

İ. N. H. /

Ş. A. /

M. T. /

M. /

BİLDİRİLER 2

G. /

M. /

Ş. /

K. /

S. /

**TÜRK
FİZYOLOJİK BİLİMLER DERNEĞİ
IV. BİLİMSEL KONGRESİ
TEBLİĞLERİ**

v. /

Y. /

26 - 27 MAYIS 1975

Y. /

H. /

G. /

M. /

J. /

S. /

M. /

Ş. /

1976 ANKARA

F. /

BİLDİRİLER 2

Maai Bor

TÜRK
FİZYOLOJİK BİLİMLER DERNEĞİ
IV. BİLİMSEL KONGRESİ
TEBLİĞLERİ

26 - 27 MAYIS 1975

1976 ANKARA

ÖNSÖZ

Bildiriler kitabımızın bu ikinci cildi: Türk Fizyolojik Bilimler Derneğinin 1975 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde bu kültür yuvarımızın sayın idarecilerinin değerli yardımları ile müştereken tertiplenen 4. Bilimsel Kongresindeki tebliğlerin bazılarını derlemektedir. Bütün arzu ve çabamıza rağmen hepsini toplamamız mümkün olmadı. Çünkü tebliğ edilen çalışmalardan bazıları başka yerlerde yazılmıştır, bazı ise bekleyebildiğimiz süre içinde bize gönderilmedi.

Şimdi gerçekleştiğini memnuniyetle gördüğümüz derlemelerin ikinci cildi aslında bir merhalelidir. Çünkü bu suretle cemiyetimizin bir geleneği haline gelmektedir. Bundan sonraki yıllarda ancak daha iyisini başarmak mümkün olur. Bunun da gerçekleştiğini görmeği ümit ederiz.

Gerek Kongrenin tertiplenmesinde gerek kitabın basılmasında hizmeti geçen bütün meslekdaş ve arkadaşlarıma ve bilhassa Ege Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Necati AKGÜN ve aynı Üniversite Tıp Fakültesi Fizyoloji Kürsüsü mensuplarına ve kitabın basılması için emeği geçen TBTA Bilim Kurulu ve Matbaa mensuplarına, T. Fizyolojik Bilimler Derneği adına teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Prof. Dr. Naci BOR
T. Fizyolojik Bilimler Derneği
Genel Sekreteri

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Ö N S Ö Z	III
Deneysel Hemorajik Şokta Köpek Karaciğeri İnce Yapısı Dr. Yavuz ÖZORAN, Dr. Afet GÖRGEN, Dr. İlhan KERSE, Dr. Naci BOR	1
Deneysel Hemorajik Şokta Köpek Çizgili Kas İnce Yapısı Dr. Yavuz ÖZORAN, Dr. Afet GÖRGEN, Dr. İlhan KERSE, Dr. Naci BOR	11
Deneysel Hemorajik Şokta Köpek Pankreası Langerhans Adası İnce Yapısı Dr. Afet GÖRGEN, Dr. Yavuz ÖZORAN, Dr. İlhan KERSE, Dr. Naci BOR	17
Hipoksi ve Hiperkapni'ye Cevap Bakımından Yeni-Doğan Yavru Tavşanların Kemoreseptör Refleks Mekanizmalarının Fonksiyonel Durumu Ferhan ARSAN	24
Glükagon'un Hepatik ve Periferik Etkileri ile Glükagon ve İnsülin Antagonizması A. Sevim DEVRİM, Ergin SENCER ve Halûk ALP	43
Hiperinsülinemik Haller A. Sevim DEVRİM, Ergin SENCER ve Halûk ALP	49
Çeşitli Derecelerdeki Kanatmalara Verilen Adrenal Modüller Cevap M.Ş. ZİLELİ, O. GEDİK, N. ADALAR, Ş. ÇAĞLAR	54
Çocukluk Çağı Sirozlarında Hiperinsulinemi Türkiz GÜRSEL, Şinasi ÖZSOYLU ve Naci BOR	61

Tavşanlarda Sodyum Salisilat ve Fulufenamik Asidin Bazı Hormon ve Enzim Düzeyleriyle Lipit Metabolizmasına Etkileri Hikmet KOYUNCUOĞLU, Hikmet ÖZ, Ece GENÇ, Halil SAĞDUYU, Gülçin AYKAÇ, Ahmet SİVAS ve Müjdat UYSAL	69
Şokta Plazma Katekolamin Seviyeleri ile Net İnsülin Salgısı Naci M. BOR, Şerafettin ÖZKURT, Muhlise ALVUR, İsmail H. ULUS	78
Hemorrajinin Norepinefrin ve Epinefrin Sentezine Etkisi M.Ş. ZİLELİ, O. GEDİK	83
Kulak Burun Boğaz Hekimliğinde Hava ile Fizik ve Fizyolojik Bağlantılar Dr. Metin ARAT	89
Farklı Fizyolojik Durumlarda İntrogostrik Basınç Değişiklikleri Dr. Rauf SEZER, Dr. Friedrich REIMANN, Dr. Semra ÇALANGU, Dr. Nurten EROL	94
Normal ve İmmün Kobay Peritoneal Makrofajlarının Fogositik Aktiviteleri Üzerine "In Vitro" Phytohemagglutinin (PHA) İlavelerinin Etkisi M. GÜNGÜZ, F. BÜYÜKKEÇECİ, S. ÇİFTER	107
Monoamin Oksidaz İnhibitörleri ile Androjenlerin Kan Kolesterol Seviyesine Etkileri Dr. Rüknettin TANALP, Bilge UZALP	121
Normal ve Hemokromatozlu Tavşanlarda Splenektomiden Önce ve Sonra Serumda İnsülin Değişmeleri Hayriye DERİN, Muhlise ALVUR, Sermet ERLAÇIN, Necdet DOĞU	129
Tavşanlarda Soğyum Salisilat ve Flufenamik Asidin Bazı Hormon ve Enzim Düzeyleriyle Lipid Metabolizmasına Etkileri Hikmet KOYUNCUOĞLU, Hikmet ÖZ, Ece GENÇ, Halil SAĞDUYU, Gülçin AYKAÇ, Ahmet SİVAS ve Müjdat UYSAL	138
Aspirinin İntrinsik Pıhtılaşmaya Etkisi Mustafa KARACA, Banu ÇİÇEK BÖLÜKOĞLU	147
Normal Şahıslarda Laktoz Eksikliği İnsidansının İncelenmesi Nurten EROL, Rauf SEZER	154
Köpeklerde İnsülin Hipoglisemisinde Adrenal Medullada Süratli Katekolamin Sentezi M.Ş. ZİLELİ, O. GEDİK	162
Hormonlarda Kalsiyum İonları Arasındaki Karşılıklı İlişkiler M.Ş. ZİLELİ	167
Köpeklerde Tiroid ve Paratiroidlerin Hiperkalsemik Kanla Perfüzyonuna Rezerpine'inin Etkisi M.Ş. ZİLELİ, O. GEDİK	192

DeneySEL Hemorajik Şokta Köpek Karaciğeri İnce Yapısı*

Dr. Yavuz ÖZORAN**, Dr. Afet GÖRGEN***
Dr. İlhan KERSE****, Dr. Naci BOR*****

Şok etiopatogenezi, bu konuya yönelik çok sayıda araştırma yapılmasına karşın günümüzde de yeterince aydınlatılmamış konulardandır. Şokta dolaşım bozukluğu ve doku geçirgenliği azalması her organda hemodinamik ve metabolik değişikliklerin yanı sıra yapısal farklanmaya da neden olmaktadır. Yapı bilimciler deneysel hemorajik şok modellerinde çeşitli organları özellikle karaciğer ve iskelet kasını ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde incelemişlerdir (1, 2, 3, 4, 5, 6).

1970 yılında Lazarus, hemorajik şokta karaciğer parankima hücre çekirdeğinde ribonükleik asit sentezinin -şok evrelerine de bağlı olarak değiştiğini göstererek bir kez daha hücre enerji metabolizması bozukluğuna neden olan hemorajik şokun moleküler düzeyde bir hastalık olduğunu dikkati çekmiştir (7). Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda hemorajik şokta karaciğer parankima hücreleri organel ve inklüzyonları açısından özellikle araştırılmıştır (5, 6).

Şokun geri dönüşlü (reversible) ve geri dönüşsüz (irreversible) evrelerindeki farklı hemodinamik ve metabolik koşullar da gözönüne alınarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde geliştirilen standardize hemorajik şok modelinde köpek

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı ve Cerrahi Araştırma Merkezi Ortak Çalışması.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

*** Aynı Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

**** Aynı Bilim Dalı Profesörü

***** Aynı Fakülte Fizyoloji Profesörü ve Cerrahi Araştırma Merkezi Müdürü

karaciğeri ince yapısı tartışmalı olan konuya ve kliniğe katkıda bulunabilmek ereği ile incelendi.

Materyel ve Metod

Çalışma iki grup doku materyali kullanıldı.

Birinci grup doku materyali kanama başlatılmadan önce, köpek karaciğerinden alındı ve bundan kontrol grubu olarak yararlanıldı.

İkinci grup doku materyali Lamson ve De Turk tarafından tariflenen Fine'nin modifiye yöntemine göre Lamson şişesi aracılığı ile 2 1/2 saat kanatılmış köpek karaciğerinden alındı (8, 9, 10).

Dokular laboratuvarımızda uygulanan elektron mikroskobu doku izleme yöntemlerine göre izlendi (11, 12, 13, 14). İnce kesitler Reynolds'un kurşun sitrat'ı ile kontrastlanarak Carl Zeiss EM-9A elektron mikroskobu ile incelendi (15).

Bulgular ve Tartışma

Tartışmalı olan şok etiyopatogenezine yönelik çalışmalar çoğunlukla fizyolojik ve biyokimyasal yöntemlere dayanmaktadır (8, 9, 10, 16). Lazarus, yapısal protein sentezinin şok evrelerine bağlı değişkenliğini göstermesinden sonra bu konudaki yapısal çalışmalar hız kazanmıştır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Yapı bilimciler hemorajik şokta kritik organ olarak nitelendirdikleri karaciğer, böbrek, iskelet ve kalp kası üzerinde deneysel şok modelleri ile araştırmalar yapmaktadırlar (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 18, 20, 21). Işık mikroskopu düzeyinde hemorajik şokta karaciğer lobcuklarında perisentral engorjman gözlenmektedir (2). şokun çeşitli evrelerinde karaciğer yapısını inceleyen Feroldi ve arkadaşları, şok başlangıcından 45 dakika sonra karaciğerde vasküler konjesyon, 2 saat sonra hemorajik nekroz, 2,5 saat sonra ise, parankima hücrelerinde vakuoler dejeneresans ve ödem ile endotel hücrelerinde destrüksiyon izlemişlerdir (4). İnce yapı düzeyindeki çalışmalarda sitoplazmada ödem ile çeşitli organel ve inklüzyonlarda yapısal değişiklikler saptanmaktadır (2, 3, 4, 6, 17, 18, 19, 22).

şokta çekirdek ribonükleoprotein sentezi değişikliği gösterilmiş olmasına karşın, diğer araştırmacılar gibi bizde karaciğer parankima hücresi kromatin dağılımında yapısal bir farklılık izleyemedik (şekil 1-7) (7). Diğer araştırmacıların deyinmedikleri bir bulgumuzda çekirdek içinde ve sitoplazmada gözlediğimiz kristaloidlerdir (şekil 5, 6). Çeşitli hayvan türlerinde, organların parankima hücreleri içinde kristaloidler tariflenmektedir (32, 33, 34). Kristaloidler çoğunlukla protein yapılı inklüzyonlardır (34). Buna dayanarak normalde gözlemediğimiz yalnızca hemorajik şokta saptadığımız çekirdek içi ve sitoplazmadaki kristaloidin varlığını şokta normal düzeninden sapan hemodinamik ve metabolik

koşullara ve şoktaki değişik nükleoprotein sentezine bağlayabiliriz (7).

Hemorajik şokta karaciğer parankima hücrelerindeki en belirgin değişikliğin mitokondrionlarda olduğunu, diğer araştırmacılar gibi bizde saptadık (Şekil 3, 4, 5, 6) (2, 3, 4, 6, 17, 18, 19, 21, 22). Araştırmacıların çeşitli şok modellerinde izledikleri mitokondrionlarda şişme, matriks densite ve krista azalması, granül yokluğu elektron mikrograflarda dikkati çekti (Şekil 4) (17, 18), 19, 21, 22, 31). Daha ileri yapısal dejenerasyon gösteren mitokondrionların dış zarlarının yer yer silindiği, gözlendi (Şekil 4) (22). Bazı yapı bilimcilerin deyindikleri mitokondrion içi parakristalin oluşumları gözleyemedik (3, 4). Hemorajik şoktaki mitokondrion yapısal bozukluğu şoktaki aerobik oksidasyon değişimine bağlıdır (2). Aerobik oksidasyon ise yalnızca şok nedeni ile oluşan, hücre sel hipoksiye değil, nöroendokrin cevaba, kapiller perfüzyon azlığı sonucu ekstra selüler sıvı kimyasal ve fiziksel değişikliğine de bağlıdır (2, 5, 29). Yukarıda sayılan nedenler mitokondrionlarda yapısal defekt ve oksidatif fosforilasyon bozukluğu oluşturmakta, hücre içinde sıvı toplamakta ve enerji yapımı defektif olmaktadır (6).

Hemorajik şokta mitokondrionların rolünü yeterince açıklığa kavuşturabilmek ereği ile şok süresince deney hayvanlarına mitokondrion süspansiyonu verilmiştir (30). Erken evrede organizmanın kompensasyonu için yardımcı olduğu, geç evrede ise ana fizyolojik parametrelere etkisiz kaldığı saptanmıştır (30). Şok sonrası evrede (post hemorrhagic adynamic state) organizmaya mitokondrion süspansiyonu verilmesi kompensasyonu hızını arttırmaktadır (30).

Vak'amızda granüllü endoplazma retikulumu tüplerinin normal görülmesine karşın granülsüz endoplazma retikulumu tüplerinin görülmemesi Ashford'un bulgularına uymamaktadır (22). Oysa glikojenin morfolojik silinmesini bizde izledik (Şekil 4, 5) (22).

Karaciğer ince yapısına çeşitli enzim sistemlerine etkili olan maddeler ve koşullarda şoka benzer etki göstermektedir. Örneğin, koloidal civa (20), difteri toksini (23), ethionine (24), endotoksin (27) ve Ferritin (28) karaciğer parankima hücresi mitokondrionlarında yapısal bozukluğa neden olmaktadır.

Parankima hücreleri dışında Kupffer hücrelerinde de mitokondrionlarda şişme, granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu tüplerinde genişleme izledik (Şekil 7).

Karaciğerde ince yapı düzeyinde bu değişiklikler şokun iki evresine bağlı görülmektedir (4).

1. Hemodinamik evre: Karaciğer parankima hücresi portal sirkülasyona karşı direnç kazanır.

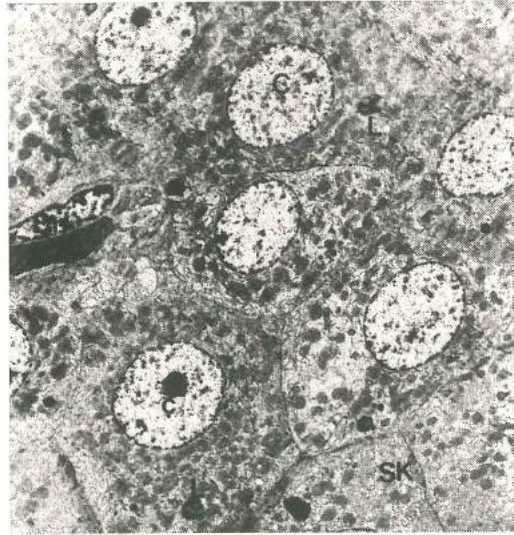
2. Biyokimyasal evre: Kanda şeker ve laktik asit seviyesi artar.

Şokun bu evrelere bağlı olarak önce hücre organellerinin zarlarını bozduğu, daha sonra organelleri harap ettiği anlaşılmıştır (26). Kortikosteroidler şokta organel zarlarını korurlar (25, 26, 31). Bu nedenle farmakolojik dozlarda verilen kortikosteroidler şokta hayat kurtarıcı olmaktadır.

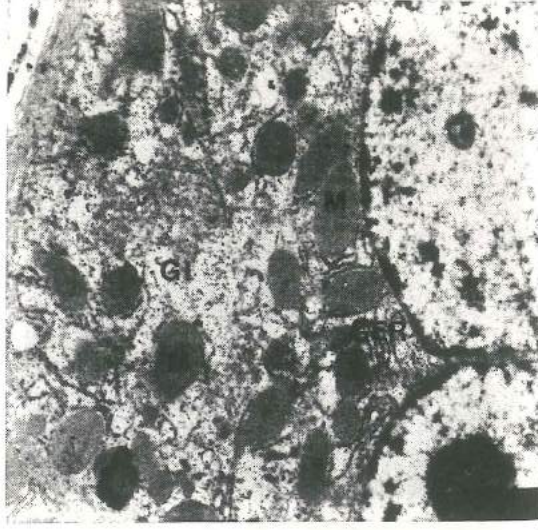
Özet

DeneySEL hemorajik şokta köpek karaciğeri ince yapısı normale kıyaslı olarak incelendi.

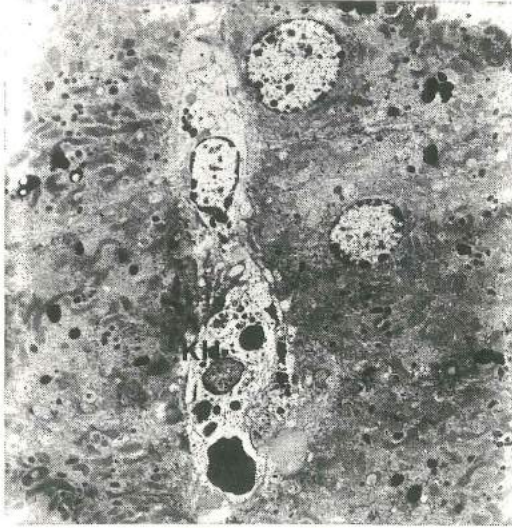
Şokta karaciğer ince yapısında gözlenen değişiklikler: 1- Çekirdek ve sitoplazmada görülen kristaloidler, 2- Mitokondrionların sayıca artması ve çaplarının genişlemesi, kristallarının seyrelmesi ve dış zarlarının silinmesi, 3- Granülsüz endoplazma retikulumu tüplerinin silinmesi, 4- Glikojenin morfolojik silinmesi olarak sıralanabilir.



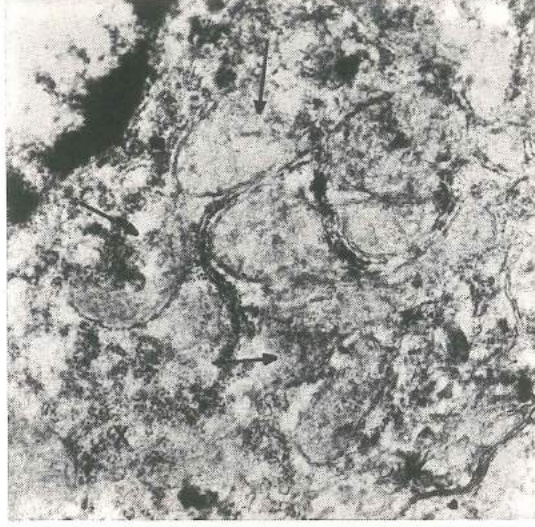
Şekil 1- Kontrol köpek karaciğerinden genel bir görünüm. Parankima hücrelerinde; belirgin çekirdekçikleri (ç) ile çekirdekler (Ç) sitoplazmalarında tek tük lizozomlar (L) ile iki parankima hücresinin sınırladığı bir safra kapilleri (SK) seçiliyor. Ka, kapiller; En, Endotel; E, eritrosit. X 4950.



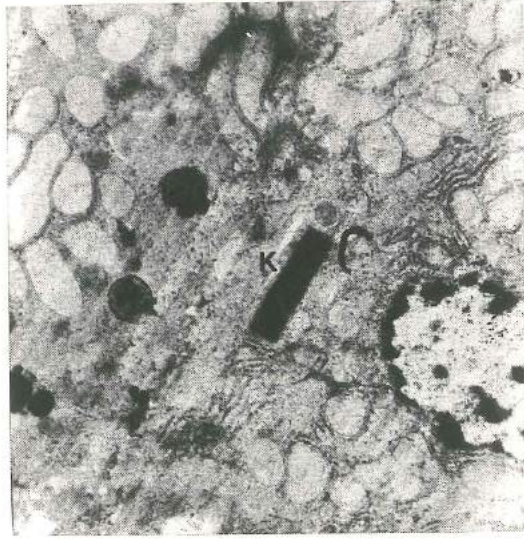
Şekil 2- İleri elektron mikroskobu büyütmesinde bir karaciğer parankima hücre sitoplazmasından bir bölüm. Granüllü endoplazma retikulumu (GER) ile yoğun mitokondrionların (M) yakın ilişkisi ve glikojen granülleri (Gl) ve ökromatik çekirdek görülüyor. X 18 000.



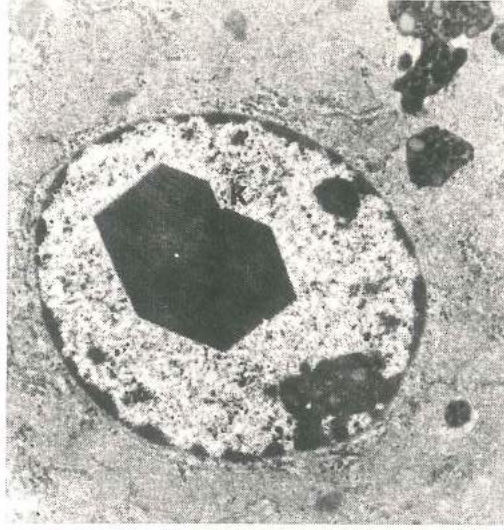
Şekil 3- Hemorajik şoktaki köpek karaciğerinden panoramik bir görünüm. İnce uzun mitokondrionlar ve çeşitli lizozomlar kapsayan parankima hücreleri ile bu Kupffer hücresi (KH) görülmekte. Ç, Çekirdek. X 4950.



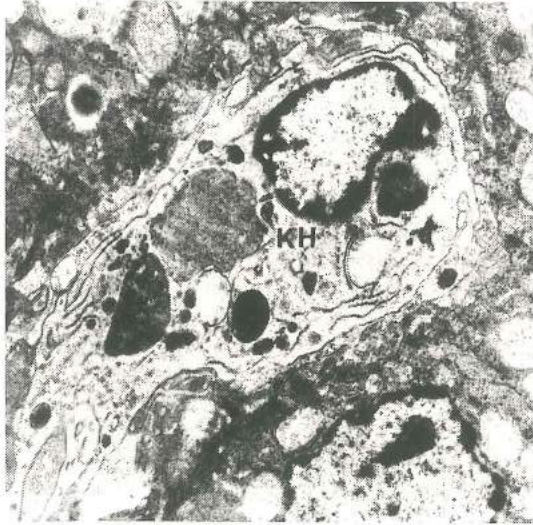
Şekil 4- Elektron mikrografta stiplazmaya açılan (ok) mitokondrionlar ile dejenere mitokondrion artıklarına ait amorf sahaların (X) yer aldığı karaciğer parankima hücre sitoplazması görülmekte. X 54 000.



Şekil 5- Diğer bir karaciğer parankima hücresinde şişmiş mitokondrionlar, granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu tüpleri, sekonder lizozomlar ile bir kristal inklüzyon (K) görülmekte X 18 000.



Şekil 6- Karaciğer parankima hücresinin ileri elektron mikroskopi büyütmesindeki görüntüsü. Sitoplazmada lipofusin pigmenti kümeleri ve çekirdek içindeki kristal inklüzyon (K) görülmekte X 18 000



Şekil 7- Hemorajik şokta karaciğer parankima hücreleri arasında genişlemiş granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu tüpleri ve Lipid inklüzyonları kapsayan bir Kupffer hücresi (KH) görülmekte X 18 000.

Kaynaklar

1. Shoemaker, W.C. and Fitch, L.B.: Hepatic lesion of Hemorrhagic shock. Arch. Surg., 85: 492, 1962.
2. Holden, W.D., De Palma, R.G., Drucker, W.R. and Kalen, A.Mc.: Ultrastructural changes in hemorrhagic shock. Electron microscopic study of liver, kidney and striated muscle cells in rats. Ann. Surg., 162: 517, 1965.
3. Blair, O.M., Stenger, R.J., Hopkins, R.W. and Simeone, F.A.: Hepatocellular ultrastructure in dogs with hypovolemic shock. Lab. Invest., 18: 172, 1968.
4. Feroldi, J., Mallet-Guy, Y., Braconnot, P., Guillet, R. and Mallet-Guy, P.: Experimental histologic and ultrastructural study of the liver in shock. Lyon. Chir., 65: 720, 1969.
5. De Palma, R.G., Levey, S. and Holden, W.D.: Ultrastructure and oxidative phosphorylation of liver mitochondria in experimental hemorrhagic shock. J. Trauma., 10: 122, 1970.
6. De Palma, R.G., Harano, Y., Robinson, A.U. and Holden W.D.: Structure and function of hepatic mitochondria in hemorrhage and endotoxemia. Surg. Forum., 21: 3, 1970.
7. Lazarus, H.M., Herman, A.H., Rutenburg, A.M. and Egdahl, R.H.: Hepatic nuclear ribonucleic acid synthesis in hemorrhagic shock. Surg. Forum., 21: 14, 1970.
8. Fine, J.: Vergleich verschiedener formen des Experimentellen Shocks in Bock, K.D. (ed.) Schock, Pathogenese und Therapie, Ein Internationales Symposium, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962, p. 26.

9. Fine, J.: The intestinal circulation in shock, in: Symposium: The gastrointestinal circulation, *Gastroenterology*, 52: 454, 1967.
10. Kircheim, H. and Baubkus H.: Saeure-Base veraenderungen im standardisierten Haemorrhagischen Schock. *Pflügers. Arch. Ges. Physiol.* 295: 293, 1967.
11. Millonig, G.: The advantage of a phosphate buffer for OsO₄ solutions in fixation. *J. Apply, Physiol.*, 32: 1637, 1961.
12. Barka, T. and Anderson, P.J.: *Histochemistry Theory, Practice and Bibliography*. Hoeber Medical Division, 1963, p.409.
13. Palade, G.E.: A study of fixation for electron microscopy. *J. Exp. Med.*, 95: 285, 1952.
14. Kerse (Büyüközer), İ.: Lenf düğümünün elektron mikroskopik yapısı. *Deniz Tıp Bülteni*, 13: 1, 1967.
15. Reynolds, E.S.: The use of lead cytrate of high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, 17: 208, 1963.
16. Lillehei, R.C., Langerbeam, J.K., Bloch, J.H. and Manax W.G.: The nature of irreversible shock. Experimental and clinical observations. *Ann. Surg.*, 160: 682, 1964.
17. Mölbert, E. and Guerritone, D.: Elektronen mikroskopische untersuchunger am Leberparenchym bei akuter hypoxie. *Beitr. Path. Anat.*, 117: 32, 1957.
18. Bassi, M., Barnelli-Zazzera, A. and Cassi, E.: Electron microscopy of rat liver cells in hypoxia. *J. Path. Bact.*, 79: 179, 1960.
19. Hubner, G. and Bernhard, W.: Das submikroskopische Bild der Leberzelle nach temporaerer Durchblutungssperre. *Beitr. Path. Anat.*, 125: 1, 1961.
20. Queda, P.R.: Anoxic changes of liver cells. Electron microscopic study after injection of colloidal mercury. *Lab. Invest.*, 12: 386, 1963.
21. Sulkin, N.M. and Sulkin, D.F.: An electron microscopic study of the effects of chronic hypoxia on cardiac muscle, hepatic and autonomic ganglion cells. *Lab. Invest.*, 14: 1523, 1965.
22. Ashford, T.P. and Burdette, W.J.: Response of the isolated perfused hepatic paranchyma to hypoxia. *Ann. Surg.*, 152: 191, 1965.

