin salınımı üzerine merkezi prostaglandinlerin etkisi hakkında delil yoktur. Elde ettiğimiz bulgular, hemoraji tarafından uyarılan plazma renin aktivitesinin, dışarıdan merkezi yolla verilen U 46619 ile daha da artırıldığını da ilk kez göstermektedir. Hemorajiden sonra, U 46619'un neden olduğu plazma adrenalini, noradrenalin ve vazopressin düzeyleri ve plazma renin aktivitesindeki ilave artışlar, hipotansif koşullardaki kan basıncını artırıcı etkinin güçlenmesini açıklayıcı bir faktör olabilir.

Çalışmada elde edilen bulgular, kanatılmış sıçanlarda, merkezi olarak uygulanan U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisine, açık bir şekilde bu üç hormon düzeyindeki artışların aracılık ettiğini göstermektedir. Çünkü,  $\alpha_1$  adrenerjik reseptör antagonisti prazosin, vazopressin V<sub>1</sub> reseptör antagonisti [ $\beta$ -mercaptan- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopentamethylenepropionyl<sup>1</sup>, O-Me-Tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vazopressin veya anjiotensin II reseptör antagonisti, saralasin ön tedavisi, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisini kısmi olarak bloke etmiştir.

Bulgularımız hemorajiye bağlı olarak ortaya çıkan kan basıncı düşüklüğüne, beyinde sentezlenen TXA<sub>2</sub>'nin aracılık ettiğini göstermektedir. Çünkü serebral yan ventrikül'e furegrelate ön tedavisi yapılmış sıçanlarda, hemorajiye bağlı kan basıncı düşüklüğünde azalma olduğu gözlemlendi. Diğer beyin bölgelerinde de furegrelate ön tedavisi yapılan hayvanlarda kan basıncı, kontrol hayvanlarından farklı olarak 2-5 dakika içerisinde geri döndü. Bu gözlenen etkiler araştırılan bölgelerde TXA<sub>2</sub>'nin kan basıncının

düzenlenmesinde rol oynadığını ve özellikle endojen TXA<sub>2</sub>'nin hipotansif koşullarda olumsuz bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Tromboksanlar da dahil olmak üzere, merkezi sinir sisteminde prostaglandinlerin, hemoraji veya hipotansiyon durumlarında yerel sentez ve salınımı artmaktadır (14,15). Fakat hemorajide, kardiyovasküler sistem ve hormon cevabı üzerine prostaglandinlerin rolleri hakkında çelişkili bildirimler vardır. Bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazin hemorajide, pentobarbital sodyum anestezisi altındaki sıçanlarda plazma vazopressin düzeyini artırdığı ve kan basıncında daha fazla düşüşe neden olduğu bildirilmektedir (16). Diğer taraftan indometasin ön tedavisinin, hemoraji ya da vena kava oklüzyonu yapılarak oluşturulan hipotansiyona alınan hormonal yanıtları azalttığı kan basıncındaki azalma üzerine hiçbir etkisi olmadığı belirtilmektedir (17,18). Elde edilen bulgular, daha önce yapılan çalışmalardaki bulgulardan farklılık göstermektedir (16-18). Siklooksijenaz enzim inhibitörü olan indometazin, tüm prostaglandinlerin sentezini bloke ederken, furegrelate sadece TXA<sub>2</sub> sentezini bloke eder. Serebral hipoperfüzyonda sadece TXA<sub>2</sub> değil PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> sentezi de uyarılır (17). Bu prostaglandinlerin kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle bütün bu prostaglandinlerin sentezlerinin bloke edilmesi, farklı kardiyovasküler etkilere neden olabilir. Ayrıca, furegrelate ön tedavisi yapılmış sıçanlarda, hemoraji sonrası kalp atım sayısının, kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum, hemoraji öncesi U 46619 ön tedavisi yapılan hayvanlarda kan basıncını ve kalp atım sayısının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu (74) göz önüne alınırsa, furegrelate ön tedavisi yapılmış sıçanlarda hemoraji sonrası gözlenen koruyucu etkisinin, endojen TXA<sub>2</sub>'nin hipotansif koşullarda kan basıncı ve kalp atım sayısının düzenlenmesine olumsuz bir etkisi nedeniyle olabileceğini gösterebilir.

Sonuç olarak bulgularımız, hemorajik şokta merkezi yolla uygulanan TXA<sub>2</sub> analogu U 46619'un belirgin kan basıncını artırıcı etki yarattığı ve hipotansiyonu düzelttiğini göstermektedir. U 46619, bu etkiyi tromboksan reseptörleri aracılığı ile yapmaktadır ve plazma katekolamin, vazopressin ve renin aktivitesinde yarattığı ilave artışlar periferde, U 46619'un kan basıncını artırıcı etkisine aracılık etmektedir. Ayrıca elde edilen bulgular, merkezi sinir sisteminde sentezlenen endojen TXA<sub>2</sub>'nin hipotansif koşullarda kan basıncının düzenlenmesine olumsuz bir katkısı olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. SHEN RF, TAI HH. Tromboxanes: synthases and receptors. *Journal of Biomedical Science*, 5: 153-172, 1998.
2. PAARLBERG KM, DE JONG CL, VAN GEIJN HP, VAN KAMP GJ, HEINEN AG, DEKKER GA. Vasoactive mediators in pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. *American Journal of Obstetric Gynecology*, 179:1559-1564,1998.
3. Reilly M and. Fitzgerald GA. Cellular activation by thromboxane A<sub>2</sub> and other eicosanoids. *European Heart Journal*, 14: 88-93, 1993.
4. HUSTED D, UPSHAW J, GRIDLEY KE, WOOD CE. Cellular localization of thromboxane synthase in ovine spinal cord and hindbrain. *Brain Research*, 971: 107-115, 2003.
5. GAO H, PENG B, WELCH WJ, WILCOX CS. Central thromboxane receptors: mRNA expression and mediation of pressor responses. *American Journal of Physiology*, 272(41) : R1493-1500, 1997.
6. WOOD CE, CUDD TA, KANE C, ENGELKE K. Fetal ACTH and blood pressure responses to thromboxane mimetic U-46619. *American Journal of Physiology*, 265 (4 pt 2): R858-862, 1993.
7. BERNARDINI R, CHIARENZA A, CALOGERA AE, GOLD DW, CHROUSON GP. Arachidonic acid metabolites modulate rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. *Neuroendocrinology*, 50: 708-715, 1989.
8. NISHIHARA M, YOKOTANI K, INOVE S, OSUMI Y. U 46619, a selective thromboxane A<sub>2</sub> mimetic, inhibits the release of endogenous noradrenaline from the rat hippocampus in vitro. *Japan Journal of Pharmacology*, 82: 226-231, 2000.
9. OKADA S, MURAKAMI Y, YOKOTANI K. Role of brain thromboxane A<sub>2</sub> in the release of noradrenaline and adrenaline from adrenal medulla in rats. *European Journal of Pharmacology*, 467: 125-131, 2003.
10. MURAKAMI Y, YOKOTANI K, OKUMA Y, OSUMI Y. Thromboxane A<sub>2</sub> is involved in the nitric oxide-induced central activation of adrenomedullary outflow in rats. *Neuroscience*, 87: 197-205, 1998.
11. OKADA S, MURAKAMI Y, NISHIHARA M, YOKOTANI K, OSUMI Y. Perfusion of the hypothalamic paraventricular nucleus with *N*-Methyl-D- Aspartate produces thromboxane A<sub>2</sub> and centrally activates adrenomedullary outflow in rats. *Neuroscience*, 96: 585-590, 2000.
12. WILCOXS CS, GAO H, VERBALIS JG, WELCH WJ. Role of AVP in pressor responses during activation of central TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> receptors. *American Journal of Physiology*, 273: H1927-1932, 1997.
13. SIREN AL, SVARTSTROM-FRASER M, PAAKKARI I. Central cardiovascular effects of the endoperoxide analogue U-46619 in rats. *Prostaglandins Leukotrienes Med.*, 17: 381-386, 1985.
14. KONG DL, PROUGH DS, WHITLEY JM, TAYLOR C, VINES S, DEAL DD, DEWITT DS. Hemorrhage and intracranial hypertension in combination increase cerebral production of thromboxane A<sub>2</sub>. *Critical Care of Medicine*, 19: 532-538, 1991.
15. CHEMTOB S, BEHARRY K, REX J, VARMA DR, ARANDA JV. Changes in cerebrovascular prostaglandins and thromboxane as a function of sistemic blood pressure. Central blood flow autoregulation of newborn. *Circulation Research*, 67: 674-682,1990.