23. Paralisi, F.: Mitochondrial swelling induced by diphtheria toxin in cell cultures. *Path. Microbiol.*, 30: 481, 1967.
24. Meldosi, J., Clementi, F., Chiesara, E., Conti, F. and Fanti, A.: Cytoplasmic changes in rat liver after prolonged treatment with low doses of ethionine and adenine. *Lab. Invest.*, 17: 265, 1967.
25. Thomas, C.S. Jr. and Brackman, S.K.: The role of adrenal corticosteroid therapy in escherichia coli endotoxin shock. *Surg. Gynec. Obst.*, 126: 61, 1968.
26. Schumer, W. and Nyhus, L.M.: The role of corticoids in the management of shock. *Surg. Clin. N. Amer.*, 49: 147, 1969.
27. Schumer, W., Das Gupta, T.K., Moss, G.S. and Nhyhus, L.M.: Effect of endotoxemia on liver cell mitochondria in man. *Ann. Surg.*, 171: 875, 1970.
28. Örs, Ü.: The ultrastructure of liver in antigenic hyperstimulation. *Hacettepe Bulletin of Medicine Surgery*, 3: 2, 1970.
29. Sayeed, M.M. and Bave, A.E.: Mitochondrial metabolism of succinate, beta hydroxy butyrate and alfa ketoglutamate in hemorrhagic shock. *Amer. J. Physiol.*, 220: 1275, 1971.
30. Laborit, H., Baron, C. and Thoret, F.: Infusion of a mitochondrial suspension of rabbit liver into the animal in irreversible hemorrhagic shock. *Agressologie*, 13: 161, 1972.
31. Örs, Ü., Gülgönen, A. ve Kerse, (Büyüközer) I.: Deneysel hemorajik şokta köpek karaciğerindeki ince yapı değişikliklerine kortizonun etkisi. *Hacettepe Tıbbi Cerrahi Bülteni* (In Press).
32. Wills, E.J.: Crystalline structures in the mitochondria of normal human liver parenchymal cells. *J. Cell. Biol.*, 24: 511, 1965.
33. Shibata, D.: Crystalloids in the pancreatic aciner cells of the mouse. *Exp. Cell. Res.*, 47: 655, 1967.
34. Fawcett, D.W.: Crystalline Inclusions. In "The Cell" I ed. W.B. Saunders Company. 1966, p. 319.

Deneysel Hemorajik Şokta Köpek Çizgili Kas İnce Yapısı*

Dr. Yavuz ÖZORAN**, Dr. Afet GÖRGEN***
Dr. İlhan KERSE****, Dr. Naci BOR*****

Araştırmalar hemorajik şokta karaciğer, kalp kası ve çizgili kası kritik organ olarak nitelendirmektedirler (1, 2). DeneySEL hemorajik şok modellerinde çizgili kasa yönelik çalışmalar diğer kritik organları konu edinilere kıyasla az sayıdadır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Bu araştırmalar çoğunlukla hemorajik şokta dolaşım bozukluğu ve doku geçirgenliği azalmasının ana etkenler olduğu düşünülerek çizgili kası besleyen damarlar üzerinde sürdürülmektedir (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Yapısal protein sentezinin şok evrelerine bağlı değişkenliğinin gösterilmesi (11) ve iskemide çizgili kasta lizozomal enzim aktivitelerindeki artışın hücre içi yapıların harabiyetine neden olabileceğine (10) dikkat çekilmesine karşın literatürde bu konuda yalnızca bir yapısal çalışma saptanmıştır (2).

İskelet kasının periferik glikojen deposu olması da hemorajik şokta biyokimyasal ve yapısal çalışma olmaması ve yukarıda değinilen nedenler bizi deneySEL hemorajik şok modelinde köpek çizgili kası ince yapısını araştırmaya yöneltti.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı ve Cerrahi Araştırma Merkezi Ortak Çalışması

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

*** Aynı Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

**** Aynı Bilim Dalı Profesörü

***** Aynı Fakülte Fizyoloji Profesörü ve Cerrahi Araştırma Merkezi Müdürü

Materyel ve Metod

Deneyde M. Rektus Abdominis'den alınan iki grup doku materyeli kullanıldı.

Kontrol gurubu olarak, kanama başlamadan önce M. Rektus Abdominis'den alınan biyopsi materyeli kullanıldı.

İkinci gurup materyel fakültemizde geliştirilen kontrollü deneysel hemorajik şok modeline göre 2 1/2 saat kanatılmış köpek M. Rektus Abdominis'inden elde edildi (12, 13, 14).

Dokular laboratuvarımızda uygulanan elektron mikroskopu doku izleme yöntemlerine göre izlendi (15, 16, 17, 18). İnce kesitler Reynolds'un kurşun sitrat ile kontrastlanarak Carl Zeiss EM-9A elektron mikroskopunda incelendi (19).

Bulgular ve Tartışma

Hemoraşik şokta M. Rektus Abdominis, kontrol gurubu ile kıyaslı olarak incelendiğinde miyofibril yapısında belirgin bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 1-4). Buna karşın sarkoplazmada matriks ve glikojen silinmesi, mitokondrion dejenerasyonu gibi belirgin farklılıklar izlendi (Şekil 3, 4). Mitokondrionların şiştiği ve yer yer sarkoplazmaya açıldığı görüldü (Şekil 4). Çizgili kasta ince yapı değişiklikleri kapillerden interstisyel aralığa oradan da kas hücrelerine sıvı geçişinin hemorajik şoktaki değişimine bağlıdır. Bunu radyoizotoplar kullanarak göstermek mümkündür (8). Kan akım hızının değişimi, damar doku sıvı ve madde geçişini etkilemekle kalmaz, damarda yapısal değişikliklere de neden olur (örneğin, intima da mezenseşimal hücrelerde çoğalma görülür) (4). Bu nedenle şokta, şok türü ve ciddiyetine bağlı olarak bir damar direnci oluşur (4). Şok başlangıcında kompensasyon mekanizması olarak prekapiller sfinkterler genişler ve damar geçirgenliğini artırır (3). Şok ilerledikçe kapillerler vazomotor fenomenlere cevap veremezler (3).

Bizim hemorajik şokta çizgili kasta mitokondrionlarda izlediğimiz yapısal bozukluk şoktaki hücre zarları geçirgenliklerinin değişikliğine bağlıdır (2). Ekstrasellüler sıvı azalması zar geçirgenliğini üç ayrı nedenle değiştiriyor olabilir.

1. Aktif iyon pompasının bozulup, hücre içinde sodyum'un birikmesi,
2. Hücre zarı permeabilitesinin sodyuma karşı artması,
3. Her iki nedenin bir arada olaylanması (2).

Holden ve De Palma hemorajik şokta çizgili kasta mitokondrionlarda benzer değişiklikler tariflemişlerdir (2).

Hemorajik şokta zar geçirgenliğinin bozulması yalnızca mitokondrion değişimine değil ama bunun yanı sıra lizozomlardaki alfa galaktosidaz,

beta galaktosidaz, asit fosfataz ve N- asetil glikozaminidaz enzimlerinin aktive olmasına neden olur (10). Kanımızca sarkoplazmada izlediğimiz matriks silinmesi aktive olan bu enzimler aracılığı ile olaylanmaktadır.

Özet

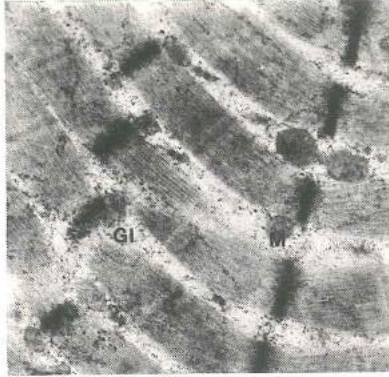
İnce yapı düzeyinde, hemorajik şokta çizgili kas incelendi. Deneyde köpek M. Rektus Abdominis kullanıldı. Deneysel hemorajik şok modeline göre 2 1/2 saat kanatılan köpek, çizgili kasında myofibrillerin belirgin bir değişiklik göstermediği izlendi.

Sarkoplazmadaki yapısal farklılıklar aşağıda sıralanmıştır.

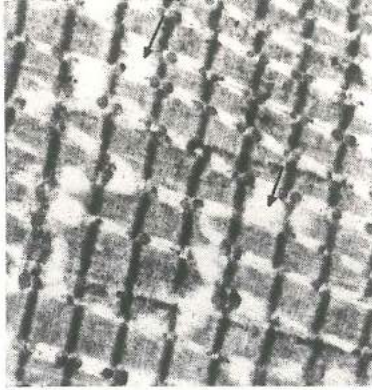
1. Sarkoplazmada matriks silinmesi,
2. Glikojenin morfolojik silinmesi,
3. Mitokondrionlarda şişme ve sitoplazmaya açılma.



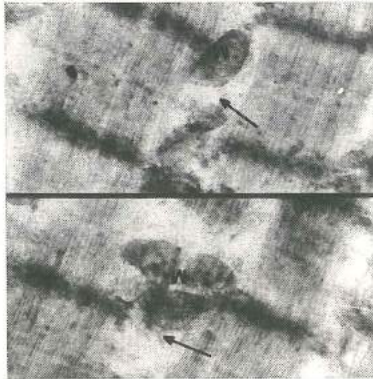
Şekil 1- Kontrol grubundan M. Rektus Abdominis'in elektron mikroskopta genel bir görünümü. S, Sarkomer; H, H bandı; Z, Z bandı X 18 000.



Şekil 2- Aynı gruptan diğer bir görünüm. Myofibril demetleri arasında sarkoplazma da glikojen (Gl) ve mitokondrionlar (M) izlenmekte 54 000.



Şekil 3- 2 1/2 saat kanatılan köpek M. Rektüs Abdominis inden genel bir görünüm. Sarkoplazma matriks ile glikojen silinmesi (ok) izlenmekte 18 000.



Şekil 4- Aynı gruptan diğer bir görünüm. Mitokondrionların (M) şişerek sitoplazmaya açıldıkları (ok) izlenmekte 54.000.

Kaynaklar

1. Bond, R.F.: Myocardial and skeletal muscle responses to hemorrhage and shock during adrenergic blockade. *Am. J. Physiol.*, 225: 247, 1973.
2. Holden, W.D., De Palma, R.G., Drucker, W.R., and Kalen A. Mc.: Ultrastructural changes in hemorrhagic shock. Electron microscopic study of liver, kidney and striated muscle cells in rats. *Ann. Surg.*, 162: 517, 1965.
3. Lewis, D.H.: Capillary transport function in skeletal muscle in hemorrhagic shock. *Surg. Forum.*, 20: 7, 1969.
4. Parker, P.E.: Effects of hemorrhagic endotoxin and catecholamine shocks on canine gracilis muscle vasculature. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138: 971, 1971.
5. Appelgren, K.L.: Capillary flow and transport in dog skeletal muscle in hemorrhagic shock. *Evr. Surg. Res.*, 4: 29, 1972.
6. Gray, S.D.: Microscopic observation of skeletal muscle vascular responses to vasopressors during severe hemorrhagic hypotension. *J. Trauma*, 12: 147, 1972.
7. Appelgren, K.L.: Capillary transport in relation to perfusion pressure and capillary flow in hyperemic dog skeletal muscle in shock. *Eur. Surg. Resl*, 4: 211, 1972.
8. Appelgren, K.L.: Perfusion and diffusion in shock. A study of disturbed tissue. Blood exchange in low flow states in canine skeletal muscle by a local clearance technique. *Acta Physiol. Scand (Suppl)* 373: 1, 1972.

9. Hutchings, P.M.: Effects of hemorrhagic shock on the microvasculature of skeletal muscle. *Microvasc. Res.*, 5: 131, 1973.
10. Arcangeli, P., Del Soldato, P., Digiesi, V. and Melani F.: Changes in the activities of lysosomal enzymes in striated muscle following ischemia. *Life. Sci.*, 12: 13, 1973.
11. Lazarus, H.M., Herman, A.H., Rutenburg, A.M., and Egdahl, R.H.: Hepatic nuclear ribonucleic acid synthesis in hemorrhagic shock. *Surg. Forum.*, 21: 14, 1970.
12. Fine, J.: Vergleich verschiedener formen des Experimentellen Schocks in Bock, K.D. (Ed.): *Schock, pathogenese und Therapie, Ein Internationales Symposion, Symposion, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heilderberg, 1962, P. 26.*
13. Fine, J.: The intestinal circulation in shock, in: *Symposium. The gastrointestinal circulation, Gastroenterology*, 52: 454, 1967.
14. Kircheim, H. und Baubkus, H.: Saevre-Base Veraenderungen im standardisierten Haemorrhagischen schock. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 295: 393, 1967.
15. Millonig, G.: The advantage of a phosphate buffer for OsO₄ solutions in fixation. *J. Apply, Physiol.*, 32: 1637, 1961.
16. Barka, T. and Anderson, P.J.: *Histochemistry Theory, Practice and Bibliography* Hoeber Medical Division, 1963, P: 409.
17. Palade, G.E.: A study of fixation for electron microscopy, *J. Exp. Med.*, 95: 285, 1952.
18. Kerse (Büyüközer), İ.: Lenf düğümünün elektron mikroskopik yapısı. *Deniz Tıp Bülteni*, 13: 1, 1967.
19. Reynolds, E.S.: The use of lead cytrate of high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, 17: 208, 1963.
20. Shires, G.T., Cunningham, N.J., and Baker, C.R.F.: Alteration in cellular membrane function during hemorrhagic shock in primates. *Ann. Surg.*, 176: 288, 1972.

Deneysel Hemorajik Şokta Köpek Pankreası Langerhans Adası İnce Yapısı*

Dr. Afet GÖRGEN**, Dr. Yavuz ÖZORAN***
Dr. İlhan KERSE****, Dr. Naci BOR*****

Giriş

Şok hemodinamik ve metabolik değişiklikler sonucu doku geçirgenliğinin azaldığı bir sendromdur (1). Şokun geri dönüşlü oluşu (reversible) veya olmayışında (irreversible) kan şekeri seviyesi (glisemi) güçlü bir etkidir. Şokta glisemi seviyesini kontrol eden pankreas glukagon ve insulin hormon miktarında belirgin değişiklikler olaylanır (2, 3).

Lazarus şok evrelerinde birbirinden farklı olmak üzere yapısal protein sentezinin değiştiğini göstermiştir (4). Bu bulguya göre glisemi ile de yakın ilişkisi olan Langerhans adası ince yapısında hemorajik şokta değişiklik beklenir. Oysa bu konuda yapısal bir çalışma saptanmamıştır.

Yukarıda sayılan nedenlerle hemorajik şokta Langerhans adası ince yapısına yönelik bu çalışmayı yaptık.

Materyel ve Metod

Çalışma iki grup pankreas doku materyeli üzerinde yapıldı. Birinci grupta normal köpeklerin pankreas baş, gövde ve kuyruk kısımlarından alınan biyopsi materyelleri incelendi. İkinci grupta ise materyeli Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinde

* Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalında yapılmıştır.

** Aynı Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

*** Aynı Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

**** Aynı Bilim Dalı Profesörü

***** Aynı Fakülte Fizyoloji Profesörü ve Cerrahi Araştırma Merkezi Müdürü

geliştirilen standardize modele göre hemorajik şok modeline göre tabi tutulan köpeklerin pankreasından yine baş, gövde ve kuyruk kısımlarından elde edildi.

Laboratuvarımızda uygulanan rutin elektron mikroskobu doku izleme yöntemleri ile dokular takip edilerek elde edilen bloklardan 200-300 A° lük ince kesitler alındı ve elektron boyaları ile kontrastlanarak, Carl Zeiss EM-9 A tipi elektron mikroskopunda incelendi (5, 6, 7, 8, 9).

Bulgular ve Tartışma

Hemorajik şokta Langerhans adası üzerine ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde çalışma olmadığı için bulgularımızı literatürle tartışma olanağı bulamadık.

Pankreas iç salgı yapan kısmında A ve B hücrelerinde belirgin yapısal değişiklikler izledik.

A hücrelerinin normalde olduğu gibi (Şekil 1, 2) açık ve koyu olmak üzere iki tip (Şekil 3, 4) olduğu izlendi. Normalde bu fars sitoplazmanın ribozom kapsamına ve salgı granül sayısına bağlı olduğu halde (Şekil 1, 2), şokta sitoplazma matriksi ve organel harabiyetine bağlıydı (Şekil 3, 4). Koyu gözlenen hücreler diğerlerine kıyasla az sayıda idi (Şekil 3). İyi korunmuş çekirdek kromatini ve organelleri vardı. Normal görünümlü mitokondrionları, gelişkin granüllü endoplazma retikulumu tüpleri, Golgi kompleksi, serbest ribozomları, az sayıda salgı granülleri ile aktif hücre görünüşüne sahiptiler (Şekil 3).

Koyu hücrelere kıyasla çok sayıda olan açık hücrelerin yer yer harap olmuş kromatin kapsayan çekirdek ve sitoplazmaları vardı (Şekil 4). 'C' şeklinde kıvrık, matriksi harap olmuş mitokondrionları, çok sayıda salgı granülleri bulunuyordu (Şekil 4). Diğer organellere az gelişmiş olarak izlendi (Şekil 4). Bu ince yapısı ile açık hücreler salgı yapımını bitirmiş ve salgıyı depolamış, kısmen de dejenerasyon gösteren bir hücre kanısını veriyordu.

Hemorajik şokta B hücrelerini, ince yapı niteliklerinin normale yakınlık derecesine göre üç grupta gözledik (Şekil 5, 6, 7).

Birinci grup hücreler iyi korunmuş, bağlantı kompleksleri ile birbirine tutunmuş, miyeliniz sinirler ile direkt ilişkisini yitirmemiş, çekirdek kromatini sağlam görünümde olan hücrelerdi (Şekil 5). Sitoplazmalarının elektron yoğunluğu serbest ribozom kapsamından ötürü fazla olan bu hücrelerde, kristal inklüzyonları içeren zarları sağlam salgı granülleri bulunuyordu (Şekil 5). Sekonder lizozomlar az sayıda idi.

İkinci grup hücre daha az elektron yoğun olduğundan diğerlerinden kolayca ayrılıyordu. Çekirdek kromatini yer yer harap olan hücrenin sitoplazması birbirine açılmalar gösteren geniş çaplı salgı granülleri

arasında bandlar halinde gözlemlendi (Şekil 6). Sekonder lizozomlar belirgindi.

Üçüncü grup hücrede çekirdek kromatini ve sitoplazma matriksi ileri derecede haraptı. Sitoplazmada mitokondrion başta olmak üzere çeşitli organellerin zarsal artıklarına rastlandı (Şekil 7). Salgı granül sayısı yok denecek kadar az idi.

Kontrol grubu ile kıyasla olarak incelendikte hemorajik şokta Langerhans ada hücrelerinin ancak çok azının normal yapı niteliklerini koruduğu dikkati çekti. Bu özellikle B hücresinde belirgindi. Hemorajik şokta periferik venöz kanda saptanan yüksek insülin cevabı sayıca çok düşük olan normal görünümdeki B hücreleri tarafından sağlanıyor olması kanımızca tartışılacak bir konudur.

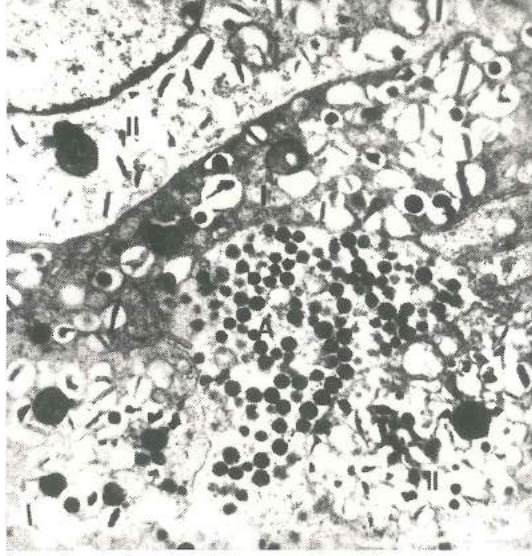
Özet

Hemorajik şokta pankreas Langerhans adası ince yapısı özellikle B hücresi açısından kontrolle kıyaslı olarak incelendi.

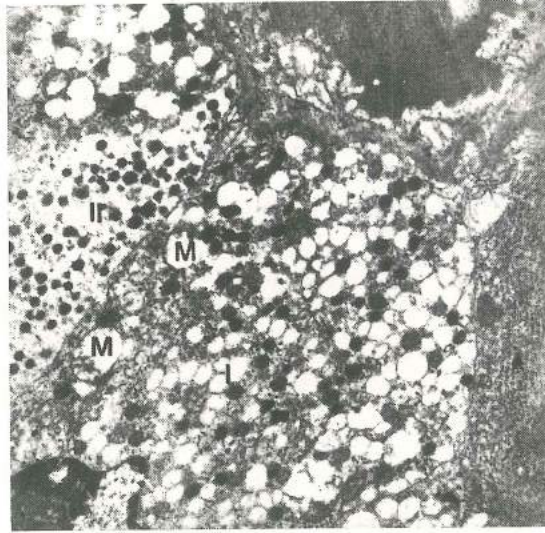
2 1/2 saat kanatılmış hemorajik şoktaki köpekte Langerhans adası A ve B hücrelerinde dejenerasyon saptandı. Dejenere hücrelerin sitoplazma elektron yoğunlukları düşükdü ve sitoplazma ve mitokondrion matriksleri yer yer silinme gösteriyordu. Ayrıca mitokondrionlarda 'C' şeklinde kıvrımlar saptandı.



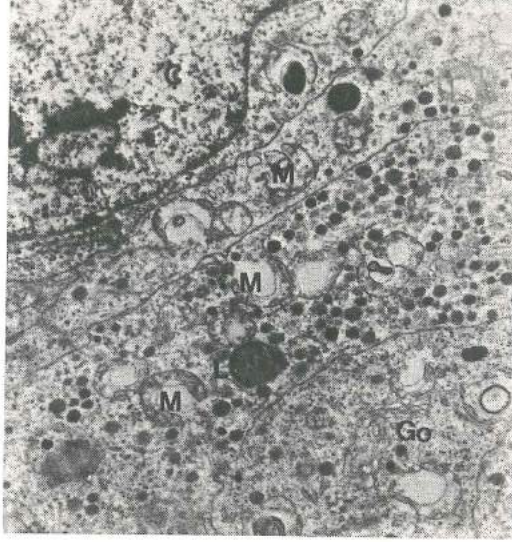
Şekil 1- Kontrol grubunda Langerhans adasından genel bir görünüm.
A, A hücresi; B, B hücresi; Ka, kapiller X 4950.



Şekil 2- Kontrol grubundan sitoplazmasının elektron yoğunluğu düşük bir A hücresi (A) ve koyu (I) ve açık (II) B hücreleri izlenmekte X 18 000.



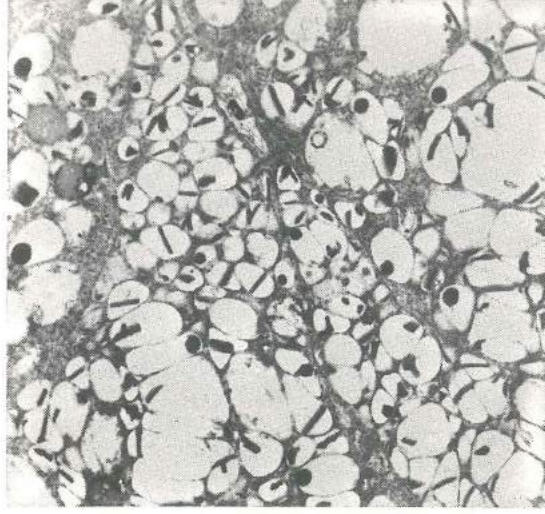
Şekil 3- Deneysel hemorajik şokta Langerhans adası A hücreleri izlenmekte. Krista ve matriks silinmesi gösteren mitokondrionlarla (M) dolu elektron yoğun sitoplazmalı bir A hücresi (I) ile çok sayıda salgı granülü kapsayan düşük elektron yoğunlukta diğer bir A hücresi (II) gözleniyor X 18 000.



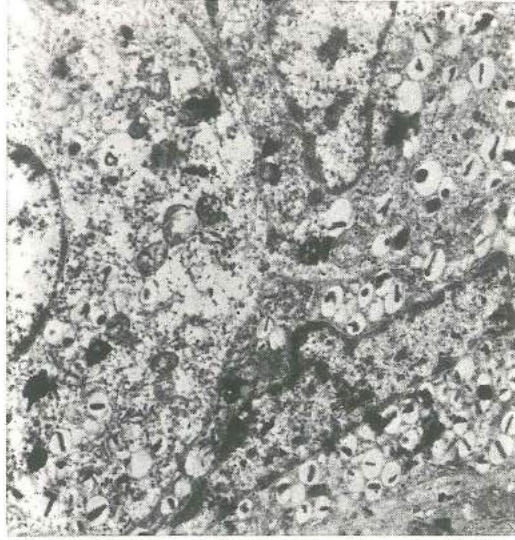
Şekil 4- Hemorajik şokta çeşitli derecede dejenerasyon gösteren A hücre sitoplazmaları izlenmekte. Yarım ay şeklinde bükülmüş, dejenere mitokondrionlar (M), kromatini harap olmuş çekirdek (Ç) ve küçük bir Golgi kompleksi (Go) dikkati çekmekte. L, lipid inklüsyonu X 18 000.



Şekil 5- Aynı gruptan kapiller (Ka) ve miyelinsiz sinir telleri (MysS) ile yakın ilişkisi olan iyi korunmuş bir B hücresi sitoplazması izlenmekte. Li, sekonder lizozom; SL, bazal lamina x 18 000.



Şekil 6- Hemorajik şokta gözlenen ikinci B hücresi tipi. Sitoplazma salgı granülleri arasında ince bantlar şeklinde gözleniyor X 18 000.



Şekil 7- Sağda iki korunmuş B hücrelerine karşın, solda ileri derecede dejenere olmuş bir B hücresi izlenmekte. Sitoplazma ve mitokondrion matriks silinmesi ve kromatin harabiyeti belirgin X 18 000.

Kaynaklar

1. İliçin, G. ve Y. Bozer: Şok patogenezi ve tedavisi. 1. baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınlarından. 1972.
2. Kizer, J.S. and Bressler, R.: Drugs and the mechanism of insulin secretion. *Advances Pharmacol.*, 7: 91, 1969.
3. Spigelman, A. and Ozeran, R.S.: The proctive effect of insulin in hemorrhagic shock. *Surg. Forum.*, 21: 90, 1970.
4. Lazarus, H.M., Herman, A.H., Rutenburg, A.M. and Egdahl, R.H.: Hepatic nuclear ribonucleic acid synthesis in hemorrhagic shock. *Surg. Forum.*, 21: 14, 1970.
5. Millonig, G.: The advantage of a phosphate buffer for OsO_4 solutions in fixation. *J. Apply, Physiol.*, 32: 1637, 1961.
6. Barka, T. and Anderson, P.J.: *Histochemistry Theory, Practice and Bibliography*. Hoeber Medical Division, 1963, P: 409.
7. Palade, G.E.: A study of fixation for electron microscopy. *J. Exp. Med.*, 95: 285, 1952.
8. Kerse (Büyükozer), İ.: Lenf düğümünün elektron mikroskopik yapısı. *Deniz Tıp Bülteni*, 13: 1, 1967.
9. Reynolds, E.S.: The use of lead cytrate of high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, 17: 208, 1963.

Hiposki ve Hiperkapni'ye Cevap Bakımından Yeni - Doğan Yavru Tavşanların Kemoreseptör Refleks Mekanizmalarının Fonksiyonel Durumu

Ferhan ARSAN*

GİRİŞ

Solunum'un düzenlenmesindeki önemini bulmuş olmasından ötürü, C. Heymans'a 1938 yılında Nobel Tıp Ödül' ünü Fizyoloji Dalında kazandıran "kemoreseptör refleks mekanizma"nın, yeni-doğanlardaki aktivite durumu konusunda literatür incelendiğinde; pek az araştırma yapılmış olup, sonuçların birbirini tutmadığı, sorun'un henüz çözümlenmemiş, kemoreseptör refleksin dolaşım sal yönünün ihmal edilmiş ve yeni-doğandan ileri yaşlara doğru oluşan fizyolojik gelişime bağlı değişikliklerin araştırılmamış olduğu görülmektedir.

Bu nedenle, konuya daha fazla açıklık kazandırabilmek üzere, özellikle tavşan üzerinde giriştiğim seri halindeki çalışmalardan 1972 yılında tamamladığım ve burada ancak çok kısa bir özetini sunmakta bulunduğum bu araştırma; yeni-doğan'ların kemoreseptör refleks mekanizmalarının tamamen fonksiyonel olgunlukta bulunup, bulunmadıklarını, kemoreseptör refleks mekanizmalarının fizyolojik olgunluğa hangi yaşta eriştiklerini, hipoksik veya hiperkapnik gaz karışımı soluduklarında dakikadaki kalp atımı ve soluk sayısı cevaplarının ne yönde olduğunu ortaya çıkarmak amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

İki ayrı seri halinde yapılan bu çalışmada, genellikle kardeş olan, hafif anestetize yavru tavşanlar üzerinde çalışıldı. Anestezi trakeal kanülasyon için olduğu kadar, solunumsal cevaplara yol açabilecek her türlü taktik stimulusların ve ışık, ses gibi çeşitli etkenlerin uzaklaştırılmaları için de gerekmektedir. Yavru tavşanların yaş ve ağırlıklarından ayrıca, gözlerinin açılmamış olması tüylenmemiş bulunmaları gibi özel durumlarına göre değişmek üzere intraperitoneal yoldan nembütal şırınga edildi (17,5-35 mg/kg).

* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bilim Dalı, ANKARA

I. Seride dört yaş grubu üzerinde çalışılarak seksenbir deney elde edildi. İkinci seride üç yaş grubu üzerinde çalışılarak elli deney elde edildi. Birinci seriye, hipoksik gaz karışımı (%10 O₂-90 N₂), ikinci seriye hiperkapnik gaz karışımı (% 6 CO₂-21 O₂-73 N₂) solutuldu.

Deneyde izlenen yol ve kullanılan araçlar:

Hafif anestezi altında trakeatomi yapılarak, trakea'ya cam kanül takıldıktan sonra, kanülün dış ucu tam burun hizasında (ölü boşluk hacminde değişiklik husule getirmeyecek şekilde) inspirasyon ve ekspirasyon ventillerini kapsayan özel bir "T, - tüpü" ile birleştirildi. "T, tüpü'nün inspirasyon ventili yönüne üç ağızlı bir musluk takıldı. Musluğun diğer uçlarından biri hava, diğeri uygulanan gaz karışımı ile dolu olan spirometreye bağlantılı kılındı. Gerekli kayıt işlemleri için, Gilson model M5P poligrafı ve teletermometre kullanıldı. Poligrafın CH-CBPP kanalı ve Grass (R) Force-Displacement transducer FT 10 C aracılığı ile özel şekilde pnömotakogram, Grass-10 Type E-2B Subdermal (EEG) elektrodları ve ECG-20 kanalı ile elektrokardiogram ve CH-CBPP kanalı ile (özel adaptasyon ile) vücut ısı'sı (rektum, kulak arkası) yazdırıldı. Beşer dakikalık zaman birim süre olarak kabul edildi. Her deneyde, hava-gaz karışımı- hava olmak üzere üç uygulama yapıldı.

Her deney bireyinin hava ve gaz karışımı soludukları zaman periyodlarındaki farkları saptanarak sonuçlar istatistiksel analize tabi tutuldu. (Student-t-test).

BULGULAR

I. Seri: Hipoksi.

A Soluk sayısı cevapları.

Grup: a- "Yedi günlük" tavşanlar üzerinde çalışılarak ondukuz deney elde edildi. Ondukuz deneyin, onüç'ü gözleri henüz açılmamış tavşanlara aittir. Hipoksi'ye cevap solunum frekansında azalış yönünde olup önemsizdir (şekl. 5, 7, 9). Soluk sayısı cevapları ile vücut ısı'ları ilişkisizdir (r: 0,17).

Grup: b- "On-onbirgünlük" tavşanlar üzerinde çalışılarak, yirmibir deney elde edildi. Yirmibir deneyin onbeş'i gözleri henüz açılmamış tavşanlara aittir. Bu gruptaki tavşanlar hipoksi'ye cevap olarak soluk sayılarında herhangi bir değişiklik göstermediler (şek. 5, 7, 9). Solunumsal cevapları vücut ısıları ile ilişkisizdir (r: 0,10).

Grup: c- "onsekiz-yirmigünlük" tavşanlar üzerinde çalışılarak yirmibeş deney elde edildi. Bu grup ise hipoksi'ye soluk sayısında önemli artış ile (P<0,001) cevap verdi (şek. 1, 2, 5, 7, 9). Daha küçük yaştakilerde olduğu gibi, bunların da solunumsal cevapları ile vücut ısı'ları arasında ilişki yoktur (r: 0,36).

Grup: d- "Yirmi üç-yirmibeş günlük" tavşanlar üzerinde çalışılarak onaltı deney elde edildi. Hipoksi'ye cevap olarak solunum frekansında önemli ($P < 0,005$) artış saptandı (şek. 5, 7, 9). Vücut ısı'ları ile soluk sayısı cevapları ilişkisiz ($r: 0,17$) bulundu.

B- Kalp Atım Sayısı Cevapları.

Bu serinin, a(yedi günlük. $P < 0,001$), b (on-onbir günlük. $P < 0,005$) ve c(onsekiz - yirmi günlük. $P < 0,02$) grupları hipoksi'ye karşı önemli azalışla cevap verdiler. Grup (d) önemli bir değişiklik göstermedi (şek. 2, 6, 8, 9).

II. Seri: Hiperkapni.

A- Soluk Sayısı Cevapları.

Grup: a- "on-onbir günlük" tavşanlar üzerinde çalışılarak, onsekiz deney elde edildi. Onsekiz deneyin üç'ü gözleri henüz açılmamış olan tavşanlara aittir. Bu grup, hiperkapni'ye karşı soluk sayısı bakımından önemli bir değişiklik göstermedi (şek. 3, 10, 12, 14). Soluk sayısı cevapları ile vücut ısı'ları arasında ilişki bulunamadı ($r: 0,054$).

Grup: b- "ondokuz-yirmi günlük" tavşanlar üzerinde çalışılarak, onyediyedi deney elde edildi. Hiperkapni'ye karşı cevap olarak soluk sayılarında önemli artış bulundu ($P < 0,005$) şek. 10, 12, 14). Bu grubun da, vücut ısı'ları ile soluk sayısı cevapları ilişkisizdir ($r: 0,115$).

Grup: c- "Yirmidokuz-otuz günlük" tavşanlar üzerinde çalışılarak onbeş deney elde edildi. Bu grup da hiperkapni'ye soluk sayısında önemli artışla cevap ($P < 0,01$) verdi (şek. 10, 12, 14). Bunların da soluk sayısı cevapları ile vücut ısı'ları arasında ilişki yoktur ($r: 0,249$).

B- Kalıp Atım Sayısı Cevapları.

Bu serinin sadece "on-onbir günlük" grubunda hiperkapni'ye kalp atım sayısında önemli azalış ($P < 0,005$) şeklinde cevap bulundu (şek. 11, 13, 14). Ondokuz-otuz günlük yaştakiler hiperkapni'ye karşı kalp atım sayısı bakımından önemli bir değişiklik göstermediler.

Tartışma:

Bütün bu bulgular sonunda, yeni-doğan tavşanların kemoreseptör refleks mekanizmalarının, hipoksi ve hiperkapni'ye karşı soluk sayısında artış cevabı verebilecek şekilde fonksiyonel olgunluğa erişmemiş buldukları anlaşılmaktadır.

Onsekiz günlükten daha genç tavşanların hipoksi'ye solunum frekanslarında artış cevabı gösteremeyişleri, olgun memelilerde gözlenen kemodenervasyon sonrası cevaba(2,18, 19) uymaktadır. Bu bakımdan, eğer

kalp frekansları dikkate alınmamış olsaydı, yeni-doğan tavşanların periferik kemoreseptörlerinin henüz fonksiyonel olgunluğa erişemedikleri düşünülebilirdi.

Fakat, onsekiz-yirmi günlükler gibi, yedi-onbir günlük tavşanlar da hipoksi'ye bradikardi ile cevap verdiklerine göre, periferik kemoreseptörlerinin fonksiyonel olgunluğa erişmiş olduklarını kabul etmek gerekir. Çünkü; olgun hayvanlar üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarda periferik kemoreseptörlerin stimülasyonunun karakteristik cevabının (primer refleks etkisinin) bradikardi olduğu ve bazen gözlemlenen taşikardi'nin ise hiperpne'den ötürü sekonder olarak meydana geldiği anlaşılmıştır (6, 10, 14).

Bradikardi'nin genç yavrularda hipoksik ve hiperkapnik gaz karışımı solumaya başlandığı ilk dakikada önemli şekilde ortaya çıkması (şek. 6, 11), solunum frekansının artabildiği yaşlarda gerileme göstermesi ve elektrokardiogramda beşinci dakikanın sonunda bile, genel hipoksi sonucu kalbin doğrudan doğruya etkilendiğini belirtecek hiçbir değişikliğin bulunmaması, gözlemlenen bradikardinin kemoreseptör refleksinin eseri olduğunu kuvvetle kanıtlamaktadır.

Fonksiyonel gerilik afferent yolda olmuş olsaydı, hiperkapni'ye daha duyarlı olan (20) merkezsel kemoreseptörlerin uyarılması ile solunum frekansının artması beklenirdi. Hiperkapni serisinde de, onsekiz günlükten daha genç tavşanların solunum frekanslarında artış cevabından yoksun bulunmaları, solunum frekansını düzenleyen merkezsel kemoreseptörlerin veya bundan sonraki kısımların da fizyolojik gelişimlerini henüz tamamlamamış olduklarına dikkati çekmektedir.

Merkezin solunum frekansını arttıracak şekilde fonksiyonel olgunluğa eriştiği onsekizinci günlerde, hiperkapni'ye karşı bradikardi cevabının gerilemesi oldukça ilginç bir bulgudur. Normalde organizma içinde oluşan (kaynağı içte olan) CO₂ parsiyel basıncındaki değişikliğe daha çok duyarlı olan kemoreseptörlerin merkezde yoğunlaşıp, olgunlaşırken periferik bölgelerde azaldığını düşündürmekte, fizyolojik olgunluğa erişirken bir grup kemoreseptörün yerini, bir diğerine bıraktığı kanısını vermektedir.

Yeni-doğan çocuklarda (4, 5, 11, 12, 13) ve kızularda (1, 15, 16, 17) yapılmış olan araştırmalardaki çelişik bulgular, solunumsal cevaplara yol açabilecek dış etkenlerin yeterince önlenmemiş olmasından veya maske, spirometre, pletismograf gibi çeşitli yöntemlerin kullanılmasından ileri gelmiş olabilir.

Bu araştırma, yeni-doğan'larda periferik kemoreseptörlerin aktif durumda bulunmadığını (7, 8, 13) veya kemoreseptör refleks mekanizmanın erişkindeki gibi fonksiyonel olgunlukta bulunduğunu (1, 3, 5) iddia eden fikirlere karşı çıkarken, doğum anında solunumun ancak fiziksel etkenler ile başlatılabildiğini söyleyen Helwig'in (9) görüşünü onaylamaktadır. Bunlardan başka, kemoreseptör refleks arkındaki yetersizliğin solunum

frekansını arttıran merkezi veya daha sonraki kısımları kapsayabileceği hususunda, konuya ayrıca açıklık getirmektedir.

SONUÇ

Yeni-doğan tavşanların kemoreseptör refleks mekanizmaları hipoksi ve hiperkapni'ye solunum frekansında artış cevabı verebilecek şekilde olgunlaşmamışlardır.

Yedi-onbir günlük tavşanların periferik kemoreseptörleri ve refleks arkları, hipoksi ve hiperkapni'ye bradikardi ile cevap verebilecek durumda fonksiyonel olgunluğa erişmişlerdir.

Kemoreseptör refleks mekanizma solunum frekansını arttırabilecek fonksiyonel olgunluğa, onsekizinci günde erişmektedir.

Kemoreseptör refleks mekanizmanın hipoksi ve hiperkapni'ye kalp ve solunum frekansı cevapları bağımsızdır.

Aslında, anne organizması gibi, kapalı bir kabin'e alışmış olan yavrunun, doğum sonucu atmosfer ile ilk karşılaştığında, çevre şartlarına alışabilmek, yeni duruma uyabilmek için bir adaptasyon devresi geçirmesi akla uygun gelmektedir.

ÖZET

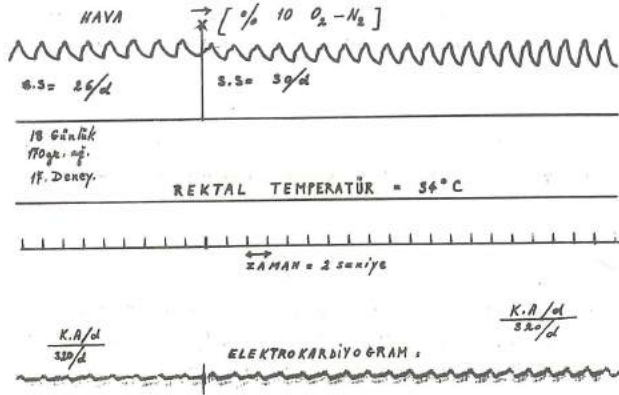
I- Bu araştırma: a) yeni-doğan tavşanların kemoreseptör refleks mekanizmalarının tamamen fonksiyonel olgunlukta bulunup bulunmadıklarını, b) kemoreseptör refleks mekanizmalarının fizyolojik olgunluğa hangi yaşta eriştiklerini, c) hipoksik ve hiperkapnik gaz karışımı solumaya, dakikadaki kalp atımı ve soluk sayısı cevaplarının ne yönde olduğunu, ortaya çıkarmak amacı ile iki ayrı seri halinde, hafif anestetize yavru tavşanlar üzerinde yapıldı.

II- a) Her iki seride de deneye yaşları büyük olan gruplardan başlanarak küçük yaşlara doğru inildi. b) Birinci seride, yaşları 7-25 gün olan tavşanlara % 10 O₂ ve ikinci seride, yaşları 10-30 gün olan tavşanlara % 6 CO₂ solutuldu. c) Pnömotakogram, elektrokardiogram ve vücut ısı'sı kayıtları için Gilson model M5P poligrafı kullanıldı. Bulgular istatistik (Student) t-testi) metodlar ile değerlendirildi.

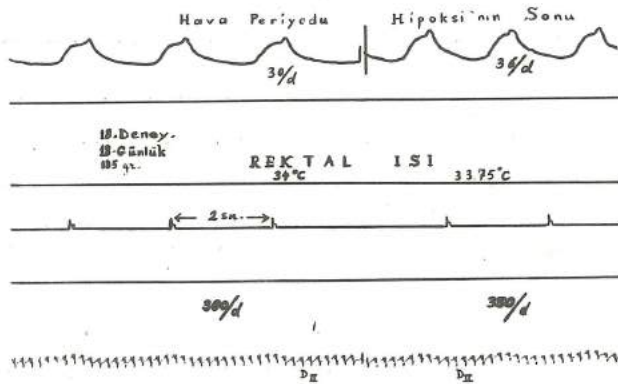
III, A) Yüzde elliyedi'sinin gözleri henüz açılmamış olan "yedi-onbir günlük" tavşanlar %10 O₂ veya % 6 CO₂ solumaya, solunum frekansında artış cevabı vermediler b) "Onsekiz-otuz günlük" tavşanlar % 10 O₂ veya % 6 CO₂ solumaya, solunum frekanslarında çok önemli derecede artışla cevap verdiler. c) Hipoksi'ye "yedi-yirmi günlük" tavşanlar, hiperkapni'ye" on-onbir günlük" tavşanlar önemli bradikardi ile cevap verdiler.

IV- a) Yeni-doğan tavşanların komoreseptör refleks mekanizmalarının

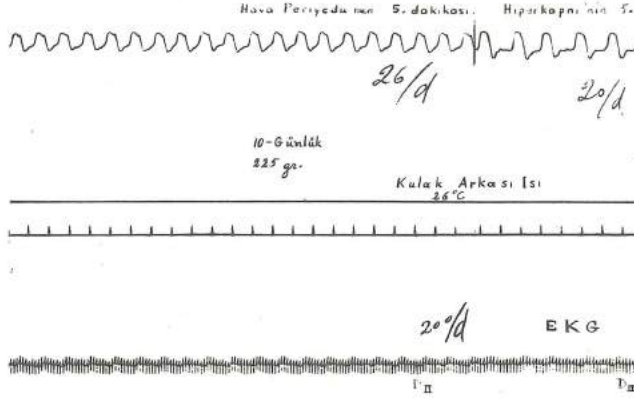
soluk sayısını arttıracak şekilde fonksiyonel olgunluğa erişemedikleri, b) Yedi günlük tavşanlar'ın kemoreseptör refleks mekanizmalarının (kemoreseptörlere ait primer refleks cevap olan) bradikardi şeklinde cevap verebilecek olgunlukta buldukları, c) Kemoreseptör refleks mekanizmanın solunum frekansını arttıracak olgunluğa onsekizinci günde eriştiği, d) Hipoksi'ye ve hiperkapni'ye kalp atımı ve soluk sayısı cevaplarının bağımsız olduğu, sonucuna varıldı.



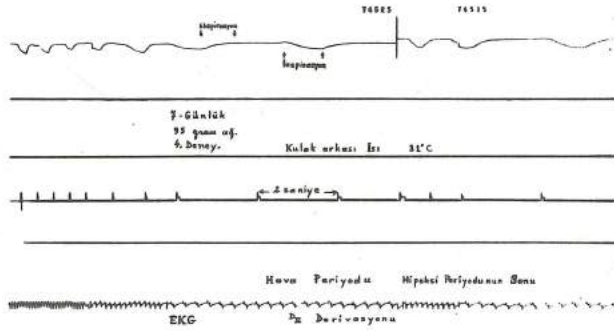
Şekil-1: Onsekiz günlük bir tavşanın % 10 O₂ solumaya geçer geçmez solunumunun sıklaştığı ve derinleştiği görülmektedir.



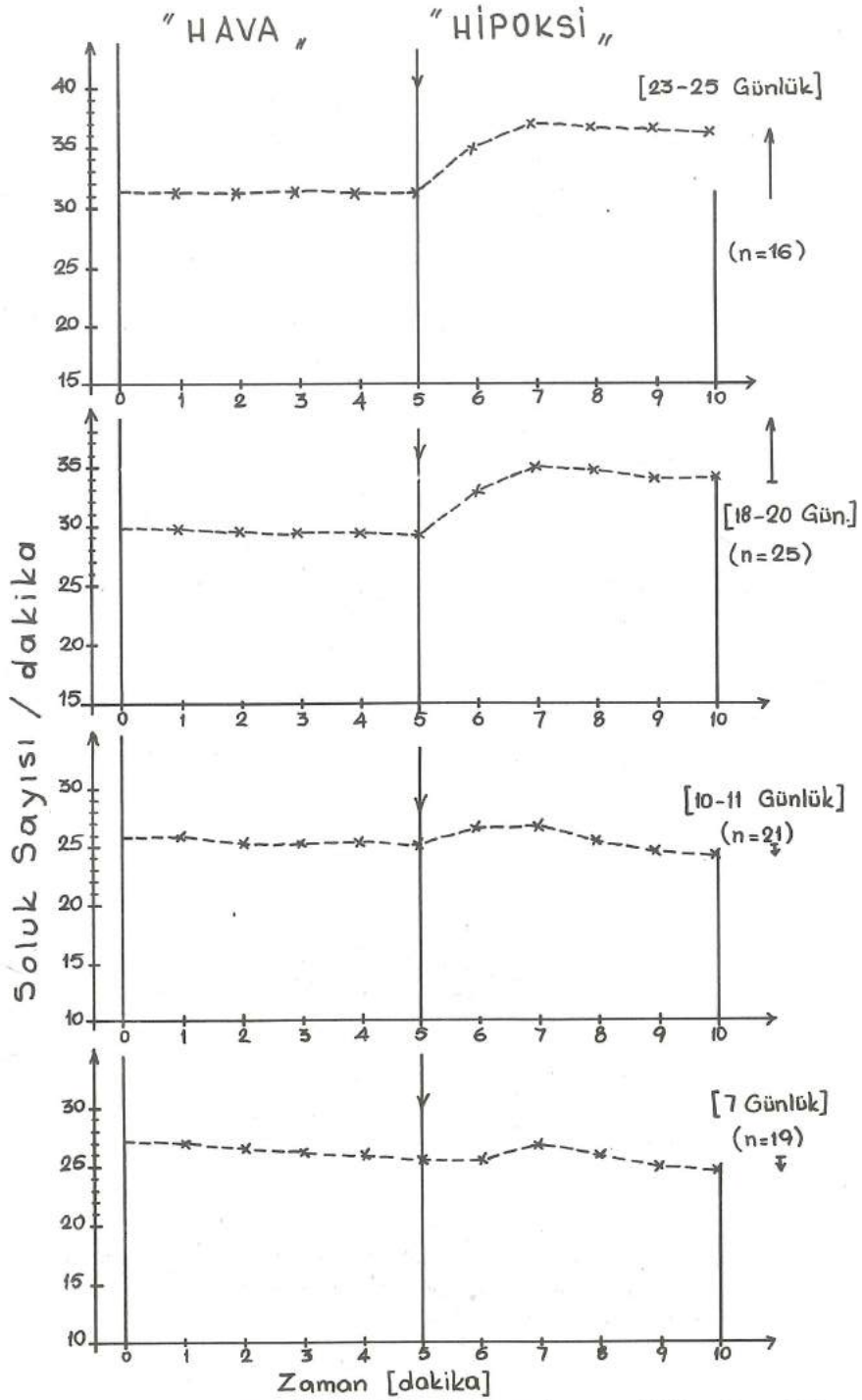
Şekil-2: Onsekiz günlük başka bir tavşanın, hava ve hipoksi periyodlarının 5. dakikaları görülmektedir. Solunum sıklaşmış, kalp atımı yavaşlamıştır.



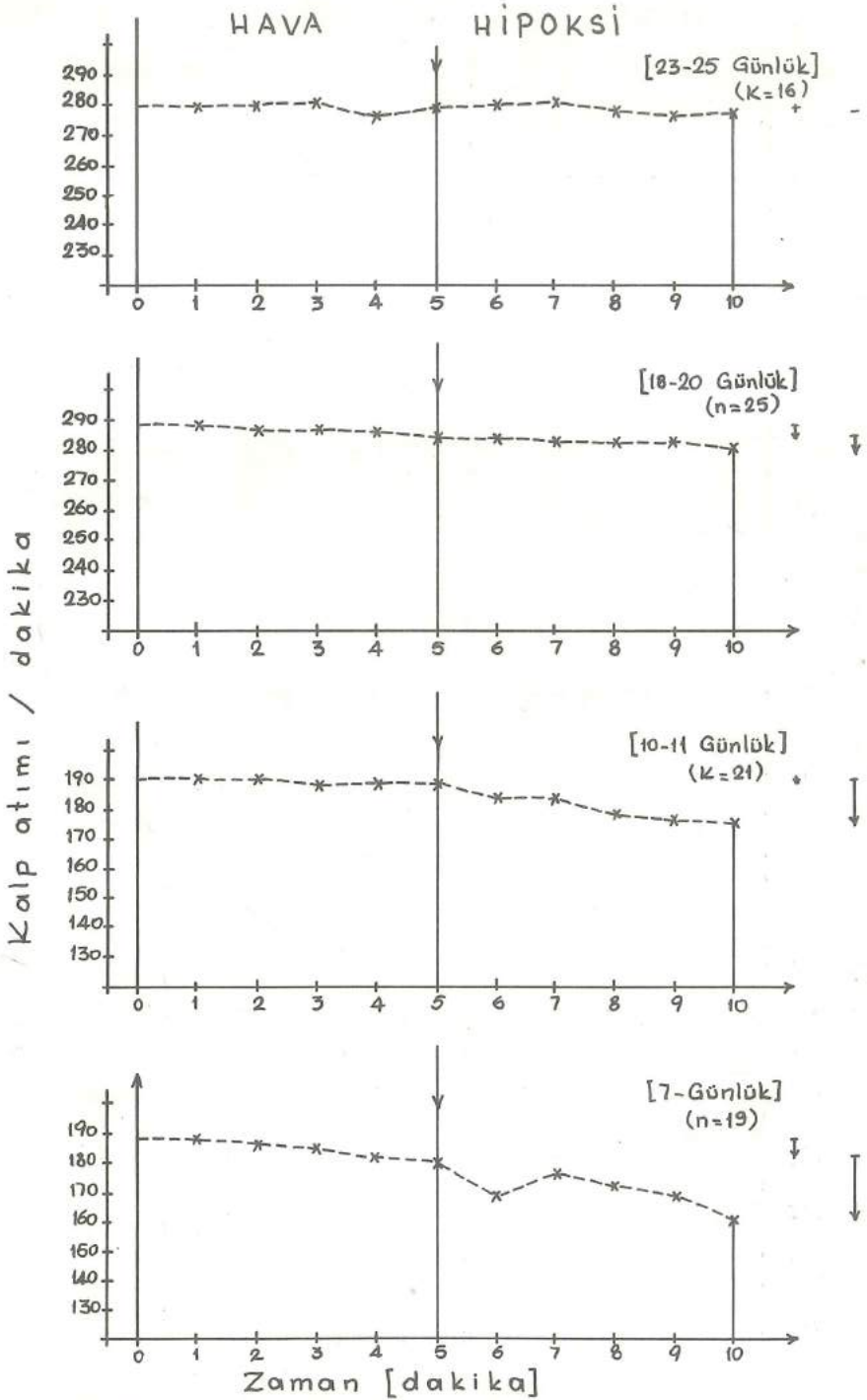
Şekil-3: On günlük bir tavşanın hava ve hiperkapni periyodlarının sonu görülmektedir. Hiperkapni'ye solunum frekansında artış cevabı yoktur.