16. BROOKS DP, SHARE L, CROFTON JT, NASJLETTI A. Central indomethacin enhances volume-dependent vasopressin release. *American Journal of Physiology*, 247: R1017-R1021, 1984.
17. BROOKS DP, SHARE L, CROFTON JT. Role of brain prostaglandins in the control of vasopressin secretion in vitro. *Neuroendocrinology*, 118: 1716-1722, 1986.
18. TONG H, LAKHDIR F, WOOD CE. Endogenous prostanoids modulate the ACTH and AVP responses to hypotension in late gestation fetal sheep. *American Journal of Physiology*, 275: R735-741, 1998.
19. GUYTON AC. *Textbook of medical physiology (Tıbbi fizyoloji)*. Çeviren: ÇAVUŞOĞLU H, cilt 2, 9. baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, sayfa 161-313, 1999.
20. YAMAN K. *Fizyoloji* 3. baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa, sayfa 113-188, 1999.
21. SINGEWALD N, PHILIPPU A. Involvement of biogenic amines and amino acids in the central regulation of cardiovascular homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 17: 356-363, October 1996.
22. LAWRENCE AJ, JARROTT B. Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Progress. Neurobiology*, 48 : 21-53 1996.
23. KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM. *Principles of neural Science*. 3<sup>th</sup> edition, Elsevier Science Publishing Co., Amsterdam, page 770-772, 1991.
24. PYNER S, COOTE JH. Identification of an efferent projection from the paraventricular nucleus of the hypothalamus terminating close to spinally projecting rostral ventrolateral medullary neurons. *Neuroscience*, 88 : 949-957, 1999.
25. HORIUCHI J, POTTS PD, POLSON JW, DAMPNEY RAL. Distribution of neurons projecting to the rostral ventrolateral medullary pressor region that are activated by sustained hypotension. *Neuroscience*, 89: 1319-1329 1999.
26. CALARESU FR, YARDLEY CP. Medullary basal sympathetic tone. *Annual Review of Physiology*, 50: 511-524, 1988.
27. GUERTZENSTEIN RG, SILVER A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventrolateral surface of medulla by glycin lesions. *Journal of Physiology* 242: 489-503, 1974.
28. McALLEN RM, NEIL JJ, LOEWY AD. Effects of kainic acid applied to the ventral surface of the medulla oblongata on vasomotor tone, the baroreceptor reflex and hypothalamic autonomic responses. *Brain Research*, 238 (1): 65-76, 1982.
29. REIS DJ, MORRISON S, RUGGIERO DA. The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of blood pressure. *Hypertension*, 11 (2 pt2): 8-13, 1988.
30. GRANATA AR, RUGGIERO DA, PARK DH, JOH TH, REIS DJ. Brain stem area with C1 epinephrine neurons mediates baroreflex vasodepressor responses. *American Journal of Physiology*, 248 (2): H547-H567, 1985.
31. MORRISON SF, ERNBERGER P, MILNER TA, CALLAWAY T, GANG A, REIS DJ. A Glutamate mechanism in the intermediolateral nucleus mediates sympathoexcitatory responses to stimulation of rostral ventrolateral medulla. *Progress Brain Research*, 81: 159-169, 1989.
32. ROSS CA, RUGGIERO DA, PARK DH, JOH TH, SVED AF, FERNANDEZ-PARDAL J, SAAVEDRA JM, REIS DJ. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *Journal of Neuroscience*, 4 (2): 474-494 1984.
33. HILTON SM, MARSHALL JM, TIMMS RJ. Ventral medullary relay neurons in the pathway from the defence areas of the cat and their effect on blood pressure. *Journal of Physiology*, 345: 149-166 1983.