Şekil-4: Yedi günlük bir tavşanın hava ve hipoksi periyodlarının sonu görülmektedir. Deney sonucu EKG'da kalbin hipoksiden direkt etkilendiğine ait bir belirti yoktur.



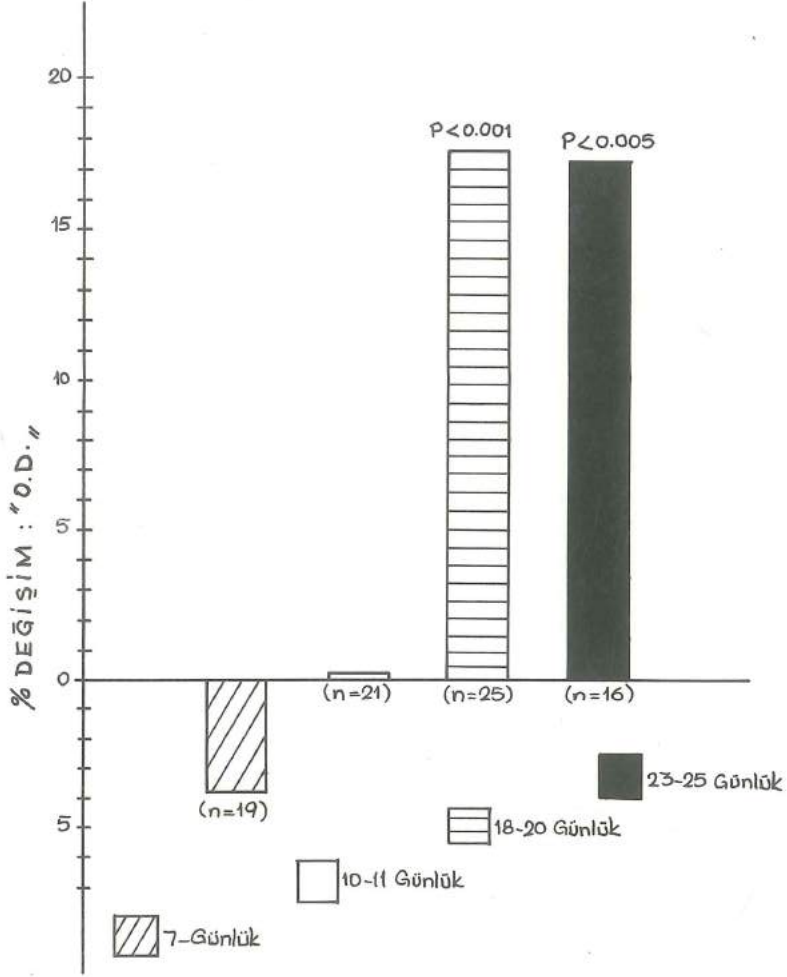
Şekil-5: Hipoksi'ye solunum frekansı cevaplarının dakikasal analizi.



Şekil-6: Hipoksi'ye kalp frekansı cevaplarının dakikasal analizi.

Seri-I-A

YENİDOĞAN - YAVRU TAVŞANLARIN
"HİPOKSİ'YE"
SOLUNUM FREKANSI CEVAPLARI

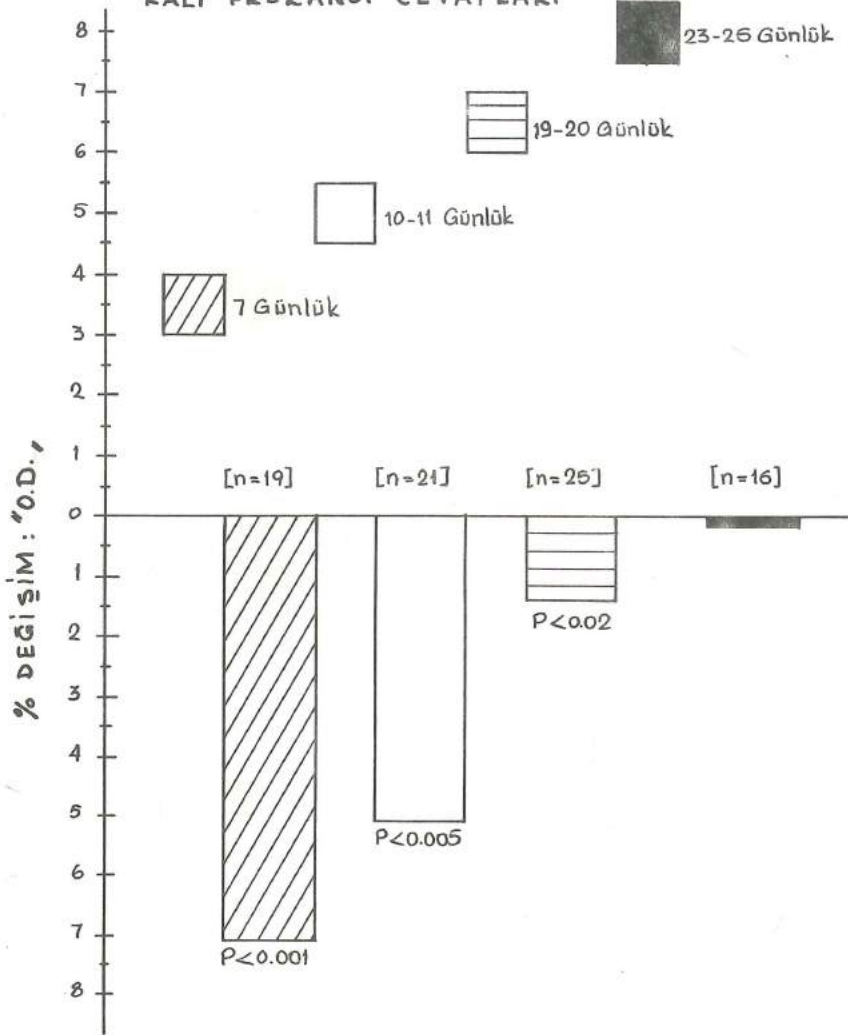


Şekil-7: Hipoksi'ye beş dakikalık zaman içinde verilen solunum frekansı (soluk sayısı/dakika; S.S/dak.) cevaplarının yüzdesel analizi

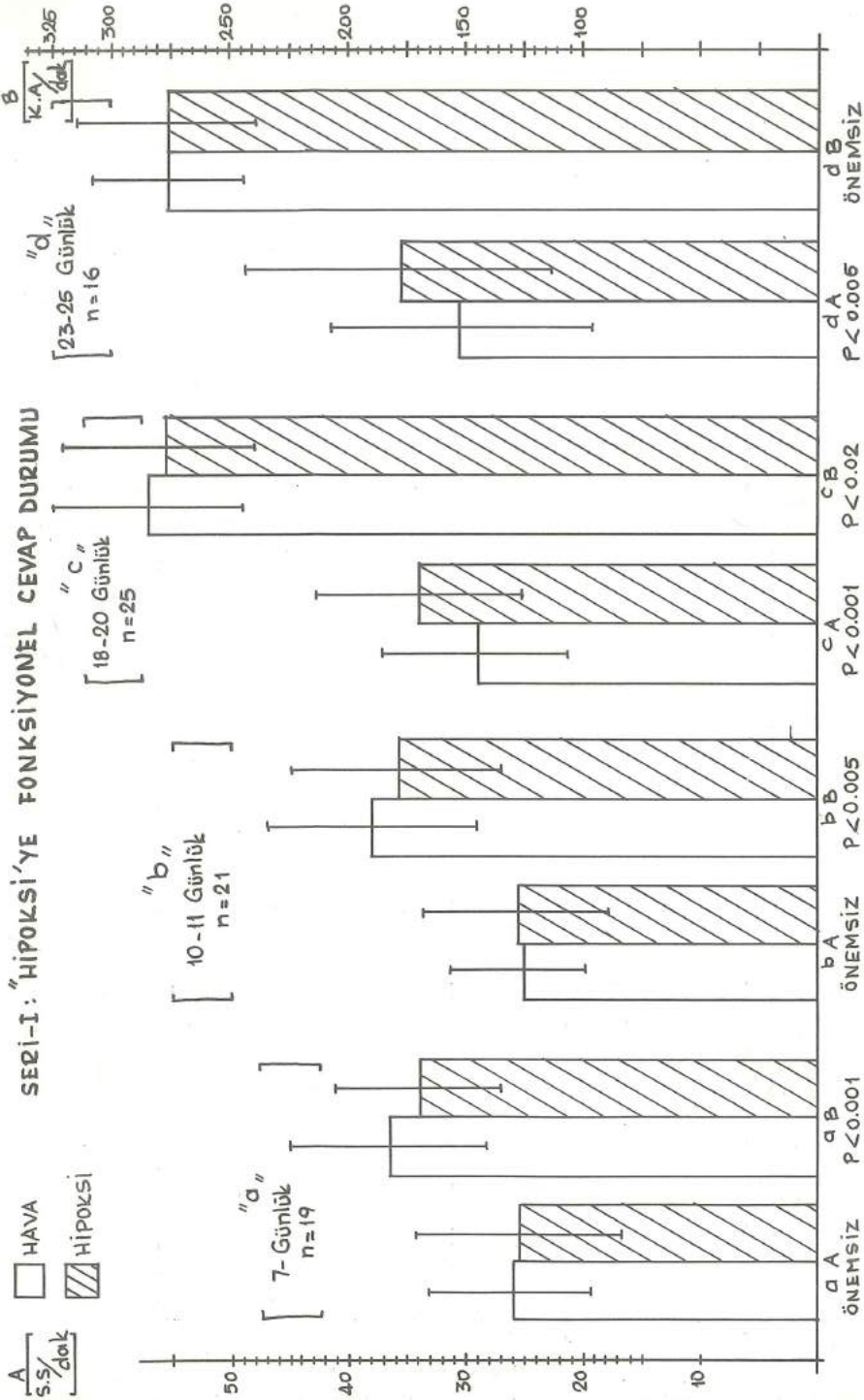
Seri-I-B

YENİDOĞAN-YAVRU TAVŞANLARIN
"HİPOKSİ'YE"

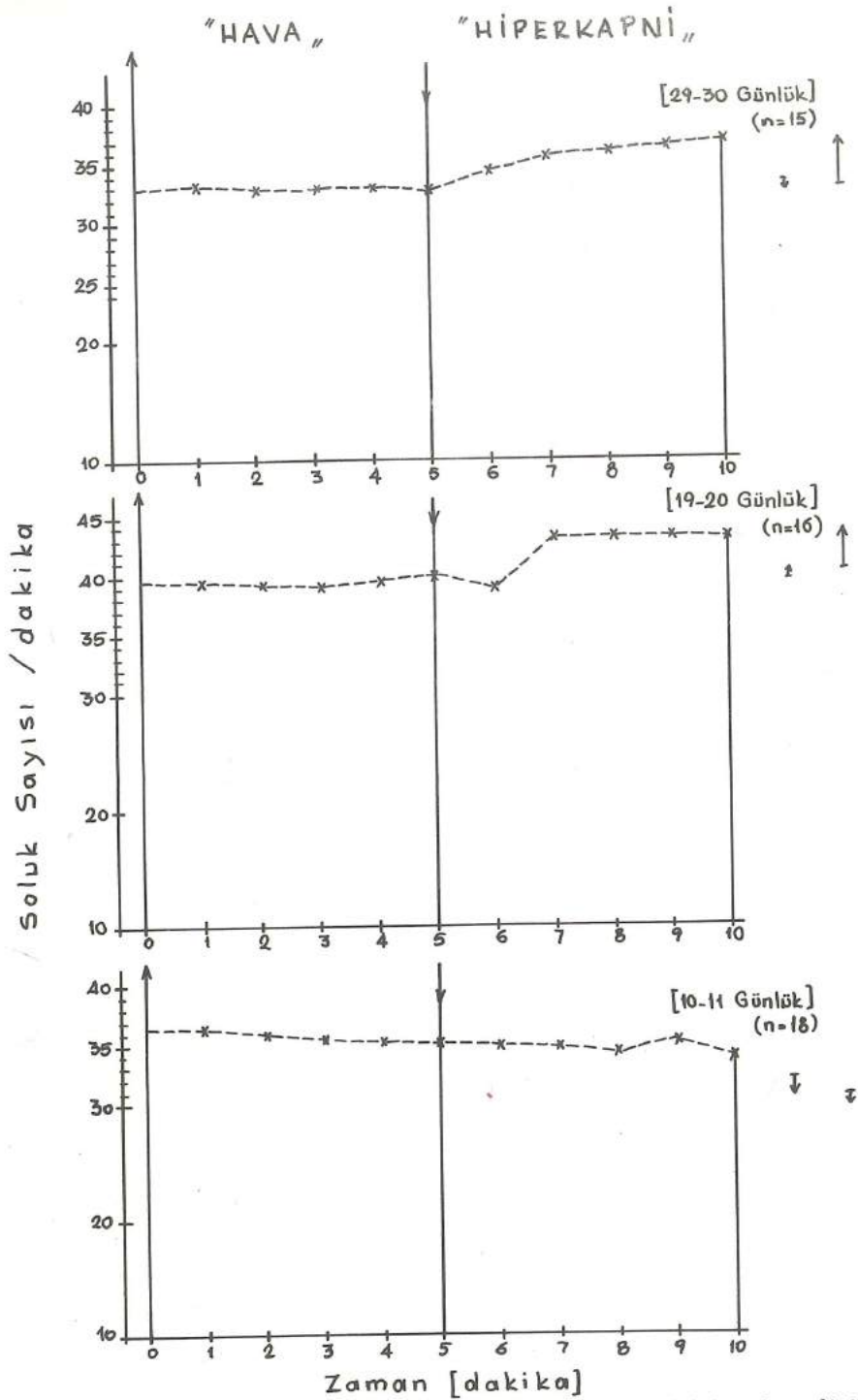
KALP FREKANSI CEVAPLARI



Şekil-8: Hipoksi'ye beş dakikalık zaman içinde verilen kalp frekansı (kalp atım sayısı/dakika: K.A./dak.) cevaplarının yüzdesel analizi.



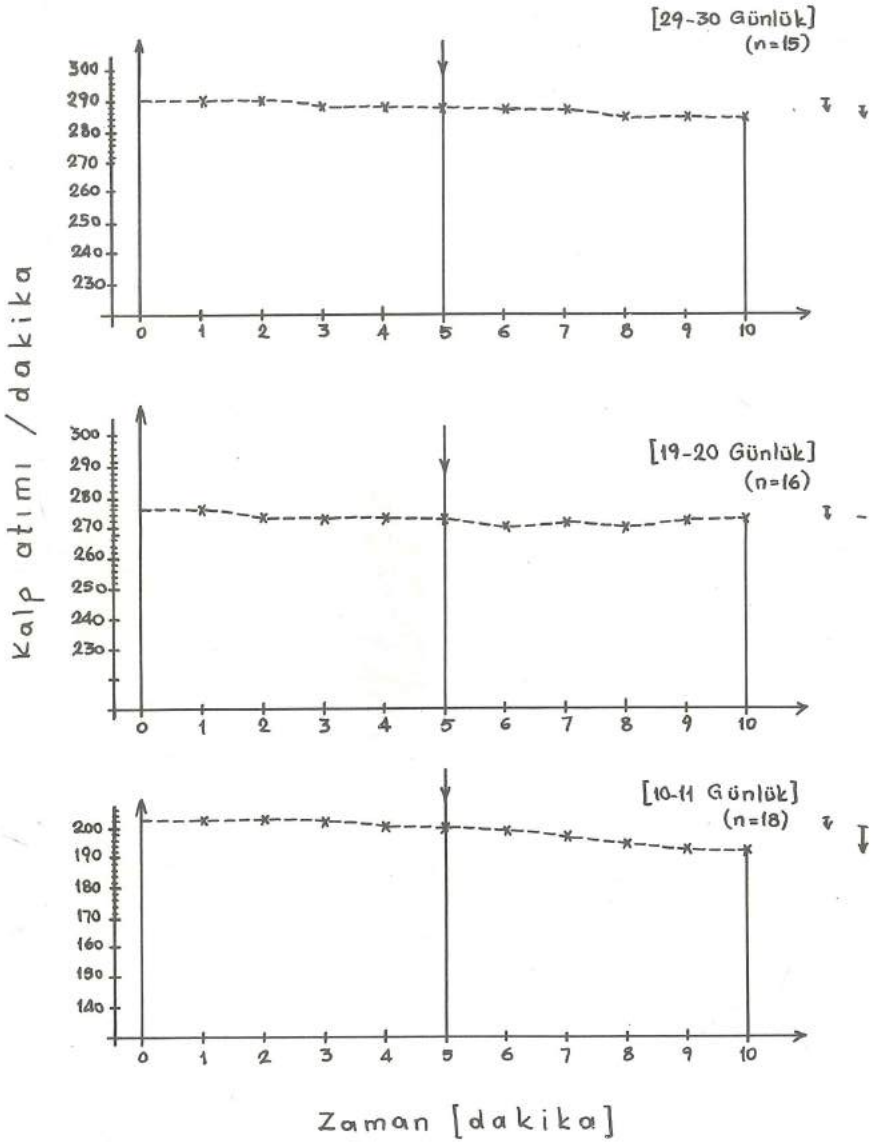
Şekil-9: Birinci serinin fonksiyonel durumu. A: Soluk sayısı/dakika, B: Kalp atımı/dakika, n: deney sayısı.



Şekil-10: Hiperkapni'ye solunum frekansı cevaplarının dakikasal analizi.

" HAVA "

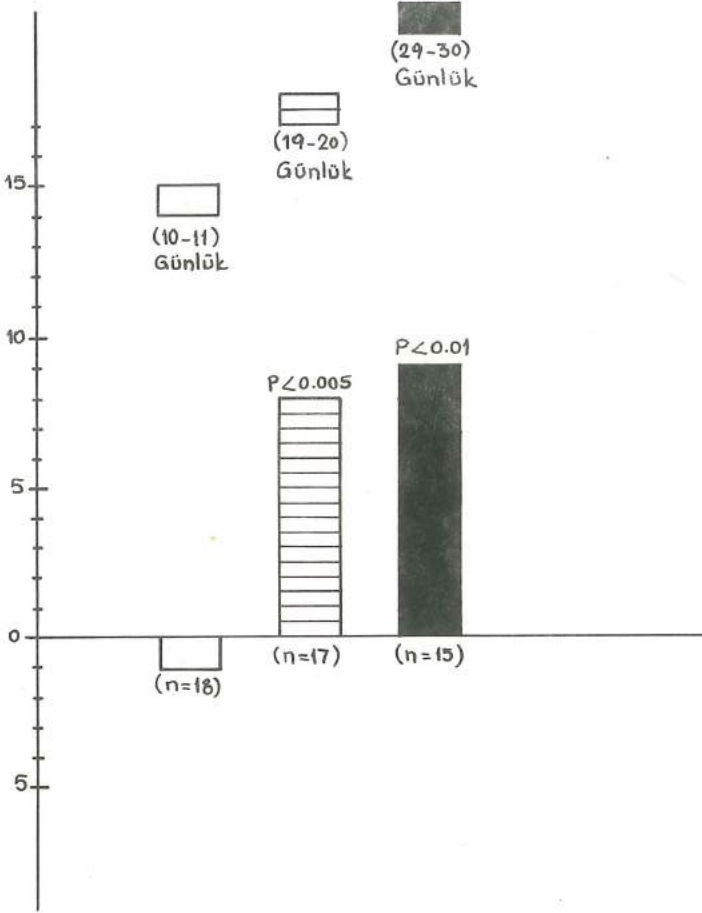
" HİPERKAPNİ "



Şekil-II: Hiperkapni'ye kalp frekansı cevaplarının dakikasal analizi.

Seri-II-A

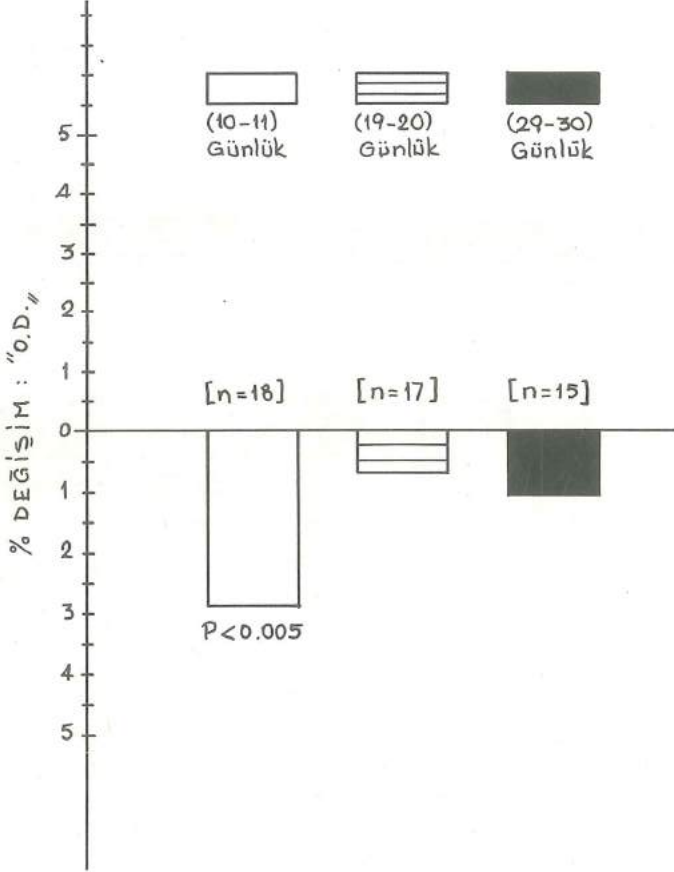
YENİDOĞAN - YAVRU TAVŞANLARIN
"HİPERKAPNİ'YE
SOLUNUM FREKANSI CEVAPLARI



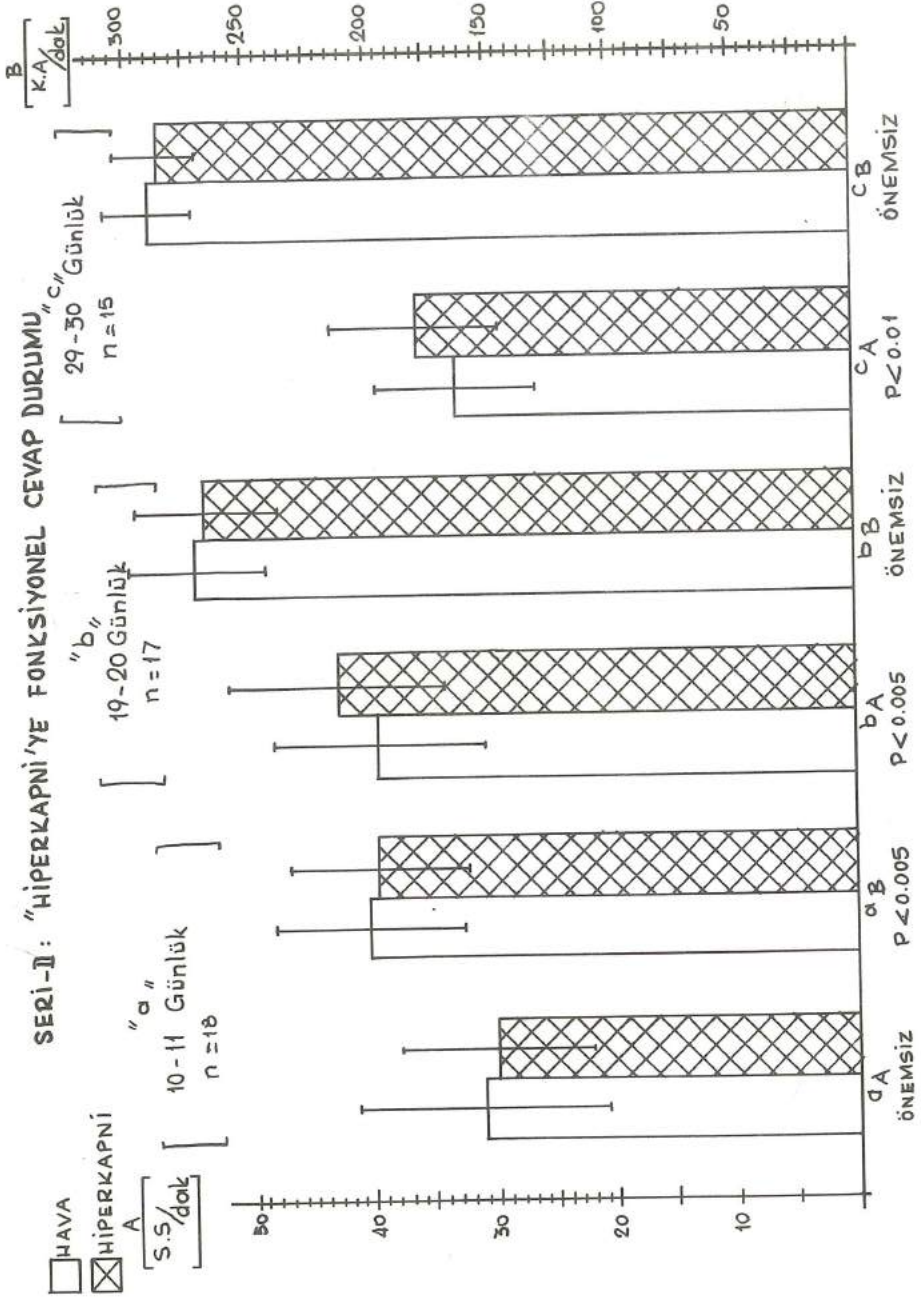
Şekil-12: Hiperkapni'ye beş dakikalık zaman içinde verilen solunum frekansı cevaplarının yüzdesel analizi.

Seri-II-B

YENİDOĞAN - YAVRU TAVŞANLARIN
"HİPERKAPNİ'YE"
KALP FREKANSI CEVAPLARI



Şekil-13: Hiperkapni'ye beş dakikalık zaman içinde verilen kalp frekansı cevaplarının yüzdesel analizi.



Şekil-14: İkinci serinin fonksiyonel durumu. A: Soluk sayısı/dakika. B: Kalp atımı/dakika., n: deney sayısı.

Kaynaklar

1. BISCOE-T. J. and PURVES, M. J.: J. Physiol. 190, pp. 443-454, 1967.
2. BJURSTEDT, A. G. H.: Acta Physiol. Scand. II. (Suppl. 38): 1-88, 1946.
3. BRADY, J. P., COTTON, E. C. and TOOLEY, W. H.: J. Physiol, 172, pp 332-341, 1964.
4. CROSS, K. W and WARNER, P.: J. Physiol. 114, 283-295, 1951.
5. CROOS. K. W and OPPE, T. E.: J. Physiol. 117, 38-55, 1952.
6. DALY, M DE BURG, and M. J. SCOTT.: J. Physiol. London. 144: 148-166. 1958
7. DEJOURS, P.: Physiol. Rev. 42, 335-358. 1962.
8. GIRARD. F., LACAISSSE, A and DEJOURS, P.: J. Physiol. Paris. 52, 108-109, 1960
9. HELWIG, H.: Anaesthesist. 17 (5): 163-168, 1968.
10. JACOBS, L., SAMPSON, S. R., and COMROE, J. H. JR.: Amer J. Physiol. 220, 472, 1971.
11. MILLER, H. C. and BEHRLE, F. C.: Pediatrics, Springfield, 14, 93-103 1954.
12. MILLER, H. C.: Pediatrics, 14, 104-113. 1954.
13. MILLER, H. C. and SMULL, N. W.: Pediatrics, Springfield, 16, 93-103 1955.
14. NEIL, E.: Physiol. Rev. 40 (Suppl. 4): 201-208. 1960.

15. PURVES, M.J.: J. Physiol., 185, 42-59. 1966.
16. PURVES, M.J.: J. Physiol. 185, pp. 60-77, 1966.
17. PURVES, M.J.: J. Physiol. 185, 78-94. 1966.
18. TERZIOĞLU, M.: Forschung. Praxis. Fortbildung. 8. Jahrgang, Heft 15, 477-480, 1967.
19. WATT, J.G., DUMKE, P.R. and COMROE, J.H.Jr.: Amer. J. Physiol. 138: 610-617, 1943.
20. WINTERSTEIN, H.: Ergeb. Physiol., Biol. Chem. Exptl. Pharmacol. 48: 328, 1955.

Glükagon'un Hepatik ve Periferik Etkileri İle Glükagon ve İnsülin Antagonizması

A. Sevim DEVRİM, Ergin SENCER ve Halûk ALP

Giriş

Glükagon ve insülin arasında gerek karaciğere gerek kas ve yağ dokularına etkileri yönünden antagonizm mevcuttur. Glükagon'un insülin'in aksine glikojenoliz (1) ve glikoneogenezi (2, 3) hızlandırdığı, yine insülin'in aksine yağ dokusunda lipolizi arttırıp (4) lipogenezi inhibe ettiği (5) ve kas dokusunda glikoz kullanılmasını inhibe ettiği saptanmıştır.

Bu etkilerin varlığı yanında, şekerli diabette plazma glükagon seviyesinin yüksek olduğu, hiperglisemi ile süprese edilemediği, şeker hastalarında adeta gelişi güzel bir glükagon salgılanmasının bahis konusu olabileceği de ileri sürülmüştür (6).

Unger ve çalışma arkadaşları, şekerli diabetin hipoinsülinizm yanında hiperglükagonizm sonucu geliştiği, yani bi-hormonal bir hastalık olduğu görüşünü savunmaktadırlar.

Bu çalışmada glükagon ve insülin'in karşılıklı antagonistik etkilerinin varlığı hesaba katılarak, glükagon'un diabet patogenezindeki yeri incelenmek istenmiştir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada 19 erişkin tip şeker hastasında ve 22 normal kontrol şahsında oral glikoz tolerans testi (50 gr) ve intravenöz glükagon (1 mg) testi uygulanmıştır. Şekerli diabetik hastaların 9'unda oral GTT, 10'unda i.v. glükagon testi ve normal kontrol vakalarının 7'sinde oral GTT ve 15'inde i.v. glükagon testi tatbik edilmiştir.

Oral glikoza kan şekeri cevabı aynı kolun parmak ucu ve kol venasından tayin edilmiş; parmak ucu kan şekeri arteriyel glisemi olarak

kabul edilerek vena kanı şekeri ile farkı o koldaki glikoz kullanılmasının bir ölçüsü (7) olarak kabul edilmiştir. Kan şekeri Hagedorn-Jensen yöntemi (8) ile serum insülin (İRİ) tayinleri Morgan ve Lazarow'un çift antikorlu radyoimmünoassay tekniği ile (9) gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Elde edilen bulgular Tablo 1, 2 ve 3 ile Şekil 1 ve 2 de verilmiştir. Bunların incelenmesi ile anlaşıldığı gibi, diabetik hastalarda glukagon ile tevlid edilen hiperglisemi döneminde periferik glikoz kullanılmasının, normallerde aynı nisbette glisemi artışı tevlid eden oral glikoz'a oranla daha düşük olduğu saptanmaktadır (Şekil 2).

Tartışma

Glukagon periferik dokularda glikoz kullanılmasının azaltıyorsa, bu hormon kuvvetli bir insülin sekretogog'u olduğuna (10) göre, glukagon'un gliköz ütilizasyonuna etkisini tadil eden insülin salgılanmasının azalmış bulunduğu koşullarda, örneğin şekerli diabette, daha belirgin olması, gerekecektir. Nitekim Van Itallie (11) epinefrin ile insülin sekresyonunun inhibe edildiği dönemde, glukagon'un periferik glikoz kullanımını daha fazla azalttığını saptamıştır. Bu dönemde hipergliseminin daha fazla olduğunu da belirtmek lazımdır. Bu, glukagon'un periferik gliköz ütilizasyonunu önemli ölçülerde azalttığını kanıtlar niteliktedir.

İnsülin sekresyonunun yeterli olmadığı şekerli diabetik hastalarda, glukagon normallere kıyasla daha az C-V glikoz farkı yaratmaktadır. Buna karşılık glisemi artışı oranı diabetiklerde daha fazla olmaktadır. Glukagon etkisinin bütün deney boyunca değil de testin ikinci yarısında daha belirgin oluşunun nedeni, bu hormonun azalmış da olsa İRİ salgılanmasını hemen zerkın ilk dakikalarından itibaren uyarılmış olmasındandır. Nitekim diabetik grupta glukagon'un serum İRİ artışını sağlaması normallere göre daha az olmaktadır (Tablo 3 ve Şekil 1). İnsülinojenik indeks hesabı da bunu kanıtlamaktadır (Tablo 3).

Oral glikozdan sonra C-V glikoz farkı, diabetiklerde normallerden daha yüksek bulunmuştur. Bu paradoks bulgu, bu vakalarda daha yüksek kan şekeri düzeylerinin husule gelmesi ile izah edilebilir. Zira bizatihi yüksek kan şekeri seviyesi glikozun periferik dokularda tutulmasını hızlandırmaktadır (12). Diğer yandan bu derece yükselmiş kan şekerinin endojen glukagon salgılanmasını inhibe etmesi de mümkündür (6).

Bu çalışmada hiperglisemi faktörünü bertaraf etme amacı ile oral GTT uygulanan normal grubun C-V glisemi farkları i.v.glukagon verilen diabetik hastalrınkilerle kıyaslanmıştır. Özellikle 30 uncu dakikadan sonra bu farkın çok azalması (Şekil 2), glukagon'un periferik glikoz utilizasyonunu inhibe ettiğini doğrulamaktadır.

Bundan sonraki çalışma, insülin salgı yedeğinin hiç olmadığı juvenil

tip diabetiklerde yapılacaktır. Bu vakalarda glükagon etkisinin daha bariz olması beklenir.

Sonuç

Bu çalışmanın bulguları özetlenirse:

1. Glükagon, periferik glikoz ütilizasyonunu inhibe etmektedir.

2. Glükagon'un fizyolojik etkileri (hiperglisemi ve hiperinsülinemi) kontrol altında tutulabilirse, bu hormonun glikoz ütilizasyonunu inhibisyonu açıkça gösterilebilir.

3. Bulgularımız, şekerli diabetin bi-hormonal natürüne uymaktadır; şekerli diabetin patogeneğinde insülin eksikliği yanında glükagon fazlalığının rolü olsa gerektir.

Tablo 1. Oral Glikozun Kapiller Glikoz Artış Oranına (%) ve Kapiller (C)-Venöz (V) Glikoz Farkına (mg) Etkisi

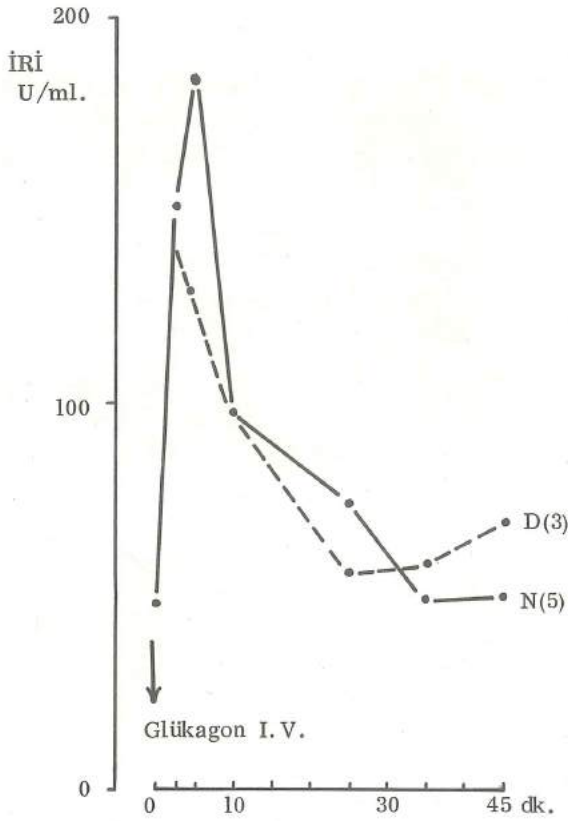
	Açlık	30	60	90	120	180
Normaler (7)						
C-V	4.3	11.7	17.4	11.3	6.1	5.1
± SEM	0.11	3.2	4.6	2.7	1.1	0.67
% artış oranı		64.7	74.8	40.8	4.4	-
Diabetikler (9)						
C-V	11.7	17.9	28.4	25.4	26.9	15.8
± SEM	3.1	3.3	6.05	6.1	6.4	2.8
% artış oranı		17.9	144.0	149.8	139.1	52.7
P < C-V % artış		0.05	0.05	0.01	0.01	0.01

Tablo 2. Glükagon'un Kapiller Glikoz Artış Oranına (% mg) ve Kapiller (C)- Venöz (V) Glikoz Farkına (mg) Etkisi

	Açlık	30	60	90	120	180
Normaler (10)						
C-V	3.6	18.6	22.5	22.4	16.1	11.6
± SEM	0.17	2.65	3.4	5.5	4.6	2.4
% artış oranı		42.1	61.8	50.1	22.7	4.2
Diabetikler (7)						
C-V	2.8	5.0	12.7	9.1	2.1	4.1
± SEM	0.38	1.4	2.2	0.6	0.08	0.87
% artış oranı		48.0	65.0	68.7	55.5	30.7
P < C-V % mg		0.01	0.05	0.05	0.01	0.01
		anlamsız	anlamsız			

Tablo 3. Glükagon un İnsülin Salınmasına Etkisi

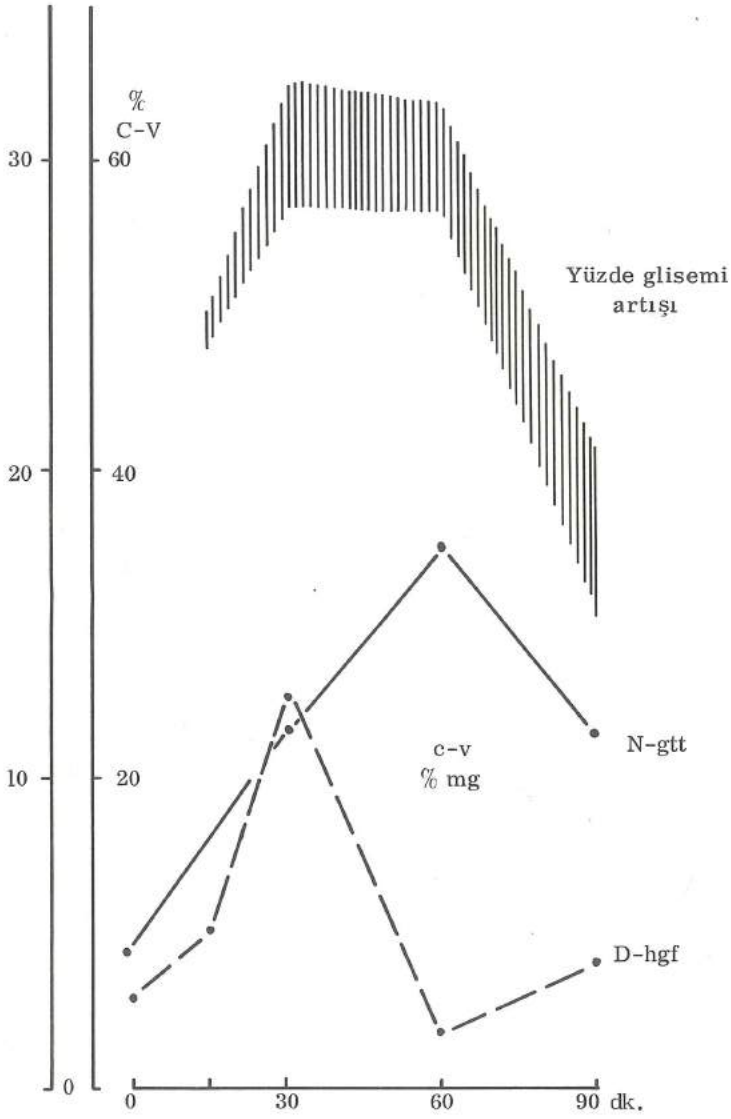
	Açlık	2'	5'	10'	15'	25'	35'	45'
Normal (5)								
G	69.0	78.0	89.0	91.0	114.0	113.0		73.0
İRİ	34	146.0	185.0	99.0	-	57.0		50.0
İRİ/G	0.493	1.875	2.079	1.089	-	0.549	0.757	0.685
Diabetik (3)								
G	117.0	122.0	133.0	141.0	165.0	171.0	181.0	129.0
İRİ	44.0	140.0	124.0	98.0	-	57.0	58.0	65.0
İRİ/G	0.376	1.149	0.933	0.695	-	0.328	0.315	0.503



İRİ/ G	0	2'	5'	10'	25'	35'	45'	
0.493	1.875	2.079	1.089	0.549	0.757	0.685		N(5)
0.376	1.149	0.933	0.695	0.328	0.315	0.503		D(3)
	p 0.05	p 0.001		p 0.05				anlamsız

Şekil 1

Hiperglisemi komponenti aynı kalmak koşulu ile
HGF ve Glikoz'un C-V glikoz farkına etkisi.



Şekil 2

Kaynaklar

1. Sutherland, E.W., ve Cori, C.F.: J. Biol. Chem. 188: 531 (1951).
2. Exton, J.H., ve Park, C.R.: Fed. Proc. 24: 537 (1965).
3. Devrim, S.: Yayınlanmamış müşahedeler (1968).
4. Hagen, J.H.: J. Biol. Chem. 236: 1023 (1961).
5. Haugaard, E.S., ve Stadies, W.C.: J. Biol. Chem. 200: 753 (1953).
6. Muller, W.A., ve ark.: New Eng. J. Med. 283: 109 (1970).
7. Somogy, M.: J. Biol. Chem. 186: 513 (1950).
8. Hagedorn, H.C., ve Jensen, B.N.: Biochem. Z. 135: 46 (1920).
9. Morgan, C.R. ve Lazorow, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 110: 29 (1962).
10. Devrim, S., ve Recant, L.: Lancet 2: 1227 (1966).
11. Van Itallie, T.B., ve ark.: J. Clin. Endocrinol. 15: 28 (1955).
12. Soskin, S., ve ark.: Amerj. Physiol. 109: 155 (1934).

Hiperinsülinemik Haller

A. Sevim DEVRİM*, Ergin SENCER* ve Halûk ALP*

Plazmada peptid hormonlarının çok hasas ve spesifik tayin yöntemlerinin geliştirildiği son on beş yılda bu hormonların kandaki seviyeleri hakkındaki bilgilerimiz artmış, bunların değişiklikleri ile klinik sendromlar arasındaki ilişkiler açıklığa kavuşmuştur.

Hiperinsülinemi, kanda insülin'in arttığı patolojik hâl demektir. Husule gelebilmesi için ya salgılanmasının artması ya da yıkılmasının azalması gerekmektedir (Tablo 1). İnsülin sagılanması bir yandan biyo-enerjetik diğer yandan biyo-sibernetik mekanizmalarla gerçekleşmektedir (1, 2, 3). Her iki mekanizma organizmanın hormon ihtiyacını gerek zaman gerek miktar yönünden beliren farklara göre işlemektedir. Bunlar fizyolojik olarak işlerken bir de periferik dokuların, örneğin kas ve yağ dokularının hormona cevaplarının da bu fonksiyonda rol aldığını tebarüz ettirmek gerekecektir. Bilindiği gibi, endokrin fizyolojide bir hormonun kan seviyesi, hormonu salgılayan organın fonksiyonu kadar, bu hormonu degrade eden organ (veya organların) aktivitelerine, hormon etkisinin görüldüğü hedef dokuların hormona cevaplarına, vb... da tabidir. Örnek olarak, hiperinsülinemi ile seyreden bazı patolojik hallerde bu faktörlerin birlikte etkilerini sürdürdüğü gözlenmektedir: Şişmanlık, kronik karaciğer ve böbrek yetmezlikleri gibi. Bu hastalıklarda periferik dokularda insüline ciddi surette bir direncin gelişmiş olduğu gösterilmiştir. Burada bahis konusu direncin mekanizması (ları) bu konuşmanın sınırları dışında kalmaktadır. Ancak, bu direncin veya duyarsızlığın, muhtemel olarak humoral-tissüel düzeyde olduğunu belirtmekte yarar vardır. Bu vakalarda hiperinsülinemi, hipersekresyon sonucu olsa bile, bu hadise primer olmayıp periferik direnci yenmek için kompensatuvar yani sekonder gelişebilir. Bir başka ifade ile, bizatihi beta hücreleri fizyolojik salgı regülasyonunu kaybedip tümöral yapılarada olduğu gibi otonom çalışmaya başladıklarında gelişmiş güzel insülin salgılanma hadisesi, yukarda belirtilen kompensatuvar olaydan tamamen farklıdır..

*İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Hiperinsülinizm'in teşekkülünde ikinci önemli bir mekanizma, normal tempoda salgılanan hormonun yıkılmasının azalmasıdır. Bilindiği gibi pankreas'tan salgılanan insülin pankreatik vena-vena porta ve lenfatikler-duktus torasikus yolu ile genel deverana katılmaktadır (4). Plazmada dolaşan insülin karaciğer ve böbreklerde yıkılmaktadır; bir karaciğer pasajı esnasında insülin'in % 40-60'ının kandan temizlendiği saptanmıştır (5, 6). Böbreklerde ise insülin evvelâ glomerüllerden filtre edilmekte sonra proksimal tubuluslardan geri emilerek buralarda tahribe uğramaktadır (7). Böbreğin normal insülin klirensinin bir pasaj için % 29-39 olduğu hesaplanmıştır (8, 9).

Karaciğer ve böbrek gibi insülin'in tahrip edildiği organların yetmezliklerinde insülin tahribi azalacağından insülin plazmada artacaktır. Bu vakalarda periferik dokularda insüline olan duyarlılığın da azaldığını bu vesile ile hatırlatalım (10).

Şimdi patogenezi uygun bir sınıflandırma içinde hiperinsülinemi hallerini kısaca özetliyalim:

1. İnsülinomalar: Beta hücrelerinden kökenini alan, vakaların büyük bir kesiminde selim tabiatlı tümörlerde hiperinsülinemi mutlakdır. Klinikte ağır açlık hipoglisemileri ile karakterizedir. Bu vakalarda, normal şahıslarda daima mevcut olan insülin-glikoz arasındaki miktar (doz)-cevap ilişkisi tamamen bozulmuştur; beta hücresi, başlıca uyarıcısı olan glikoz'dan ayrı olarak çalışmaktadır. Beta hücre tümörlerinin çeşitli uyarılara miktar ve hormon kalitesi yönünden verdiği normal dışı cevaplar, bu hücrelerde reseptör mekanizmada bir bozukluk olduğu düşüncesini doğrulamaktadır (11, 12, 13).

2. Şişmanlık: Bunlar oldukça ilginç bir grubu teşkil ederler. Araştırmalar bu vakalarda çeşitli uyarılara insülin salgı cevaplarının arttığını göstermektedir (14, 15). Bu, beta hücre membranında varlığı düşünülen glikoz reseptörünün duyarlılığının arttığını ve/veya biyo-sibernetik yolun çok faal olduğunu telkin etmektedir (16, 17).

3. Kronik Karaciğer Yetmezliği: Bu grup üzerindeki çalışmalar, vakaların büyük bir bölümünde hiperinsülinizm'in bulunduğunu, bunun bir yandan insülin'e periferik direncin artışı diğer yandan hepatik degradasyonun azalması sonucu geliştiğini düşündürmektedir (18, 19, 20). Zira gerek endojen gerek ekzojen hiperinsülinemide hipoglisemi gözlenmemektedir. Bu, periferik dokularda insüline karşı bir direncin veya duyarsızlığın varlığına delâlet etmektedir.

Son yıllarda glikoz tolerans faktörü (GTF) ve bunun krom ile ilişkisinin saptanması, böyle vakalarda periferik dokularda gözlenen insüline duyarsızlığın mekanizmasında ilginç spekülasyonların ortaya atılmasına neden olmaktadır (21).

Tablo 1. Hiperinsülinizm'in Patogenezi,

- I. İnsülin Sekresyonunda Artış
 1. İnsülin biyosentez ve release'inde artış
 2. Periferik duyarlılığı yenmek amacı ile kompensatuvar olarak salgılanma artışı
- II. İnsülin Degradasyonunda Azalma
 1. Hepatosellüler Yetmezlik
 2. Renal Yetmezlik

Tablo 2. Hiperinsülinemik Haller

- I. Beta Hücre Tümörleri
- II. Şişmanlık
- III. Kronik Karaciğer Yetmezliği
- IV. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kaynaklar

1. Kilo, C. ve ark.: Diabetes 16: 337 (1967).
2. Devrim, S. ve Recant, L.: Lancet 2: 1227 (1966).
3. Cerasi, E. ve Luft, R.: Diabetes 16: 615 (1967).
4. Rasio, E.A. ve ark.: J. Clin Invest. 46: 903 (1967).
5. Samols, E. ve Ryder, J.A.: J. Clin Invest. 40: 2092 (1961).
6. Kaden, M. ve ark.: Clin. Res. 19: 571 (1971).
7. Boek, L.V. ve Fedynskij, M.: Endocrinology 81: 475 (1967).
8. Chanberlain, M.J. ve Stimmler, L.: J. Clin Invest. 46: 911 (1967).
9. Rabkin, R. ve ark.: New Eng J. Med. 282: 182 (1970).
10. Beyer, R.E.: Acta Endocrinol. 19: 309 (1955).
11. Floyd, J.C. ve ark.: J. Clin Endocrin. 24: 747 (1964).
12. Lazarus, N.R. ve ark.: Diabetologia 8: 131 (1972).
13. Sencer, E. ve ark.: Med Bull. İstanbul 7: 1 (1974).
14. Perley, M. ve Kipnis, D.M.: Diabetes 15: 867 (1966).
15. Devrim, S. ve ark.: Isr. J. Med. Sci. 8: 815 (1972)
16. Matschinsky, F.M. ve ark.: J. Biol. Chem. 246: 1007 (1971).
17. Devrim S. ve ark.: Fizyolojik Bilimler Derneği 3. Ulusal Kongresi, 2-4 Mayıs 1974, İstanbul.

18. Devrim, S. ve ark.: İst. Tıp Fak. Mecm. 36: 263 (1973).
19. Devrim, S. ve Argun, A.: T. Tıp Akademisi Mecm. 8: 188 (1974).
20. Devrim, S.: İst. Tıp Fak. Mecm. 36: Suppl 61 (1974).
21. Lang, J.T. ve ark.: Am. J. Physiol. 177: 947 (1954).

Çeşitli Derecelerdeki Kanatmalara Verilen Adrenal Meduller Cevap

M.Ş. ZİLELİ*, O. GEDİK*, N. ADALAR*, Ş. ÇAĞLAR*

Giriş

Pek çok araştırmacılar kanamanın hem sürrenal venasında (1-7) hem de perifer kanında (4, 7-15) norepinefrin (NE) ve epinefrin (E) konsantrasyonunda artmaya sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın gayesi çeşitli derecelerdeki kanatmalarda, kanama öncesi ve kanatmanın muhtelif fazlarında adrenal vende NE ve E outputunu incelemektir.

Materyel ve Metod

Bu çalışmada ağırlıkları 10-30 kg. olan 15 sıhhatli mongrel tipi köpek kullanılmıştır (erkek ve dişi). Hayvanlar 5 köpeklik 3 guruba ayrıldılar. Kg başına 30 mg. sodium pentobarbital (i.v.) ile anestezi yapıldı. Sağ lumboadrenal ven Hume ve Nelson'un tarif ettiği teknik üzere kanüle edildi. (16). Kısa olarak izah edilecek olursa lumbo adrenal venin lateral kısmı polivinyl kateter ile kateterize edildi. Sürrenalin proksimalindeki vena sürrenalis etrafına (vena kava inferiore açıldığı yer) polietilen bir iplik geçirilerek vena askıya alındı. Askı gevşetilince adrenal venöz kan vena kava inferiora geçebiliyordu. Askı sıkıştırılınca sürrenal ven kanı distaldeki kateter ucundan dışarıya alınabiliyordu. Kan 1-2 dakikalık intervaller içinde toplandı. Bu sürede toplanan kan bize sürrenal kan akım miktarını göstermektedir. Toplanan kanlar santrifüj edildi, plazma ve total kan volümleri tesbit edildi ve sonra plazma ayrılıp -20° C de muhafaza edildi. Her iki femoral arterde kanülide edildi. Biri civalı monometreye bağlanarak kan basıncı ölçüldü, diğeri ise kanatma yapmak ve kan infüze etmek için kullanıldı. Ameliyat bittikten 60 d. sonra deneye başlandı. Bazal katekolamin (CA) sekresyonunu tesbit için iki kontrol kan numunesi vena sürrenalisten alındı. Sonra her guruptaki köpekler femoral arterden total kan miktarının 1/10 (Grup 1), 1/5 (Grup 2) ve 1/3 (Grup 3) nisbetinde kanatıldı. Kanatma 5-10 d. içinde süratle husule getirildi. Total kan hacmi, vücut ağırlığını % 9.72 si olarak hesap edildi (17). Sistolik KB devamlı olarak takib edildi ve kanlar kanatmadan sonra 15, 30, 45, 60, 90, 120 ve 180 ncı dakikalarda CA tayini için alındı. Hayvanlar heparinize

* Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi, Dahiliye Bölümü, ANKARA

edilmedi, ancak kateterler heparinli serum fizyolojik ile irrije edildi. Ameliyat aseptik olarak yapıldı. Alınan sürrenal veni kanı yerine aynı volümde olmak üzere donör köpek kanı verildi. Sürrenalin NE ve E outputları Weil-Malherbe ve Rone (18) tarafından geliştirilen ve sonra Aranow ve Howard (19) ve Goldfien ve arkadaşları (20) tarafından tadel edilen metodela ölçülmüştür. Sürrenal ven plazmasındaki NE ve E outputları vücut ağırlığının beher kg.ı için bir dakikada sekrete edilen miktar olarak nanogramla (mg/dak./kg.) ifade edilmiştir. İstatistik analizlerde ortalamalar arasındaki farkın ehemmiyeti "Student t testi" (21) ile kıymetlendirilmiştir.