34. HOWE PR, KUHN DM, MINSON JB; STEAD BH, CHALMERS JP. Evidence for a bulbospinal serotonergic pressor pathway in the rat brain. *Brain Research*, 270 (1): 29-36, 1983.
35. DAMPNEY RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiological Reviews*, 74 (2): 323-364, 1994.
36. DAMPNEY RAL. GOODCHILD AK, ROBERTSON LG, MONTGOMERY W. Role of ventrolateral medulla in vasomotor regulation: a correlative anatomical and physiological study. *Brain Research*, 249 (2): 223-235, 1982.
37. McALLEN RM, WOOLLAND S. Exploration of the cats medullary surfaces by microinjection of excitant amino acid *Journal of Physiology*, 346: 35, 1983.
38. BADOER E, McKINLEY MJ, OLDFIELD BJ, McALLEN RM. A comparison of hypotensive and non-hypotensive hemorrhage on fos expression in spinally projecting neurons of paraventricular nucleus and rostral ventrolateral medulla. *Brain Research*, 610: 216-223, 1993.
39. GRAHAM JC, HOFFMAN GE, SUED AF. c-Fos expression in brain in response hypotension and hypertension in conscious rat. *Journal of Autonomic Nervous System*, 55: 92-104, 1995.
40. LI YW, DAMPNEY RAL. Expression of fos -like protein in brain following sustained hypertension and hypotension in conscious rabbits. *Neuroscience*, 61: 613-634, 1994.
41. SUN MK, GUYENET PG. GABA-mediated baroreceptor inhibition of reticulospinal neurons. *American Journal of Physiology*, 249 (2): R672-80, 1985.
42. SUN MK, GUYENET PG. Arterial baroreceptor and vagal inputs to sympathoexcitatory neurons in rat medulla. *American Journal of Physiology*, 252 (2): R699-709, 1987.
43. POTTS PD, POLSON JW, HIROOKA Y, DAMPNEY RAL. Effect of sinoaortic denervation on fos expression evoked by hypertension and hypotension in conscious rabbits *Neuroscience*, 77: 503-520, 1997.
44. HORIUCHI J, POTTS PD, POLSON JW, DAMPNEY RAL. Distribution of neurons projecting to the rostral ventrolateral medullary pressor region that are activated by sustained hypotension. *Neuroscience*, 89 (4): 1319-1329, 1999.
45. BADOER E. Cardiovascular role of parvocellular neurones in the paraventricular nucleus of hypothalamus. *News in Physiological Sciences*, 11: 43-47, 1996.
46. SHAFTON AD, RYAN A, BADOER E. Neuron in the hypothalamic paraventricular nucleus send collaterals to the spinal cord and to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Research*, 801: 239-243, 1998.
47. GANONG WF. *Physiology of Ganong (Ganong Tıbbi Fizyoloji)*. Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, cilt 2, 17. baskı, Barış Kitabevi, İstanbul sayfa 631-790, 1996.
48. SWANSON LW, SAWCHENKO PE. Paraventricular nucleus: a site for the integration of neuroendocrine and autonomic mechanism. *Neuroendocrinology*, 31: 410-417, 1980.
49. BADOER E, MEROLLI J. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus that project the rostral ventrolateral medulla are activated by haemorrhage. *Brain Research*, 791: 317-320, 1998.
50. SAVCI V, GOKTALAY G, ULUS IH. Intracerebroventricular choline increases plazma vasopressin and augments plazma vasopressin response to osmotic stimulation and hemorrhage. *Brain Research*, 942: 58-70, 2002.
51. SAVCI V, CAVUN S, GOKTALAY G, ULUS IH. Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive



- animals: the involvement of cholinergic system. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacology*, 365: 388-398, 2002.
52. SECHER NH, PAWELCZYK JA, LUBBROOK J. Blood loss and shock. 1<sup>th</sup> edition, Rowland Phototypesetting Ltd., Great Britain, page 37-93, 1994.
  53. NARUMIYA S, SUGIMATO Y, USHIKUBI F. Prostanoid receptors : Structures, properties, and functions. *Physiological Reviews*, 79 (4) : 1193-1225, 1999.
  54. HALUSHKA PV. Thromboxane A<sub>2</sub> receptors: Where have you gone? *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 60 (4-6) : 175-189, 2000.
  55. COCEANI F, LEES J, BISHAI I. Further evidence implicating prostaglandin E<sub>2</sub> in the genesis of pyrogen fever. *American Journal of Physiology*, 254: R463-469, 1988.
  56. MILTON AS. Thermoregulatory actions of eicosonoids in central nervous system with particular regard to pathogenesis of fever. *Annals of the New York Academy Science*, 559: 392-410, 1989.
  57. CHIU EK, RICHARDSON JS. Cardiovascular responses to central and peripheral prostaglandins in the anesthetized rat. *European Journal of Pharmacology*, 87: 7-14, 1983.
  58. BEHRMAN HR. Prostaglandins in hypothalamo-pituitary and ovarian function. *Annual Review of Physiology*, 41: 685-700, 1979.
  59. JOHNSON RW, CURTIS SE, DANTZER R, KELLEY KW. Central and peripheral prostaglandins are involved in sickness behaviour in birds. *Physiology and Behavior*, 53: 127-131, 1993.
  60. PAXINOS G, WATSON C. The rat brain in stereotaxic coordinates, San Diego, 1986.
  61. ULUS IH, ARSLAN BY, SAVCI V, KIRAN BK. Restoration of blood pressure by choline treatment in rats made hypotensive by haemorrhage. *British Journal of Pharmacology*, 116: 1911-17, 1995.
  62. BITO LZ, DAVSON H, HOLLINGSWORTH JR. Facilitated transport of prostaglandins across the blood-cerebrospinal fluid and blood barriers. *Journal of Physiology (London)*, 256: 273-285, 1976.
  63. KRUNIC N, ADAMSON L, BISHAI I, COCEANI F. Prostaglandin uptake and catabolism by the choroid plexus during development in sheep. *Development of Brain Research*, 100: 82-89, 1997.
  64. CUDD TA. Thromboxane A<sub>2</sub> acts on the brain to mediate hemodynamic, adrenocorticotropin and cortisol responses. *American Journal of Physiology*, 274: R1353-R1360, 1998.
  65. IHIKAWA SE, SAITO T, YOSHIDO S. The effect of prostaglandins on the release of arginine vasopressin from the guinea pig hypothalamus neurohypophyseal complex in organ culture. *Endocrinology*, 108: 193-198, 1991.
  66. BROOKS DP, SHARE L, CROFTAN JT, NASJETTI A. Central indomethacin enhances volume-dependant vasopressin release. *American Journal of Physiology*, 247: R1017-1021, 1984.
  67. YOMOMATO M, SHARE L, SHADE RE. Effect of ventriculocisternal perfusion with angiotensin II and indomethacin on vasopressin concentration. *Neuroendocrinology*, 25: 166-173, 1978.
  68. YAMAGUCHI K, HAMA H, WATANABE K. Possible participation of prostaglandins generated in the anteroventral third ventricular region in the hypovolemia-induced vasopressin secretion of conscious rats. *European Journal of Endocrinology*, 138: 206-215, 1998.
  69. MURAKAMI Y, OKADA S, NISHIHARA M, YOKOTAMI K. Roles of prostaglandin E<sub>2</sub> and thromboxane A<sub>2</sub> in activation of the central sympatho-



- adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 452: 289-294, 2002.
70. YOKOTANI K, MURAKAMI Y, OKADA S, HIRATA M. Role of brain arachidonic acid cascade on central CRF<sub>1</sub> receptor-mediated activation of sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 419: 183-189, 2001.
  71. YOKOTANI K, OKUMA Y, OSUMI Y. Recombinant interleukin-1 beta inhibits gastric acid secretion by activation of central sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 279: 233-239, 1995.
  72. YOKOTANI K, WANG M, MURAKAMI Y, OKADA S, HIRATA S. Brain phospholipase A<sub>2</sub> -arachidonic acid cascade is involved in the activation of central sympatho-adrenomedullary outflow in rats. *European Journal of Pharmacology*, 379: 341-347, 2000.
  73. WAGNER C, JENSEN BL, KRAMER BK, KURTZ A. Control of the renal renin system by local factors. *Kidney International Supplement*, 67: S78-83, 1998.
  74. YALCIN M, SAVCI V. Central thromboxane A<sub>2</sub> mediates hemorrhagic hypotension in rats. *Neuroanatomy* 2 (1): 30, 2003.



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yetişmemde çok önemli pay sahibi olan Değerli Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Fahrünisa CENGİZ'e ve doktora tez konumun belirlenmesinde, planlı ve programlı bir şekilde çalışmamın gerçekleştirilmesinde ve sonuçlandırılmasında her zaman yanımda olup bana destek olan ve doğru yolu gösteren Değerli İkinci Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Vahide SAVCI'ya sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olup, maddi ve manevi olarak desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen babama, anneme, kardeşlerime ve eşim Emel'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca Anabilim Dalı Başkanımız, Sayın Prof. Dr. Kemalettin YAMAN'a ve Tez çalışmamı Laboratuvarlarında yapmama izin veren, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr. İsmail Hakkı ULUS'a teşekkür ederim.

Yine doktora eğitimim ve çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen, Sayın Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL'a, Doç. Dr. Sibel GÜRÜN'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Sinan ÇAVUN'a Sayın Uzman Dr. Gökhan GÖKTALAY'a, Sayın Araş. Gör. Dr. Mehmet CANSEV'e Sayın Araş. Gör. M. Sertaç YILMAZ'a, Sayın Araş. Gör. Dr. Emre HAMURTEKİN'e, Sayın Araş. Gör. Aylin KÖSELER'e, Sayın Araş. Gör. Zafer GENÇ'e Sayın Araş. Gör. Sibel Nadja ZAUGG'a, Araş. Gör. Füsün AK'a, Kimyager Sami AYDIN ve Biyolog Şevket DOĞRUSÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca doktora eğitimim ve çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen, Sayın Doç. Dr. Nurten GALİP'e, Sayın Yard. Doç. Dr. Cenk AYDIN'a ve teknisyenimiz Sayın Orhan ÖZKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca doktora çalışmamı yapabilmem için maddi destek sağlayan Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonuna ve doktora çalışmama imkan sağlayan Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Enstitüsüne teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

04-12-1975 yılında Ankara'da doğdum. İlk öğrenimimi Nuh Eski Yapan İlkokulunda, orta öğrenimimi ve liseyi, Keçiören Fatih Sultan Mehmet Lisesinde bitirdim. 1992 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım. 1997 yılının Temmuz ayında aynı fakülteden mezun oldum. 13 Nisan 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak girdim. Eylül 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimime başladım. Doktora eğitimimi tamamladıktan sonra Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında görevime devam etmeyi düşünüyorum. Evliyim.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
EĞİTİM BAKANLIĞI  
EĞİTİM TEKNOLOJİLERİ MERKEZİ**