Neticeler

Her üç gurupta bulunan hayvanların initial ortalama KB ları Grup 1, 2 ve 3 te sırasile 125, 125, 113 mmHg idi ve kanatma sonucu ortalama en düşük değerler 90, 64, 28 mmHg'a ulaştı. Kan basıncındaki initial düşüşü hafif bir yükselme takib ediyordu fakat tekrardan düşme oluyordu. Kanatmadan sonra kan basıncındaki düşme ve kan volümünde bir azalmayı daima sürrenal ven NE ve E outputlarında bir artma takib etmiştir (Şekil 1).

Kanama sürrenal ven NE ve E output'unda süratli bir artmaya sebep olmaktadır ve bu artma kanatılan miktarla orantılı olarak ilişki göstermektedir. Kanatma öncesi Gurup 1 de ortalama bazal NE ve E output'u sırasile 2.2 ± 0.5 ve 4.6 ± 1.2 ng/dak/kg. iken deney esnasında ortalama en yüksek output 8.7 ± 3.4 (45 dak.) ve 16.5 ± 8.8 (60 dak.) ng/dak/kg. olarak bulunmuştur. Norepinefrin ve E outputundaki bu artışa rağmen istatistiki olarak p değeri anlam taşıymıyordu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

2. gurupta ortalama basal NE ve E outputları sırasile 2.5 ± 0.3 ve 6.6 ± 0.4 ng/dak/kg. idi; tecrübe esnasında ortalama en yüksek seviye 46.8 ± 3.5 (90 dak.) ve 199.6 ± 25.3 (45 dak.) ng/dak/kg. ulaştı.

3. gurupta ortalama basal NE ve E outputları 2.3 ± 0.7 ve 5.1 ± 0.8 ng/dak/kg. idi; tecrübe esnasında ortalama en yüksek seviye $58.2 - 18.2$ (60 dak.) ve 250.0 ± 42.0 (60 dak.) ulaştı. Kanatmadan sonra Gurup 2 ve 3 ten alınan bütün kan nünunelerindeki NE ve E outputlarının ortalama kıymetleri bazal kıymetlerle mukayese edilince ehemmiyetli derecelerde artma göstermiştir, (Tablo 1).

Her gurupta kanamanın derecesi ile sürrenal venası NE ve E outputlarındaki ortalama artış oranı (MAR) ve ortalama en yüksek artış oranı (MHAR)^(x) arasındaki ilgi tablo 2 de gösterilmiştir. Gurup 1 de NE ve E için MHAR sırasile 3.6 (45 dak.) ve 3.6 (60 dak.) idi; grup iki de ise bu kıymetler 18 (90 dak.) ve 30 (45.dak.) bulundu; grup 3 te ise 25 (60 dak.) ve 49 (60 dak.) olarak tesbit edildi, (Tablo 2).

(x) MHAR değişik zamanlarda alınan sürrenal ven plazmasındaki NE ve E output'unun ortalama en yüksek artışının (MHA) bazal NE ve E output'una nisbetidir (kanatmadan sonraki MHA/bazal kıymet).

Kanamayı takiben guruplarda sürrenal venöz kan akımında önemli bir azalma tesbit edilemedi ($p > 0.05$). Kanama öncesi ortalama bazal kan akımı gurup 1, 2 ve 3 de sırasıyla 3.0 ± 0.0 , 3.6 ± 0.5 , ve 3.3 ± 0.6 ml/dak. iken kan akımı tecrübe esnasında 2.96 ± 0.1 , 3.5 ± 0.6 ve 3.0 ± 0.1 ml/dak. idi. Bu durum bir köpekte temsili olarak gösterilmiştir, (Şekil 1).

Münakaşa

Kanatmadan sonra kan basıncındaki düşmeyi ve kan volümündeki azalmayı daima sürrenal ven NE ve E outputlarındaki artma takib etmiştir. Faktörlerden biri veya ikisi (KB ve volüm) adrenal gland cevabını husule getiren unsurlardandır. 1. gurup köpeklerde KB daki düşme ve volümdeki azalma hafif olduğundan sürrenal glanddan CA sekresyonunu aşikar bir şekilde artırmaya yeterli değildir. Diğer taraftan ağır kanamalarda KB düşüşü ve volüm azalışı çok fazla olduğu için NE ve bilhassa E output'u az kanamalardakinden çok daha fazladır. Watts (7) yaptığı çalışmalara göre ortalama KB'nın 40 mm HG nin altına düşmesi periferial E konsantrasyonunda 50 misli arttığını buldu. Kan E konsantrasyonundaki artış hemorajinin ağırlığı ve arteriel KB'nın seviyesiyle korelasyon göstermiştir (7). Kanatma 40 ml/kg dan fazla ve KB 60 mm Hg den düşük olduğu takdirde E konsantrasyonundaki artış çok bariz olmuştur. Femoral arter ve venden alınan kanların E konsantrasyonlarının mukayesesi hemorajik şokta E nin bacak dokularında destriksiyonunun normalden farklı olmadığını göstermiştir. O halde kanda artmış olarak tesbit edilen E azalmış harabiyet sonucu değil de, artmış bir sekresyona tabidir (7, 11, 22). Bizim hemorajik şokta sürrenal veni kanı üzerine yaptığımız çalışma şiddetli kanamalarda E outputunun çok daha fazla olduğunu göstermiştir ki bu yukarıda bahsedilen araştırmacıların müşahedelerini destekler ve kanatmadan sonra periferial kan E seviyelerindeki bariz artmanın primer olarak hipersekresyona bağlı olduğunu gösterir. Adrenalektomi veya unilateral adrenalektomi yapılan köpeklerde kalan adrenal glandın venöz output'u devamlı toplandığında (4) posthemorajik CA artımı periferial kanda daha az aşikardır. Bu da göstermektedir ki kanama sonrası periferial kanda artan CA lerin majör kaynağı sürrenal medullasıdır.

Total kan volümününün 1/3 ü kanatıldığı halde bile sürrenal ven kan akımında anlamlı azalma gösterilememiştir. Bu neticeler Simon'un (23) bulgularıyla uygun düşmektedir. Bu araştırmacı inmatür domuzlarda % 40 lik bir kanama sonunda mide, renal cortex, deri, iskelet adalesi kapiller kan akımında anlamlı azalma tesbit etmiş olmasına karşın sürrenal gland kan akımında % 108 lik bir artış olduğunu göstermiştir.

Bu deneysel şartlar altında sürrenal glandda bitkinlik görülmedi, zira gurup 3 teki deney sonunda dahi sürrenal veni katekolamin output'u en yüksek seviyede idi. Biz hemorajik şoktan sonra sürrenalde katekolaminlerin süratle sentezini bulduğumuz gibi (24) Holland ve Schumann (25) da splanknik stimülasyon esnasında sentezdeki bu artışı tesbit etmişlerdir. Havens ve arkadaşları da (26) 25 kere elektrik şokuna

tabi tutulan hastalarda konvulziyonu müteakip periferial kan NE ve E seviyelerinde bariz artış buldular ve hiç bir zaman sürrenal bitkinliğe rastlamadılar.

Tablo 1. Vena sürrenalis kanı plazmasındaki kanamadan sonra NE ve E outputları ng/dak/kg. (ortalama - SE)

Çekilen kan volumü frak- siyonu (5 hayvan/gurup)	KB kanatmadan sonra en düşük	KB kanatmadan evvel	C.A.	Kontrol devresi	Deneysel devreleri, kanatmayı müteakip, dakika olarak						
					0	15	30	45	60	90	120
1 10	125 ^a	90 ^a	NE	2.2±	5.1±	6.6±	8.7±	7.6±	6.3±	4.9±	3.5±
				0.5	1.6	2.4	3.4	4.2	2.8	2.7	2.1
1 5	125	64	NE	4.6±	10.8±	8.4±	15.7±	16.5±	14.0±	13.7±	13.9±
				1.2	4.4	2.2	6.6	8.8	5.6	5.2	5.9
1 5	125	64	E	2.5±	20.7±	31.8±	40.2±	41.2±	46.8±	32.8±	31.2±
				0.3	7.9	5.7	6.7	4.9	3.5	5.5	4.8
1 3	113	28	E	6.6±	136.3±	189.1±	199.6±	143.0±	141.5±	130.9±	120.4±
				0.4	17.2	27.9	25.3	22.8	23.8	22.6	21.7
1 3	113	28	NE	2.3±	29.3±	45.1±	50.3±	58.2±	42.7±	41.7±	46.3±
				0.7	8.4	8.5	8.0	18.2	19.2	5.8	5.2
1 3	113	28	E	5.1±	145.8±	150.0±	183.8±	250.0±	236.4±	192.4±	249.2±
				0.8	26.5	20.2	20.6	42.0	47.1	27.6	28.0

a Ortalama sistolik kan basıncı mm Hg.

x Deneysel esnasında her guruptaki ortalama en yüksek NE ve E outputları

Kontrol devrelerde mukayese edilen ehemmiyet dereceleri

P < 0.05

P < 0.01

P < 0.001

Tablo 2. Kanatmadan sonra değişik aralıklarla çekilen vena sürrenalis kan plazmasındaki NE ve E outputlarındaki ortalama artış nisbeti

	15		30		45		60		90		120		180	
	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E
$\frac{1}{10}$	2.2	2.4	2.8	1.8	3.6 ^(x)	3.4	3.2	3.6 ^(x)	2.6	3.0	2.0	2.6	1.1	3.0
$\frac{1}{5}$	8.2	21.0	13.0	29.0	16.0	30.0 ^(x)	16.0	22.0	18.0 ^(x)	21.0	13.0	20.0	12.0	18.0
$\frac{1}{3}$	13.0	28.0	19.0	29.0	22.0	36.0	25.0 ^(x)	49.0 ^(x)	18.0	46.0	18.0	37.0	20.0	18.0

Ortalama artış nisbeti: Kanatmadan sonra ortalama NE ve E outputları/ortalama bazal NE ve E outputları

(x) Ortalama en yüksek artış nisbeti: Kanatmadan sonra ortalama en yüksek NE ve E outputu/ortalama bazal NE ve E outputu

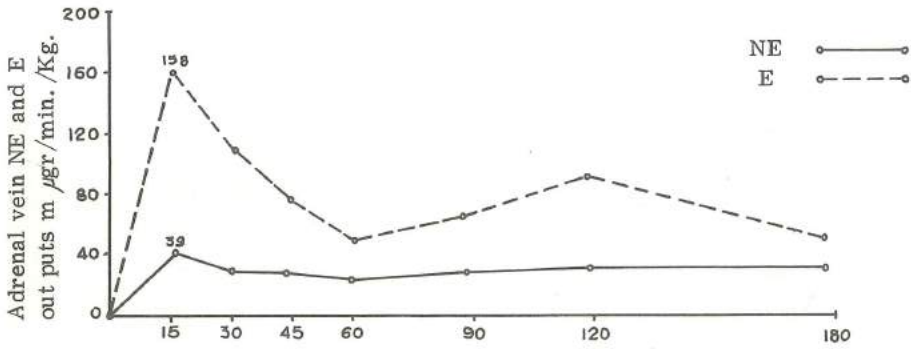
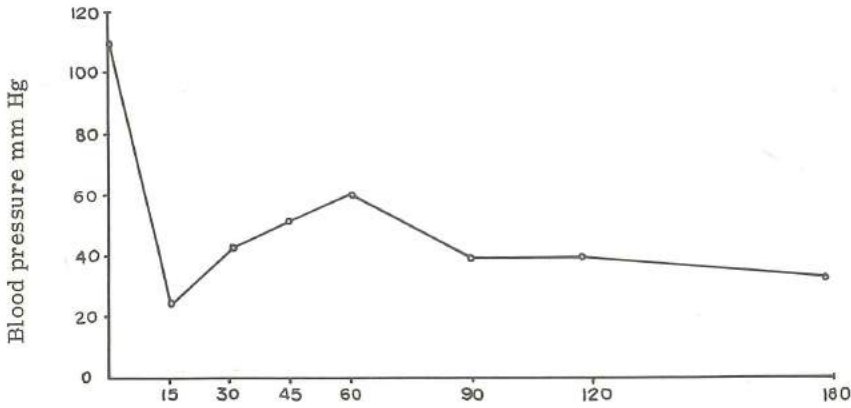
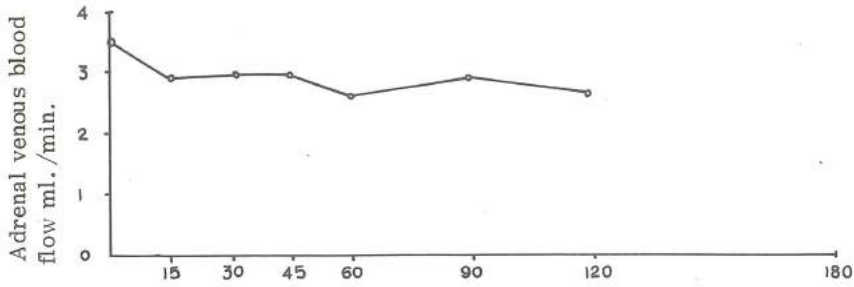


Fig 1: Köpek No: 15. Total kan volümünün 1/3 nisbetinde kapatılmasında adrenal ven kan akımı, KB ve adrenal ven kanında NE ve E boşalımı

Çocukluk Çağı Sirozlarında Hiperinsulinemi

*Türkiz GÜRSEL** , Şinasi ÖZSOYLU*** ve Naci BOR*****

Yetişkin sirozlularda glukoz toleransında azalma ile birlikte hiperinsülineminin sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (1-4). Glukoz intoleransı ve hiperinsülinemiden hepatik parankimal harabiyet, portalsistemik şant ve insulin rezistansı (5) sorumlu tutulmuştur. Ayrıca somatotropin (6) glukagon (7, 8) ve serbest yağ asitlerindeki (9) yükselmenin de bu bozuklukta rolü olduğu düşünülmektedir.

Literatürde çocukluk çağı sirozlarında insülinin durumu ve glukozun kullanılması ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Metabolizmasının daha aktif olduğunu bildiğimiz çocukluk çağında, sirozda yetişkindekinden farklı bir durum mevcut olup olmadığını araştırmak gayesi ile bu çalışmayı yaptık.

Materyal ve Metod

Klinik, laboratuvar ve histopatolojik incelemelerle karaciğer sirozu teşhisi konulmuş, yaşları 7-16 arasında değişen, 5 erkek, 5 kız olmak üzere toplam 10 sirozlu hasta, 6 ve 16 yaşlarında olup ekstrahepatik portal hipertansiyon teşhisi konulmuş 2 kız hasta ve aynı yaş gurubundan 6 kontrol vaka bu çalışmaya katıldı. Hastaların ve kontrol vakaların obesiteleri yoktu. Hiçbirinin ailesinde diabetes mellitus tarif edilmiyordu. Test esnasındaki kalsiyum ve potasyum değerleri bir vakadaki hafif hipokalsemi (7.5 mg 100 ml) hariç normal sınırlarda idi. Enfeksiyonları yoktu, karbonhidrat metabolizmasını bozabilecek ilaç almıyorlardı. Testten önceki 3 gün, bol karbonhidratlı diyetle beslendiler.

* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve Cerrahi Araştırma Merkezi Çalışmalarından

** Pediatrist

*** Pediatri Profesörü

**** Fizyoloji Profesörü

12 saat açlığı müteakip açlık kan şekeri ve insülin için kan alındı ve ideal vücut ağırlığının kilogramı başına 1.75 gramdan hesaplanan glukoz % 25 lik solüsyon haline getirilerek içirildi. Bundan sonra 0.5, 1, 1.5, 2, 3 ve 4. saatlerde alınan venöz kanda kan şekeri ve serum insülin seviyeleri tayin edildi. Oral glukoz tolerans testi Conn ve Fajans kriterlerine (10) göre değerlendirildi. Buna göre 1. saatte 165 mg/100 ml. nin üzerinde kan şekeri değeri gösteren hastalarda glukoz toleransının azalmış olduğu kabul edildi.

Kan şekeri Somogy- Nelson metodu, serum insulini radyoimmünoassay metoduyla (11) tayin edildi.

Bulgular

On sirozlu hastanın açlık insülin seviyesi ortalaması 28.1 ± 14.1 $\mu\text{U/ml}$ (ortalama \pm standard sapma) olup $14.8 - 60.0$ $\mu\text{U/ml}$ arasında değişiyordu. Kontrollerin açık insülin seviyesi ortalaması ise 12.2 ± 3.7 $\mu\text{U/ml}$ olup $6.8 - 15.8$ $\mu\text{U/ml}$ arasında değişmekte idi. Sirozlu hastaların açlık insülin seviyesindeki yüksekliğin istatistiksel anlamı vardı ($P < 0.05$).

Oral glukoz verilmesinden sonra sirozluların insülin cevabının ortalama eğrisi, kontrollerinkinden yüksekti (Şekil 1). Bu yükseklik 0.5, 1, 1.5, ve 2. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$), testin son saatlerinde anlamsızdı ($P > 0.05$).

Sirozlu hastaların ve kontrollerin oral glukoz tolerans testleri Şekil 2 de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi iki eğri arasında önemli bir fark yoktur. Fakat sirozlu hastaların 5 tanesi oral glukoz tolerans testinde glukoz intoleransı gösteriyordu (Şekil 3). Bu vakaların glukoz eğrilerinin ortalaması kontrol grubuna göre 0.5 ve 1. saatlerde istatistiksel anlamı olan yüksekliğe sahipti ($P < 0.01$). Glukoz intoleransı gösteren bu 5 vakanın 4 tanesinin insülin cevabı gerek glukoz toleransı normal olan sirozlular gerekse kontrollerden yüksekti. Kontrollerde karşılaştırıldığında bu yüksekliğin bütün test süresince istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Şekil 4).

Parankimal karaciğer harabiyeti göstermeyen ve ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan 2 vakadan 1 tanesi glukoz yüklenmesine hiperinsülinemik cevap verdi (Şekil 5). Bu hastaların her ikisinin de oral glukoz toleransı normaldi.

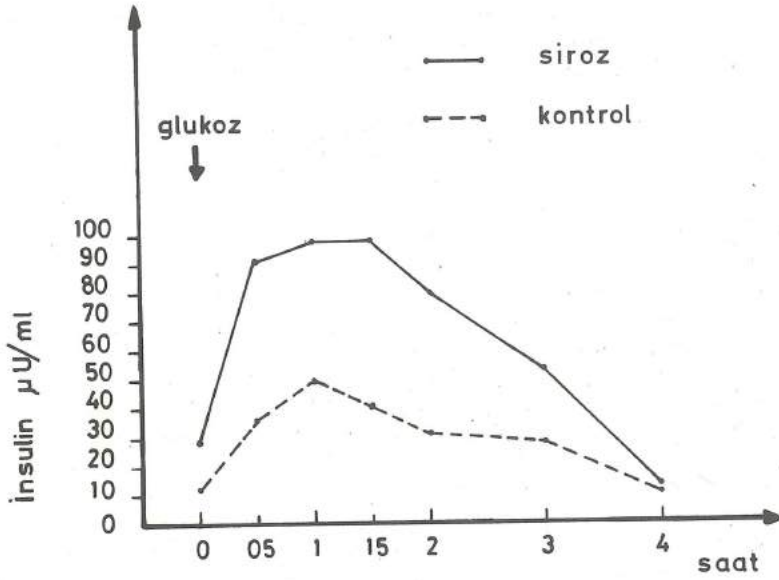
Tartışma

Bu araştırma çocukluk çağı sirozlarında insülinin yüksek olduğunu göstermektedir. Hiperinsülinemi hem açlık seviyesinde yükseklik hem de oral glukoz yüklenmesine aşırı derecede artmış insülin cevabı şeklindedir. Glukoz intoleransı gösteren sirozlu vakaların insülin seviyelerinin gerek glukoz toleransı normal olan sirozlular gerekse kontrol vakalardan yüksek bulunması hiperinsülineminin glukoz intoleransı ile birlikte bulunduğunu göstermektedir.

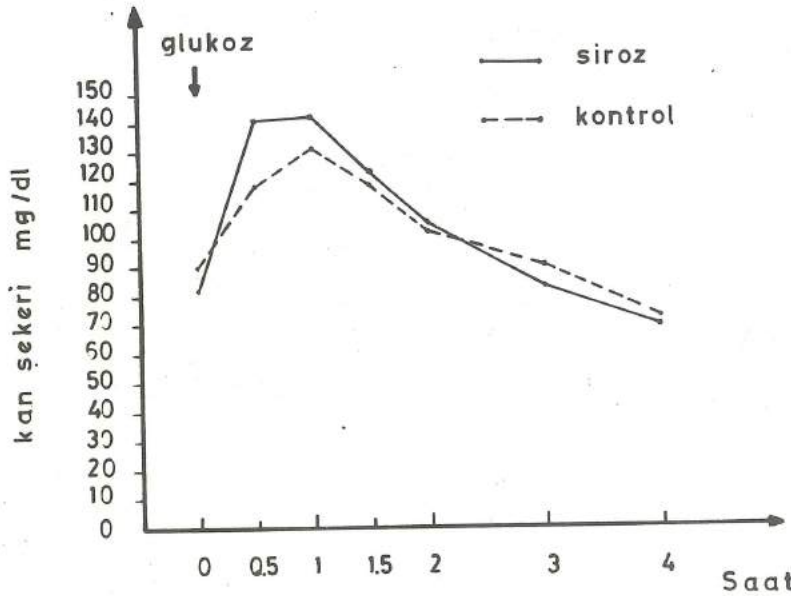
Karaciğer sirozunda hiperinsülinemi ve glukoz intoleransının birlikte bulunuşunun nedeni kesinlikle aydınlatılamamıştır. İnsülin ile kontra-insüler hormonlar dediğimiz glukokortikoidler, katekolaminler, glukogon ve somatotropin arasındaki dengesizlik kısmen sorumlu olabilir. Dolaşımda proinsülinin artması (12) veya insüline hücre seviyesinde duyarsızlık (rezistans) üzerinde durulan diğer nedenlerdir.

İnsülinin yaklaşık olarak % 40'ı karaciğerden ilk geçişte bu organ tarafından tutulur (13). Karaciğer sirozunda insülinin harab olmuş karaciğer hücresi tarafından tutulması veya parçalanmasındaki bozukluk hiperinsülinemiye sebep olabilir. Bu hastalarda karaciğer parankim harabiyetine ek olarak portal-sistemik şantlar da mevcut olacağından insülinin bu şantlar vasıtasıyla portal dolaşımdan sistemik dolaşıma kaçmasının da hiperinsülinemide katkısı olduğunu düşünüyoruz. Ekstrahepatik portal hipertansiyonu olan vakalarımızdan bir tanesinde hiperinsülinemi tespit etmiş olmamız ve düşüncemizi desteklemektedir.

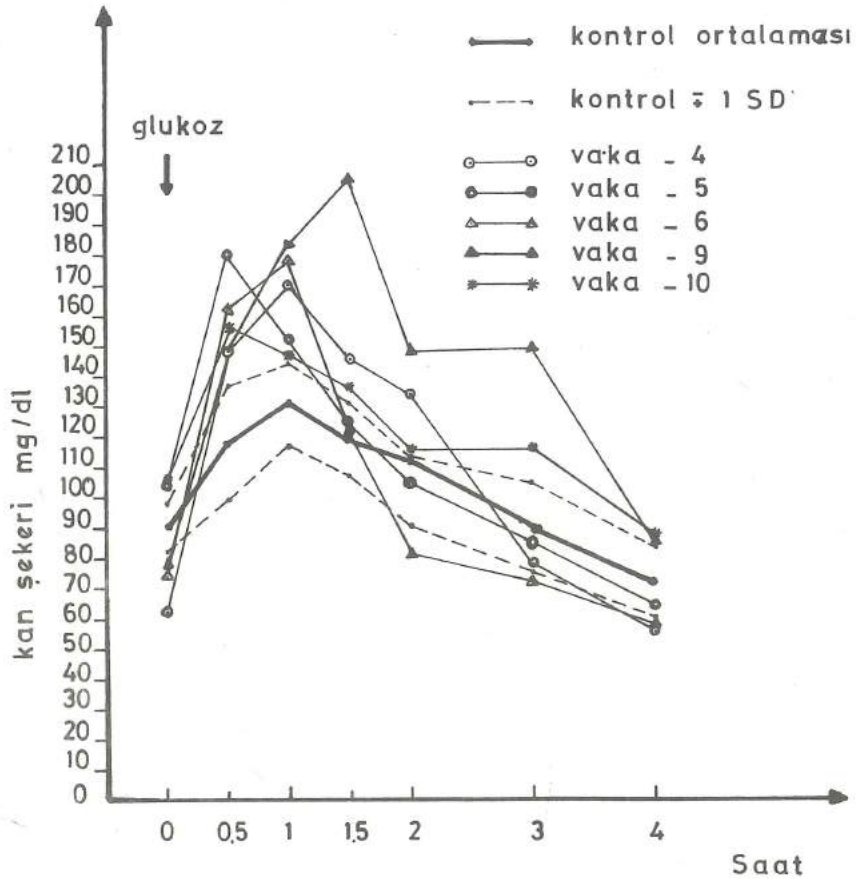
Özetle bir ön çalışma olan bu araştırmada sirozlu çocuklarda hiperinsülinemi ile birlikte glukoz intoleransının mevcut olduğunu göstermektedir. Bu bulgu mevcut verilerin ışığı altında tartışılmıştır.



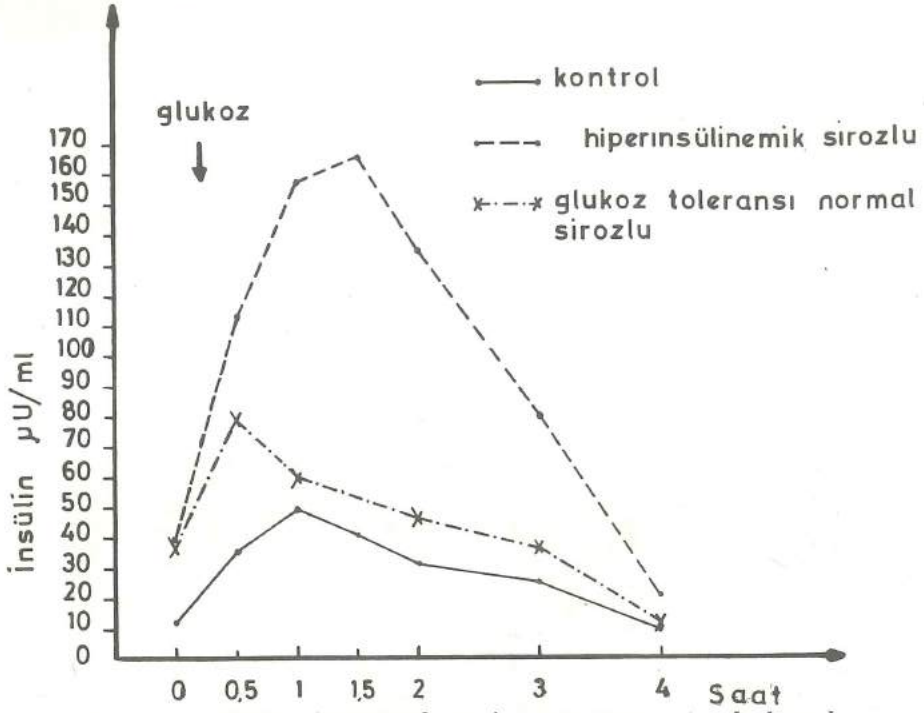
Şekil 1- Sirozlu hastaların ve kontrol vakaların oral glukoz testi esnasındaki ortalama insülin değerleri.



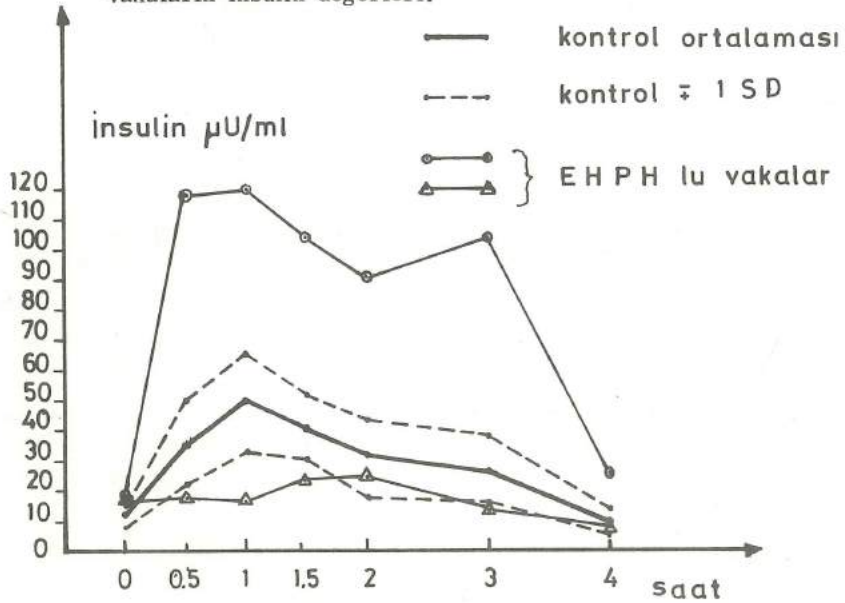
Şekil 2- Sirozlu hastaların ve kontrol vakaların oral glukoz tolerans testi ortalama eğrileri.



Şekil 3- Glukoz intoleransı gösteren sirozlu hastaların oral glukoz tolerans testi eğrilerinin kontrol vakaların ortalama değerleri \pm 1 SD a göre durumları.



Şekil 4- Oral glukozla hiperinsülinemik cevap veren sirozlu hastaların, glukoz toleransı normal olan sirozlu hastaların ve kontrol vakaların insülin değerleri.



Şekil 5- Ekstrahepatik portal hipertansiyonlu vakaların oral glukoz tolerans testi esnasındaki insülin değerleri.

Kaynaklar

1. Megyesi, C., Samols, E. and Marks, V.: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* II: 1051, 1967.
2. Felber, J.P., Magnenat, P., Vanotti, A.: Tolerance au glucose diminue et response insulinique elevée dans la cirrhose. *Schweiz Med Wochenschr* 97: 1547, 1967.
3. Samaan, N., Stone, D. and Eckhardt, R.O.: Hyperinsulinism and diabetes mellitus in chronic hepatic cirrhosis. *Diabetes* 17:340, 1967.
4. Devrim, S., Molvalılar, S., Argun, A., Sencer, E. ve Alp, H.: Kronik karaciğer yetmezliklerinde karbonhidrat intoleransının özellikleri (Hiperinsülinemik glüköz tolerans bozukluğu). *Tıp Fak. Mec.* 36: 263, 1973.
5. Collins, R., Lacy, W.W., Stiel, J.N. and Crofford, O.: Glucose intolerance and insulin rezistance in patients with liver disease. *Arch Intern Med.* 126: 608, 1970.
6. Conn, H.O., Daughaday, W.H.: Cirrhosis and diabetes: V. Serum human growth hormone levels in Laennec's cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.* 76: 678, 1970.
7. Marco, J., Diego, J., Villanueva, M.L., Diaz-Fierros, M., Valverde, I. and Segovia, J.M.: Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *N. Eng. J. Med.* 289: 1107, 1973.
8. Sherwin, R., Joshi, P., Hendler, R., Felig, P. and Conn, H.O.: Hyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis. The role of portal-systemic shunting. *N. Eng. J. Med.* 290: 239, 1974.
9. Berkowitz, D.: Glucose tolerance, free fatty acid and serum insulin responses in patients with cirrhosis. *Am. J. Dig. Dis.* 14: 691, 1967.

10. Fajans, S.S. and Conn, J.W.: The early recognition of diabetes mellitus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 82: 208, 1954.
11. Yalow, R.S. and Berson, S.A.: Immunoassay of plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.* 39: 1159, 1960.
12. Molvalılar, S., Devrim, S., Argun, A., Sencer, E. ve Alp, H.: Kronik karaciğer yetmezliğinde hiperinsülineminin patogenezi. III. Oral glukozu serum insülin komponentlerinin cevapları. TBTAk IV. Bilim Kongresi tebliğleri. TBTAk Yayınları No: 217, 1973, Ankara.
13. Samols, E. and Ryder, J.A.: Studies of tissue uptake of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin. *J. Clin. Invest.* 40: 2092, 1961.

Tavşanlarda Sodyum Salisilat ve Flufenamik Asidin Bazı Hormon ve Enzim Düzeyleriyle Lipid Metabolizmasına Etkileri

Hikmet KOYUNCUOĞLU**, Hikmet ÖZ**, Ece GENÇ*,
Halil SAĞDUYU*, Gülçin AYKAÇ**, Ahmet SİVAS** ve
Müjdat UYSAL**

Giriş

Antiartritik drogların, özellikle salisilatların etkileri hakkında bugüne kadar bir çok çalışma yapılmıştır. Salisilatların karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri üzerine bugünkü bilgiler birbirine karşıt düşer niteliktedir (25).

Tedavi dozlarında salisilatlar bazı enzimleri inaktive ederler (13). Diğer taraftan kaslardaki yağ asidi oksidasyonunu artırırlar ve lipid metabolizmasıyla hormon salgılanmasını etkilerler (25).

Daha yeni antiartritik drog olan flufenamik asidle de yapılan çalışmalar sonucunda, bu drogun da enzimatik ve hormonal sisteme etkileri olduğu anlaşılmıştır (16, 22, 24).

Adrenal korteksteki askorbik asid içeriği ACTH'ın etkisinde bulunan glukokortikoidlerin salgılanma hızına paralel değişiklikler gösterir (1, 2). Son yıllarda askorbik' asidin antiartritik drogların verilmesi sonucunda görülen gastrik ve duodenal aşınmada bazı etkileri olduğu (20) ve β -glukuronidazı inhibe ederek anti-inflamatuar eylem gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmaların ışığı altında sodyum salisilat ve flufenamik asidin bazı dokulardaki askorbik asid içeriği, ACTH, insülin, II-hidroksikortikosteroid, kan şeker düzeyleri, asid ve alkali fosfataz ve lipid metabolizması karıştırmalı olarak incelenmiştir.

* *i.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü, Çapa-İSTANBUL*

** *i.Ü. Tıp Fakültesi Biokimya Kürsüsü, Çapa-İSTANBUL*

Materyal ve Metod

Deneyde 21 tane, Yeni Zelanda tipi 3000 gr \pm 150 ağırlığında tavşanlar kullanıldı. % 10 (v/w) luk sodyum salisilat (Merck) ve % 1.25 (v/w) lik flufenamik asid (Mustafa Nevzat İlaç Fabrikasından sağlandı) çözeltileri izohidrik ve izotonik olarak hazırlandı.

Yedi tavşan kontrol grubu olarak ayrıldı ve i.v. 2 ml serum fizyolojik verildi. Diğer yedi tavşana i.v. 2 ml sodyum salisilat çözeltisi, son yedi tavşana da i.v. 2 ml flufenamik asid çözeltisi günde 2 defa ve 3 gün süreyle verildi. Son uygulamadan 90 dakika sonra bütün tavşanlar dekapite edildi. Kanlar heparinli kaplarda toplanıp, plazmaları ayrıldı. Asid ve alkali fosfataz aktiviteleriyle, serbest yağ asidi analizleri derhal yapıldı. Kalan plazmalar -28° C de saklandı. Tavşanların sürrenal, mide ve epifizleri de alınıp derhal C vitamin içeriği analizleri yapıldı.

Kolesterol, lipid, asid ve alkali fosfataz aktiviteleri, kan şeker düzeyleri için 3312, 3305, 3321, 3314, 3328 numaralı Merck testleri kullanıldı.

Serbest yağ asidleri düzeyi Dole metoduyla (6), Trigliseridler Gottfried ve Resenberg in metoduyla (11) saptandı. Plazma 11-hidroksi-kortikosteroid düzeyleri spektrofotoflorometrik metotla yapıldı (18).

Plazma insülin ve ACTH değerleri radyo immünoassay metotlarıyla (4, 14) saptanmıştır. İnsülin, ACTH için gerekli kitler "Radiochemical Centre Amersham" dan getirildi.

İstatistik değerlendirmede Student "t" kullanıldı.

Sonuçlar

Mide antrum ve fundusunun, sürrenalin ve epifizin C vitamin içeriklerinde Tablo 1 de görüldüğü gibi kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Midelerin makroskopik ve mikroskopik incelenmeleri sonucunda da herhangi bir anatomo-patolojik değişiklik saptanamamıştır.

Plazmada trigliserid, serbest yağ asidleri, kolesterol ve lipid düzeyleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Trigliserid düzeyi flufenamik asid grubunda anlamlı biçimde artmıştır. Sodyum salisilat ve flufenamik asid, serbest yağ asidi düzeylerinde anlamlı azalmalar oluşturmuşlardır. Kolesterol ve lipid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Asit ve alkali fosfataz aktivitelerinin ortalamaları Tablo 3 de gösterilmiştir. Alkali fosfataz aktivitesi flufenamik asid grubunda anlamlı olarak azalırken, asid fosfataz aktivitesi hem sodyum salisilat hem de flufenamik asid grubunda artmıştır.

Plazma ACTH, 11-hidroksikortikosteroid insülin ve kan şekeri değerleri ortalamaları Tablo 4'e konmuştur. Sodyum salisilat ve flufenamik asid ACTH düzeylerinde anlamlı artışlar oluştururken, 11-hidroksikortikosteroidler yalnız flufenamik asid grubunda anlamlı düşüş göstermişlerdir. İnsülin salgılanması hem sodyum salisilat hem de flufenamik asid grubunda inhibe edilmiştir. Flufenamik asid alan tavşanların kan şekeri düzeyleri anlamlı olarak artmıştır.

Tartışma

Verilen droglar midenin her iki bölgesindeki C vitamini içeriklerinde kontrole göre değişiklik oluşturmamıştır. Herhangi bir mukoza değişikliği saptanmadığından bu bulgular olağan görülmüştür. Sürrenalde ise ACTH'ın artışı sonucu C vitamin içeriğinde bir düşüş beklenebilirdi.

Trigliseridler her iki grupta da artarken, serbest yağ asitleri de paralel bir biçimde düşmüştür. Serbest yağ asitlerindeki düşüş bunların kasdaki oksidasyonunun artışıyla açıklanabilir (25). Salisilatların santral sempatik merkezleri uyarmasıyla adrenal medulladan açığa çıkan epinefrinde burada hatırlanmalıdır (25).

Alkali fosfataz aktivitesi osteoblastik aktiviteye bağlı olarak değişir (19). Salisilatlar enerjiye bağlı olayları inhibe ettiklerinden fosfori taşıyan durduklarından oksidatif (23) bazı enzimleri inaktive ettiklerinden (13) ve genel bir amino asid sonucu eksi azot dengesine neden olduklarından (12) sodyum salisilat ve flufenamik asid alan hayvanların alkali fosfataz aktivitelerindeki düşüş normal görülmüştür.

Asit fosfataz lizozomlarda bulunur (17), ve lizozom harabiyetini kantlayıcı bir enzimdir (15). Anti-inflamatuvar drogların lizozom asid fosfatazı inhibe ettikleri söylenmişse de, Harford ve Smith (15) salisilatların lizozomları stabilize etmediklerini göstermişlerdir.

İnsülin salgılanmasındaki azalma iki ayrı biçimde açıklanabilir. Bir tanesi insülinin epinefrinin etkisiyle inhibe edilmesi olabilir (3). Diğeri ise salisilatların amino asitlerden daha ileri bileşikler yapımını inhibe etmesi olarak düşünülebilir (12).

Bilindiği gibi salisilatlar ACTH salgılanmasını artırırlar (7, 8). Bizim deneyimizde flufenamik asid daha güçlü bir artışa neden olmuştur. ACTH'ın her iki grupta da artmasına karşın 11-hidroksikortikosteroidler yalnız flufenamik asid grubunda anlamlı olarak azalmışlardır. Sürrenaldeki C vitamini içeriğinin azalmamış olduğu hatırlanırsa, 11-hidroksilazın flufenamik asidle inhibe edildiği düşünülebilir. 11-hidroksikortikosteroidlerin düşüşüne antiartritrik drogların amino asitlerden daha ileri bileşiklerin yapımını inhibe edişleri de neden olmuş olabilir. ACTH adenölsiklazın aktivasyonunda rol oynar (10). Diğeri taraftan puromisin ve sikloheksimid gibi bazı protein sentezi inhibitörlerinin ACTH'ın eylemlerini inhibe ettikleri bilinmektedir (9). 11-hidroksikortikosteroidlerin azalışına feed-

baçk mekanizması da bir açıklık getirebilir.

Özet

Bu çalışmada, sodyum salisilat ve flufenamik asid verilen tavşanların değişik doku ve organlarının C vitamin içeriği, kan kolesterol, lipid, trigliserid ve serbest yağ asid, glüköz, insulin, ACTH, 11-hidroksikortikosteroid, asid ve alkali fosfataz düzeyleri saptandı. Sürenalin de bulunduğu değişik orgán ve dokuların C vitamini içeriğinde herhangi bir değişiklik bulunmadı. Diğer yönden plazma ACTH düzeyinin yükselmesine karşın, 11-hidroksikortikosteroid düzeyi düştü. Bu, 11-hidroksikortikosteroid biyosintezinin blokajı ile açıklandı. Bazıları birbirine karşıt gibi görünen diğer sonuçlar ayrıca tartışıldı.

Tablo 1. Mide antrum ve fundusunun, sürrenalin ve epifizin 100 g. yaş dokusunda saptanan C vitamini içeriğinin mg olarak değişik deney koşullarındaki ortalamaları ve student "t" aracılığı ile istatistiksel değerlendirmeleri

	Kontrol (7)	Sodyum salisilat (7)	Flufenamik asid (7)
Mide Antrum (mg/100 g)	12.8 S.E. \pm 0.53	11.2 S.E. \pm 0.81	10.1 S.E. \pm 1.26
Mide Fungus (mg/100 g)	14.2 S.E. \pm 1.35	13.7 S.E. \pm 0.70	13.3 S.E. \pm 1.37
Sürrenal (mg/100 g)	322 S.E. \pm 11.78	299 S.E. \pm 25.26	290 S.E. \pm 9.89
Epifiz (mg/100 g)	32.0 S.E. \pm 2.58	30.3 S.E. \pm 1.66	30.0 S.E. \pm 1.92

Tablo 2. Tavşanların öldürülmesinden hemen sonra alınan kanlarında saptanan trigliserid, serbest yağ asidleri, kolesterol ve t. Lipid değerlerinin ortalamaları, (İstatistik değerlendirme student "t" ile yapılmıştır).

	Kontrol (7)	Sodyum salisilat (7)	Flufenamik asid (7)
Trigliserid (% mg)	34.93 S.E. \pm 5.60	52.4 S.E. \pm 9.02	71.4 S.E. \pm 8.27 p 0.01
Serbest yağ Asidleri (μ Eq/L)	561.4 S.E. \pm 31.21	400 S.E. \pm 4.81 p < 0.05	285.7 S.E. \pm 39.35 p < 0.001
Kolesterol (% mg)	48.11 S.E. \pm 11.03	38.22 S.E. \pm 10.12	47.08 S.E. \pm 9.75
T. Lipid (% mg)	305.71 S.E. \pm 41.17	233.22 S.E. \pm 29.45	299.28 S.E. \pm 22.36

Tablo 3. Tavşanların öldürülmesinden sonra alınan kanlarından saptanan alkali ve asid fosfataz aktivitelerinin ortalamaları ve student "t" ye göre değerlendirilmeleri.

	Kontrol (7)	Sodyum salisilat (7)	Flufenamik asid (7)
Alkali Fosfataz (mU/ml)	34.98 S.E. \pm 5.43	29.46 S.E. \pm 8.20	19.83 S.E. \pm 4.32 p < 0.05
Asid Fosfataz (mU/ml)	17.17 S.E. \pm 5.58	35.99 S.E. \pm 3.58	31.10 S.E. \pm 4.12 p < 0.05

Tablo 4. Tavşanların hemen öldürülmesinden sonra alınan kanlarında bulunan ACTH, 11-hidroksikortikosteroid, insülin ve kan şekeri düzeyleri ortalamaları ve student "t" aracılığı ile istatistiksel değerlendirilmeleri.

	Kontrol (7)	Sodyum salisilat (7)	Flufenamik asid (7)
ACTH (pg/ml)	235 S.E. ± 59.18	503 S.E. - 50.28 p < 0.01	1571 S.E. - 215.91 p < 0.001
11-hidroksikorti- kosteroid (ug/100 ml)	39.48 S.E. ± 3.43	28.61 S.E. ± 4.34	25.35 S.E. ± 3.03 p < 0.02
İnsülin (ng/ml)	0.182 S.E. ± 0.0318	0.038 S.E. ± 0.0135 p < 0.01	0.048 S.E. ± 0.0173 p < 0.01
Kan Şekeri (% mg)	100.83 S.E. ± 2.15	100.35 S.E. ± 2.38	119.50 S.E. ± 3.07 p < 0.001

Kaynaklar

1. Bangham, D.R., Musset, M.V. and Stack-Dunne, M.P.: The third international standard for corticotropin. *Bull. Wlth. Org.* 27:395-408 (1962).
2. Bransome, E.D., Jr.: Adrenal cortex. *A. Rev. Physiol.* 30: 171-212 (1968).
3. Coore, H.G. and Randle, P.J.: Regulation of insulin secretion studied with pieces of rabbit pancreas incubated in vitro. *Biochem. J.* 93: 66-78 (1964).
4. Demure, H., West, D.W., Nugent, C.A., Nakagawa, K. and Tyler, F.H.: A sensitive radioimmunoassay for plasma ACTH levels. *J. Clin. Endoc. Met.*, 26: 1297-1302 (1966).
5. Dolbeare, F.A., Martlage, K.A.: Some anti-inflammatory properties of ascorbic acid. *Proc.Soc. Exp. Biol. Med.* 139:540-543 (1972).
6. Dole, V.P.: A relation between nonesterified fatty acids in plasma and metabolism of glucose. *J. Clin. Invest.* 35: 150-154 (1956).
7. Domenjoz, R.: The pharmacology of phenylbutazone analogues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 86: 263-291 (1960).
8. Done, A.K., Ely, R.S., and Kelley, V.C.: Symposium on adrenal corticoid therapy. *Metabolism.* 7: 52-69 (1958).
9. Ferguson, J.J. Jr.: Protein synthesis and adrenocorticotropin responsiveness. *J. Biol. Chem.* 238: 2754-2759 (1963).
10. Gill, G.N.: Mechanism of ACTH action. *Metabolism,* 21: 571 - 588 (1972).

11. Gottfried, S.P. and Resenberg, B.: Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglycerides. *Clinical Chem.* 19: 1077-1078 (1973).
12. Grisolia, S. and Hood, W.: Biochemical regulatory mechanism in eukaryotic cell. E. Kun and S. Grisolis. ede. John Wiley Interscience. New York, (1972).
13. Grisolia, S., Santos, I., and Mendelson, J.: Inactivation of enzymes by aspirin and salicylate. *Nature* 219: 1252 (1968).
14. Hales, C.N. and Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem. J.* 88: 137-146 (1968).
15. Harford, D.J. and Smith, M.J.H.: The effect of sodium salicylate on the release of acid phosphatase activity from rat liver lysosomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 182: 179-188 (1972).
16. Ignarro, L.J.: Lysosomemembrane stabilization in vivo: Effects of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the integrity of rat liver lysosomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 182: 179-188 (1972).
17. Mc Queen, E.G.: Anti-inflammatory drugs mechanisms. *Drugs* 6: 104-117 (1973).
18. Meyer, L.E. and Blancherd, R.C.: Fluorometric determination of plasma 11-hydroxycorticosteroids I. rapid procedure for clinical screening. *Clin. Chem.* 1917:710-717 (1963).
19. Moss, D.W. and Butterworth, P.J.: *Enzymology and Medicine.* Pitmen Medical. London. (1974).
20. Öz, H., Erbençi-Yaramancı, T., Şaşmaz, O. and Aykaç, G.: The effect of phenylbutazone on gastric and duodenal mucosa unpublished observations.
21. Smith, M.J. and Smith, P.K.: The salicylates. A critical bibliographic review. John Wiley and Sons Inc., New York, (1966).
22. Tsukui, T.N., Onaya, T., and Tamada, T.: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on plasma protein thyroxine interaction. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146: 494-498 (1974).
23. Whitehouse, M.W.: Biochemical properties of anti-inflammatory drugs III. Uncoupling of oxidative phosphory tissue (cartilage) and liver mitochondria by salicylate analogues; Relationship of structure to activity. *Biochem. Pharm.* 13: 319-336 (1964).

21. Wolna, E. and Inglot, A.D.: Non-steroidal anti-inflammatory drug. Effects on the utilisation of glucose and production of lactic in tissue culture. *Experientia* 29: 69-71 (1973).
25. Woodbury, D.M.: Analgesic-antipyretics, anti-inflammatory agents, and inhibitors of uric synthesis in "the pharmacological basis of therapeutics". Goodman, L.S. and Gilman, A. eds Mac. Millan, New York, (1971).

Şokta Plazma Katekolamin Seviyeleri İle Net İnsülin Salgısı

Naci M. BOR*, Şerafettin ÖZKURT*, Muhlise ALVUR*,
İsmail H. ULUS**

Şokta periferik kanda insülin seviyesinin azaldığı genel olarak kabul edilmekte (1-3) ve bol miktarda salgılandığı bilinen katekolaminlerin inhibitör etkisi ile izah edilmektedir (4-13). Diğer taraftan şokun erken safhasında splanknik bölgeye gelen kan akımının azaldığı ve hayati önemi daha büyük olan organlara ise daha çok kan gittiği bilinmektedir. Dolayısıyla bu bölgede olan pankreasın kan akımının da teorik olarak azalması gerekir. Bu ise şokta insülin salgısının azalması için önemli bir sebep olabilir. Nitekim literatürde şok esnasında pankreas kan akımının azaldığını bildiren çalışmalar vardır (1-3, 14, 15). Biz de önce kalitatif sonra kantitatif bir metod kullanarak şokta pankreasa gelen kan akımının azaldığını ortaya koyduk (16, 17). Enteresandır ki aynı şartlarda periferik kanda insülin derişimi bariz bir değişiklik göstermiyor fakat pankreatik venöz kanda insülin seviyesi yükseliyordu (16). Bu iki bulgu arasındaki uyumsuzluğun yani kan akımının azalmasına rağmen pankreatik venöz kanda insülin konsantrasyonunun yükselmesinin izahı ancak net insülin salgısının ölçülmesi ile mümkün olabilirdi. Bu sebeple şokta net insülin salgısının yani 1 dakikada pankreasın 100 gr'ı tarafından salgılanan insülin miktarını ölçtük ve şokun derinliği ile orantılı olarak azaldığını bulduk (17).

Yukarıda belirtilenlerin dışında insülin salgısının depresyonuna sebep olabilecek meselâ korteks hormonları, büyüme hormonu gibi başka faktörler de mevcut olabilir. Bütün bu sebeplerle şokta insülin salgısının inhibisyonunun yegane sebebi plazma katekolamin seviyelerinin yükselmesidir denemez. Bu olayda rol oynadığı bilinen birden fazla faktörün katkısını ayrı ayrı değerlendirmek ve ilk olarak net insülin salgısı ile katekolamin seviyeleri arasında bir korelasyon aramak gerekir. Böyle bir çalışmanın ön bulgularını bu yazımızda sunacağız.

Materyel ve Metodlar

Her iki cinsten 15-20 kg. ağırlığında köpekler deneyden bir gün önce aç bırakıldılar. Deney günü sabahı hayvanlar heyecanlandırılmadan anesteziden önce periferik venöz kan numunesi alındı. Sonra 25 mg/kg.

* Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi, ANKARA

** Gülhane Askeri Tıp Akademisi, ANKARA

nembutal i.v. verilerek uyutuldu. Trakeal intübasyondan sonra her iki femoral artere ve bir femoral vene kataterler takıldı. Bir arteriel katater kan basıncının devamlı kontrolü için, diğerleri de örnekleme ve gerektiğinde hayvana mayi ve ilaç vermek için kullanıldı. Orta hat kesisi ile karına girildi ve pankreas bulunarak damarları gözden geçirildi. Arteria ve vena pankreatoduodenalis superiorun küçük birer dalına katater takıldıktan sonra pankreas dolaşımında siyanoz veya peteşilerle kendini gösteren bir bozukluk olup olmadığına bakıldı. Cerrahi manipulasyonun etkilerinin geçmesi için biraz beklendi ve periferik arteriel ve pankreatik venöz nünuneleri alındı. Sonra pankreatikoduodenal arterin kataterize edilmiş olan dalından 100-300 uc ¹³³Xe verildi ve Renaltron (IV), Chicago Nuclear Model 2524 cihazı ile dokudan yıkanması incelendi. Bundan sonra hematocrit, kan şekeri ve radioimmunoassay metodu (18) ile insülin ve plazma katekolamin (19) tayini için örnekler alındı. Bunu takiben tansiyon arteriel kontrollü kanatma metodu ile (Lampson) 80 mm Hg'ya indirildi. Burada 30 dakika beklendi ve yukarıda bildirilen sıra ile örnekler tekrarlandı. Sonra damar için basıncı 50 ve nihayet 30 mm Hg'ya indirildi ve yarımşar saat beklendikten sonra aynı işlemler tekrarlandı. Deney süresince hayvanın tansiyonu, nabız ve solunum ile anestezi derinliği tayin edildi.

Bulgular

Pankreas Kan Akımı: Bu metodla tayin edilen pankreas kan akımı (debit pancreatique) kontrol şartları altında pankreasın 100 gr'ı için dakikada 84.03 ± 8.18 (ml/100 g/dak.) idi. Damar içi basıncı 300 mm Hg'ya indirilince 18.20 ± 3.18 ml/100 g/dak'ya indi ($p < 0.001$).

Periferik Kanda Glukoz Seviyesi: Deney başlangıcında alınan örneklerde kan şekeri 88.36 ∓ 4.04 mg %, derin şokta ise 225.55 ∓ 27.38 mg % bulundu ($p < 0.001$).

Periferik İnsülin Derişimi: Kontrol şartları altında periferik kandaki insülin derişimi 9.64 ∓ 1.23 μ U/ml idi. T.A. 80 mm Hg'ya indirilince hafif bir yükselme gösterdi. Bunu deney sonunda daha bariz bir yükselme takip etti (35.32 ∓ 9.24 μ U/ml) ($p < 0.05$).

Pankreas Venöz Kanında İnsülin Konsantrasyonu: V. pankreatikoduodenalis superior'un katateri taktığımız anda alınan örnekte insülin seviyesi 88.87 ∓ 17.08 μ U/ml idi. Derin şok teessüs ettiğinde 340.81 ∓ 67.94 μ U/ml'ye yükseldi ($p < 0.01$).

Pankreastan Salgılanan Net İnsülin: Bir dakikada pankreasın 100 gr'ı tarafından salgılanan net insülin 8.042 ∓ 2.098 mU/100 g/dak idi. Hayvanın tansiyonu 30 mm Hg'ya indirilince 4.308 ∓ 1.222 mU/100 g/dak'ya düştü ($p > 0.05$).

Plazmada Total Katekolamin Seviyesi: Deneyin başlangıcında plazma total katekolamin seviyesi 2.045 ∓ 0.39 μ g/ml idi. Derin şok teessüs

edince T.A. 30 mm Hg da 25.79 ± 9.98 ug/ml'ye yükseldi ($p < 0.05$).

Tartışma

İnsülin salgılanması ve dokular tarafından tutularak kullanılması veya depo edilmesi (21, 22) devamlı olarak işleyen bir kontrol mekanizması ile idame edilir. Ancak periferik insülin seviyesi bu hormonun salgılanması ve konsantrasyonu ile nasıl ilgilidir sualinin cevabı henüz kesinlikle verilemez. Diğer taraftan periferik insülin seviyelerine etki eden pek çok faktör ayrıntılı olarak incelenmişse de net insülin salgısı, yani pankreasın 100 gr'ının 1 dakikada salgıladığı insülin miktarı, önemi henüz yeni idrak edilmeğe başlanan bir parametredir (15, 17). Biz bu ve daha önceki çalışmalarımızda (14, 16) şokta periferik insülin seviyesinin yavaş fakat devamlı bir şekilde yükselmekte olduğunu bulduk ($p < 0.001$). Bununla kıyaslanınca v.pankreatiko-duodenalisten alınan kanda insülin seviyesi çok yükseliyordu ($p < 0.001$) (17). Demek oluyor ki pankreas kan akımının azalmasına rağmen gayet yüksek konsantrasyonda insülin salgılanmaktadır. Buna rağmen periferik insülin konsantrasyonunun pek az yükselmesi salgılanan bu hormonun ya karaciğerde (23) veya periferik dokularda tutulduğunu ya da periferik kanda dilüe edildiğini gösterir.

Genellikle kabul edildiği gibi şokta karbonhidrat metabolizmasının bozulması artan katekolaminlerin etkisi ile olsaydı insülin salgısının azalması ile katekolaminlerin yükselmesi arasında çok yakın bir ilişki bulunması gerekirdi. Bulgularımız şokta katekolaminlerin başlangıçtaki konsantrasyonunun 10 misline ulaştığı halde insülin salgısının aynı nisbette azalmadığı görülmektedir. Demek oluyor ki şokta insülin salgısının azalmasına bol miktarda salgılanan katekolaminler etki etmekle beraber bütün olay bununla izah edilemez. Muhakkak ki pankreas kan dolaşımının azalması da sinirsel ve başka endokrin faktörler yanında etkilidir. Bunlar arasında korteks hormonları da vardır. Nitekim plazma kortizol seviyesi şokta bariz bir yükselme göstermektedir (20). Şüphesiz bu bulgu daha önce pek çok araştırmacı tarafından gösterilmişti. Fakat insülin salgısı ile kortizol seviyesinin ilişkisi henüz yeterince incelenmemiştir.

Kaynaklar

1. Bauer, W.E., Vidas, S.N., and Haist, R.E.: Insulin Response during Hypovolemic Shock. *Surgery*, 66: 80, 1969.
2. Carey, L.C., Lowery, B.D., and Cloutier, C.T.: Blood Sugar and Insulin Response in Shock. *Ann. Surg.* 172: 342, 1970.
3. Moss, G.S., Cerchio, G.M., Siegel, D.C., Popovich, P.A., and Butler, E.: Serum Insulin Response in Hemorrhagic Shock on Baboons. *Surgery*. 68: 34, 1970.
4. Altszular, N., Steele, R., Rathgeb, I., and De Bodo, R.C.: Glucose Metabolism and Plasma Insulin Level During Epinephrine Infusion in The Dog. *Amer. Jour. of Physiol.* 212: 677, 1967.
5. Bassett, J.M.: Metabolic Effects of Catecholamines in Sheep. *Aust. J. Biol. Sci.* 23: 903, 1970.
6. Feldman, J.M., Boyd III, A.E., and Lebovitz, H.E.: Structural Determinants of Catecholamine Action on In Vitro Insuline Release. *J. Pharm. and Exper. Therap.* 176: 611, 1971.
7. Hertelendy, F., Machlin, L.J., Gordon, R.S., Horino, M., and Kipnis, D.M.: Lipolytic Activity and Inhibition of Insulin Release By Epinephrine in The Pig. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 121: 675, 1966.
8. Kosaka, K., Ide, T., Kuzuya, T., Miki, E., Kuzuya, N.; and Okinaka, S.: Insulin-Like Activity in Pancreatic Vein Blood After Glucose Loading and Epinephrine Hyperglycemia. *Endocrinology*. 75: 9, 1964.
9. Kris, A.O., Müller, R.E., Wnerry, F.E., and Mason, J.W.: Inhibition of Insulin Secretion By Infused Epinephrine in Rhesus Monkeys. *Endocrinology*, 78: 87, 1966.

10. Porte, D. Jr., Graber, A.L., Kuzuya, T. and Williams, R.H.: The Effect of Epinephrine on Immunoreactive Insulin Levels. *J. Clin. Invest.* 45: 228, 1966.
11. Porte, D. Jr., and Williams, H.R.: Inhibition at Insulin Release By Norepinephrine in Man. *Science*, 152: 1248, 1966.
12. Porte, D. Jr.: Sympathetic Regulation of Insulin Secretion It's Relation to Diabetes Mellitus. *Arch. Int. Med.* 123: 252, 1969.
13. Sutter, B.C.J.: Surrénale et Insulinémie Chez le Rat I Medullosurrénale et Insuline Serique. *Diabetologia.* 4: 286, 1968.
14. Bor, N.M., Ercan, M., Dinçtürk, C., Gemalmaz, A., Öner, G., Pamuk, F., Bekdik, C.: Şokta Pankreas Kan Akımının Karbonhidrat Entoleransı ile İlişkisi. *Diabet.* 4: , 1972.
15. Lau, T.S., Taubenfingel, W., Levene, R., Farago, G.: Relationship Between Pancreatic Blood Flow and Insulin Secretion. *Diabetes.* 17: 333, 1968.
16. Bor, N.M., Pamuk, F., Onat, D., Sayek, I., Işıksalan, A., Ölmez, I., Göney, E.: Pankreasın Direkt Stimulasyona Cevabı. *TBTAK III. Bilimsel Kongresi Kitabı, Ankara, TBTAK Matbaası, 1972, pp. 94-95.*
17. Bor, N.M.: Net Insulin Secretion in Shock, in Publication.
18. Hales, C.N., and Randle, P.J.: Immunoassay of Insulin-Antibody Precipitate. *Biochem, J.* 88: 137, 1963.
19. Anton, A.H., Sayre, D.F.: Procedure for the Analyses of Catecholamins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 138: 360, 1962.
20. Rasio, E., Malaisse, W., Franckson, J.R.M., Conrad, V.: Absorption and Release of Insulin by the Vascular Endothelium. *Diabetologia* 5: 53, 1963.
21. Dieterle, P., Birkner, B., Mainer, K.H.G., Wayne, P., Erhardt, F., Henner, J., and Dietrile, C.: Release of Perperally Stored Insulin During Acute Muscular Work in Man. *Horm. Metab. Res.* 5: 316, 1973.
22. Bor, N.M., Özkurt, Ş., Alvrur, M., I.H. Ulus: Hemorajik Şokta Net Insulin Salgısı ve Plazma Kortizol Seviyesi. (Basılmakta).

Hemorrajinin Norepinefrin ve Epinefrin Sentezine Etkisi

M.Ş. ZİLELİ*, O. GEDİK*

Giriş

Pek çok araştırmacılar splanknik sinir stimülasyonu yaptıktan sonra (4, 5, 7, 9) ve insülin hipoglisemisinde (3, 6, 10, 12) sürrenal glandda katekolamin (CA) sentezini tetkik etmişlerdir. Bilgimize göre sürrenal medullasının hemorrajı sonucu CA sentez hızını gösteren bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın gayesi hemorrajı esnasında sürrenal medullasının CA sentez hızını araştırmaktır.

Materyal ve Metodlar

Onbir mongrel köpek (ağırlıkları 10-25 kg. olan) bu çalışmada kullanılmıştır. Birinci grupta 5 köpek kullanılmış; bunlar da sağ ve sol sürrenal glandların takriben eşit miktarlarda CA ihtiva edip etmedikleri araştırılmıştır. İkinci gruptaki 6 köpek sürrenal glandın hemorrajı esnasında CA sentez hızını tayin için kullanılmıştır. Hayvanlar bir gece evvelden aç bırakılmıştır. Sabahleyin 30 mg/kg pentobarbital sodium ile anestezi yapılmıştır. Grup I de çıkarılan her iki sürrenal hemen CO₂ karında dondurulmuştur. Grup II'nin köpeklerinde sağ lumbo adrenal ven Hume ve Nelson'un tarif ettiği teknik üzerine kanüle edilmiş (II) ve sürrenal ven kanı toplanmıştır. Arteriel kan numuneleri femoral arterden kateter konarak alınmıştır. Tecrübeye sol sürrenal glandın çıkarılması ve hemen dondurulması ile başlanmıştır. Sonra glucocorticoid yetersizliğine mani olmak için 25 mg. prednisolone sodium succinate i.v. infüze edilmiştir. Sağ sürrenal ven kanı devamlı olarak 2 saat müddetle buzlu kap içerisine konan, heparinlenmiş ayrı bir kabta toplanmıştır. Sürrenal veninden kanın toplanması esnasında, arteria sürrenalisler yolu ile sürrenaller devamlı kan almış fakat venöz akımın sistemik sirkülasyona geçmesine mani olunmuştur. Biriken venöz kan miktarı bize sürrenal kan akımını göstermektedir. Sol sürrenal çıkarıldıktan sonra femoral arterden 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120. dakikalarda 20 şer ml. kan numuneleri alınmıştır. Böylece hayvanlar her sürrenal ven ve hem de femoral arter yolu ile kanatılmıştır. Deney sonunda sağ sürrenal gland

* Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi, Dahiliye Bölümü, ANKARA

süratle çıkarılarak dondurulmuştur. Her iki sürrenal gland kapsül ve yağından ayrıldıktan sonra filtre kağıdı ile kurutulup tartılmıştır. Sonra doku jilette 0,5 mm lik parçalara bölünmüş ve homojenizatörde 5 ml. 0.1 N HCl ile 10 dakika müddetle homogenize edilmiştir. Homojenat santrifüj tüpüne alınmış 20 dakika santrifüje edilmiş ve supernatant ayrılmıştır. Residu iki defa daha 5-4 ml. lik 0.1 N HCl ile homogenize edilmiş ve her defasında tekrar santrifüj edildikten sonra supernatantlar birleştirilip ve -20° C muhafaza edilmiştir.

Plazma ve sürrenal dokusundaki norepinefrin (NE) ve epinefrin (E) tayinleri Aranow ve Howard (2) in geliştirdiği metoda göre yapılmıştır. Plazma ve sürrenal dokusundaki NE ve E miktarları mikrogram (µg) olarak verilmiştir. Ortalamalar arasındaki farklar Student'in "t" testi ile bulunmuştur (14).

Sürrenal gland da yeni sentez edilen NE ve E miktarları aşağıdaki formüle göre yapılmıştır :

$$SNE = [RANE + (AVNE - ANE)] - LANE$$

$$SE = [RAE + (AVE - AE)] - LAE$$

SNE ve SE = yeni sentez edilen NE ve E miktarları

RANE ve RAE; sağ sürrenal NE ve E miktarları

AVNE ve AVE = sürrenal veni plazma NE ve E miktarları

ANE ve AE tecrübe esnasında glanda giren arteriel kan ve plazma NE ve E miktarları

LANE ve LAE; sol sürrenal NE ve E miktarları.

Bulgular

Ortalama sol ve sağ sürrenal gland ağırlıkları gurup I de sırasıyla 681.6 ± 76.3 ve 668.6 ± 100.7 mg. iken; gurup II'de 825.2 ± 172.5 ve 838.2 ± 184.4 mg bulunmuştur. Ortalama alınan kan miktarı 267.5 ± 18.2 ml. olup bununun 160 ± 12.6 ml. si femoral arterden ve 107.5 ± 13.8 ml. si ise sürrenal veninden kaldırılmıştır.

Gurup I ve II'deki köpeklerin sol ve sağ sürrenallerindeki ortalama CA miktarları Tablo 1 de gösterilmiştir.

Gurup I de sağ ve sol sürrenal gland NE, E ve total CA miktarları arasında statistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır, (p > 0.05). Gurup II de ise toplanan sürrenal veni plazmasındaki ve glanda giren arteriel kan plazmasındaki ortalama NE, E ve total CA miktarları aynı tabloda gösterilmiştir. Bu çalışma sağ sürrenal glandın kanatma esnasında 48.5 ± 13.7 µg NE, 203.2 ± 50.5 µg. E ve total 251.7 ± 64.2 µg CA

senteze ettiğini göstermiştir. Eğer yeni sentezi gösteren rakamlar (kontrol gland olarak kullanılan) sol sürrenalde bulunan miktarlara göre ifade edilmek istenirse NE, E ve bunların total kıymetlerinin takriben % 66 sının yeniden senteze edildiği ortaya çıkar.

Tartışma

Kanama sonrası sürrenal medulla sekresyonunun arttığı pek çok araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (8, 13, 15, 16). Fakat biz kanama esnasında sürrenal glanddaki sentez hızı hakkında fazla bir şey bilmiyoruz. Gurup I deki köpeklerde yaptığımız çalışma ile her iki sürrenalin takriben eşit miktarlarda CA ihtiva ettiğini tesbit etmiş bulunuyoruz. Bu bulgular Elliot'un (7) müşahedelerini doğrulamaktadır. Gurup II köpeklerde yaptığımız çalışma ile kanamanın CA sentezinde artma yaptığını bulmuş oluyoruz. Sağ sürrenal deney esnasında $251.7 \pm 67.2 \mu\text{g}$ CA sentez etmiştir. Bu miktar kanama öncesi sol sürrenal glandda bulunan miktardan takriben % 66 kadar fazladır. Alousi ve Weiner (1) izole kobay hypogastrik vaso deferens sinirine stimülasyon yaptığında (3,5-^H3) thyrosin'den CA sentezinin arttığını göstermiştir. Stimüle edilen preparatlarda yeni sentez edilen NE ortalama % 87 ± 24 idi ki bu bizim bulgularımıza yakındır. Biz bu çalışma ile köpek sürrenallerinin fazla kan kayıplarında katekolamin sentezini süratle artırdığını tesbit etmiş oluyoruz.

Tablo I. Sürrenal glandlardaki, sürrenal venasından toplanan plazmadaki ve sürrenal giren arteriel kan plazmasındaki katekolamin miktarları

	Sürrenaller ($\mu\text{g/gland}$)						Sürrenal Ven Kanı			Arteriel Kan								
	S		L		Total		S		A		Total		Plazması (μg)		Plazması (μg)			
	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	NE	E	Total	
Gurup I	144.6 \pm 54.5	493.8 \pm 89.5	638.4 \pm 136.7	149.6 \pm 49.0	444.6 \pm 99.1	594.2 \pm 138.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gurup II	73.0 \pm 17.7	309.8 \pm 79.6	382.8 \pm 79.4	94.3 \pm 24.7	407.0 \pm 86.0	501.3 \pm 100.8	27.3 \pm 8.0	106.2 \pm 26.7	133.5 \pm 34.8	0.2 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.4 \pm 0.1	0.2 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.0	0.0	0.0	0.1

Gurup I de sol ve sağ sürrenal NE, E ve Total CA miktarları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Kaynaklar

1. Alousi, A. ve Weiner, N.: The regulation of norepinephrine in sympathetic nerves: Effect of nerve stimulation, cocaine, and catecholamine-releasing agents, *proc. Nat. Acad. Sciences* 56: 149 (1966).
2. Aronow, L., ve Howard, F.A.: Improved fluorometric technique to measure changes in adrenal epinephrine-norepinephrine output caused by veratium alkaloids, *Fed. Proc.* 14: 315 (1956).
3. Burn, J.H., Hutcheon, D.E., ve Parker, R.H.O.: Adrenaline and noradrenaline in the suprarenal medulla after insulin, *Brit. J. Pharmacol.* 5:417 (1950).
4. Butterworth, K.R. ve Mann, M.: The release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal gland of the cat by acetylcholine, *Prit. J. Pharmacol.* 12: 422 (1957).
5. Bygdeman, S. ve Euler, U.S.V.: Resynthesis of catecholamines in the cat's adrenal medulla, *Acta Physiol. Scand.* 44: 375 (1958).
6. Bygdemann, S. ve Euler, U.S.V.: Resynthesis of adrenaline in the rabbit's adrenal medulla during insulin-induced hypoglycemia, *Acta Physiol. Scand.* 49: 21 (1960).
7. Elliot, T.R.: The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves, *J. Physiol.* 44: 374 (1912)
8. Fowler, N.O., Shabetal, R. ve Holmes, J.C.: Adrenal medullary secretion during hypoxia, bleeding and rapid intravenous infusion, *circulation Res:* 9: 427 (1961).
9. Holland, W.C. ve Schumann, H.J.: Formation of catecholamines during splanchnic stimulation of the adrenal gland of the cat, *Prit.J. Pharmacol.* II: 449 (1956).

10. Rökfelt, B.: Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissues. Distribution under normal and pathological conditions with special reference to the endocrine system, *Acta Physiol. Scand.* 25, Suppl. 92 (1951).
11. Rume, D.M. ve Nelson, D.B.: Adrenal cortical function in surgical shock. *Surg. Forum* 5: 569 (1955).
12. Outschoorn, A.S.: The hormones of the adrenal medulla and their release, *Brit. J. Pharmacol.* 7: 605 (1952).
13. Sakai, K.: Adrenal medullary secretion in response to hemorrhage in the dog, *Tohoku J. Exp. Medicine* 86: 33 (1965).
14. Snedecor, G.W.: Statistical methods, Iowa State University Press (Iowa), 5 nci baskı (1956).
15. Walker, W.F., Zileli, M.Ş., Reutter, F.W., Shoemaker, W.C., Friend, D. ve Moore, F.D.: Adrenal medullary secretion in hemorrhagic shock, *Amer. J. Physiol.* 197: 773 (1959).
16. Watts, D.T.: Adrenergic mechanism in hypovolemic shock. In shock and hypertension. Mills, L.C. ve Moyer, J.H. (eds) Grune and Stratton New York, P. 385 (1965).

Kulak Burun Boğaz Hekimliğinde Hava İle Fizik ve Fizyolojik Bağıntılar

Dr. Metin ARAT*

Dış kulak yolunun tahrişinin öksürüğe neden olduğu daha milattan 350 yıl önce Aristotle tarafından müşahede edilmiştir. Milattan sonraki ilk yüzyılda yaşamış olan Galen'in fikirleri ise çok daha enteresan; hava ciğerlerimize bir çok dönüşler yaparak gider. Ciğerler soğuktan korunur bu şekilde, tozlarından paklanır (1). Bu bilgiler halen geçerliliklerini devam ettirmektedirler. Doğa, atmosfer ve insan arasındaki ilişkiler uzun yüzyıllar hurafe, filozofi, din ve bilimsellik arasında bocalamalar geçirmiş ve ancak 15. yüzyılda deneysel düzeye ulaşabilmiştir. Anatomik bilgilere ait dürtüler fizyolojiyi oluşturmaya başlamış ve bu tekamül o zamanlardan bu zamana kadar devam edegelmiştir. Son zamanlara ait fizyolojik araştırmalar bir çok klasik kanaatleri hırpalamaya başlamıştır. Bir klinisyenin bütün yeni gelişmeleri takip etmesi olanak dışıdır fakat hiç olmazsa muayyen bir fizyolojik nosyon bilincinde olmasında şarttır. Kongrenize getirdiğimiz yazımızla havanın sadece nazo-alveolar kesimdeki fizik ve fizyolojik bağıntılarına değinilmiş, akustik fizyoloji konu dışı bırakılmıştır.

Havayla ilk teması sağlayan bölge, burun boşlukları ve annexleridir. Fiziksel açıdan bu boşluklar iki delikli tüplerdir. Aerodinamik kanunlara göre böyle bir yapı hava akımına resistans gösterir. Hava burun boşluklarından atmosfer basıncı, nazofarenx basıncı, hava volumu ve nazal resistans faktörlerine ilişkin olarak geçer. Nazal resistans bir fizyoloji gereğidir ve havanın burun boşlukları içersinde türbülân hareketini sağlar. Havanın akciğerlere ulaşmadan önce şartlandırılması ısıtma, nemlendirme, partiküllerden temizleme ancak bu türbülân hava akımları ile gerçekleşebilir. Burun boşluklarının hacimleri sabit değildirler ve nazal sıklusa bağlı olarak devamlı olarak hacimlerini değiştirirler. Bu değişim dış atmosfer ve solunum şartlarının gereğine göre ayarlanır. Burun konkaları aktif mukoza sathını büyütecek sütrüktürlerdir ve ayrıca bol kapiller sistem ihtiva ederler. Bu sistem zengin bir vegetative ağ kontrolundadır (2).

* Bursa Üni. Tıp Fakültesi, K.B.B. Öğretim Üyesi

Organizmamız atmosferdeki çok farklı ısılara karşı geniş bir adaptasyon marjı gösterdiği halde organizma içi termik değişimlere karşı bu marj çok dardır. 37 °C de normaktif olan hücrelerimiz vitel sellüler proteinleri 46 °C de denatüre olmaya başlarlar. İlk cedlerimiz kılıklı olmadığı kabul edilmektedir ki bu insanı hayvanlar aleminden ayıran oldukça mühim bir farktır. İnsan evrimi içersinde giysiyi kullanmakla doğal olmayan, aracılı bir ısınma yöntemi bulunmuştur. Bu yöntem cildin termo-informativ kapasitesini bozmuştur. Dünyamızda -60 °C /+60 °C arasında değişen ısı farklarında yaşayan insanlar vardır. Organizma için sadece cildin termoregulasyon kontrolü yeterli değildir. Cildin lokal bir yerinin termik değişmesi, preoptik termik santrlarda yeterli bir informasyon sağlayamamaktadır. Atmosfer havası ile cild gibi ilk teması sağlayan burun boşlukları da bir termoregulasyon görevi yapmaktadır. Muhtemelen hipotalamusdaki sempatik ve parasempatik bölgeler bu regulasyonda aracı olmaktadır (3).

Negus ve arkadaşları, özel bir aygıt ile, yaptıkları deneylerde insanda -40 °C ile + 52 °C arasında değişen ısı farklarında, respirasyon frekansı normal 14-16 düzeyini devam ettirdiği müddetçe, trakeal hava +22 °C de konstant kalmakta olduğunu gösterdiler. Solunum frekansı düşecek olursa bu regulasyon gittikçe kötüleşmekte ve dakikada 6 frekansda tamamen kaybolmaktadır (4).

Burun aynı zamanda nazo-pulmoner reflex aracılığı ile solunum mekaniğinde periferik reseptör organ görevi yapmaktadır. Ön nareslerden başlayarak alveoler epitele kadar devam eden pasaj ve borular inert ileti kanalları olmayıp, havanın fizik, şimik ve mekanik dürtülerine karşı duyarlıdır. Bu informasyonda afferent yol umumiyetle vagusdur.

Solunum yollarında yegane sifinkter organ larenxdir. Larenx hypoferanxin ön duvarını yapar. Farenx iki görevi olan bir organdır, yutma ve respirasyon görevleri vardır. Bu fonksiyonel işbirliği yutma ve solunum fizyolojileri arasında bir koordinasyon gereğine neden olur.

İnsanda hücre metabolizmasının gereği olan oksijen solunum yolları ile sağlandığı halde bu yollar oksijenin konsantrasyonuna, tahminlerin tersine, hiç de hassas değildir. Misal olarak, çevre havasının oksijen konsantrasyonu normalin % 50 sine düştüğü zaman bile sadece solunum havasında (tidal volume) çok küçük bir değişme olmakta, dakikada 7 litreden 8 litreye yükselmekte, solunum frekansı ise değişmemektedir. Oksijen konsantrasyonu kritik seviyeye ulaştığı vakit, solunum frekansı, solunum havası (tidal volume) ve alveoler ventilasyonda değişmeler olmakta ve ancak bu sınırdan sonraki küçük değişmeler bile respirasyon mekaniğinde büyük uyarımlara neden olmaktadır. Buna mukabil CO₂ respirasyon mekaniğinin hassas bir kontrolörüdür, birikmesi alveoler ventilasyonu hızlandırır (5).

Larenx kendi arterinin kanındaki CO₂ konsantrasyonuna yani pH veya H⁺ ionları konsantrasyonuna gayet duyarlıdır. Bu suretle periferik bir

kemoresöptör olarak yüksek merkezleri informe eder. Larenx aynı zamanda havanın fizik, şimik ve mekanik dürtülerine de hassas olup bir baroresöptör ve mekanoresöptör gibi periferik solunum mekaniği analizi yaparak solunum merkezlerini uyarır (6, 7).

Larenx'in solunum mekaniğinde multidireksiyonel kontrol becerisi ile akciğerlerin gereğinden çok gerilmelerini (over distention) önler. Larenx'in fonatuar görevli olması, respirasyon mekaniği ile entegrasyon içerisinde bulunmasını zorunlu kılar. Subkortikal merkezlerle regüle edilen solunum, konuşma esnasında şuurulu kontrole dönüşür yani kortikal merkezlerle regüle edilir. Bunun nedeni fizyolojik olup, konuşmanın solunumun expirasyon fazında olmasına bağlıdır. Fonasyon esnasında expirasyonun velositesi ve durasyonu normal respirasyondakinden farklıdır. Bu normal düzeni, yani Hering-Bruer reflex ritmini bozmaktadır. Bu nedendir ki subkortikal solunum merkez dominant aktiftir ve fonasyonu bir yerde durdurarak kendi otomatisine döner. Tekrar fonasyona geçmek için normal solunum ritminin devam ettiği bir duraklama (pause) devresi gerekir. Solunum ile yutma arasındaki ilişki ise kompetetiftir. Yutmanın gayri iradi fazları solunum merkezini dominant olarak inhibe eder ve bu inhibisyon yutma süresince devam ederek bir fizyolojik apneye neden olur (8).

Larenxin subepitelial kesimindeki resöptörler fizik ve şimik iritasyonu salgılayarak X. ve muhtemelen IX. sinirle de iletilerek respiratuar ve kardiovasküler sistemlerde reflex değişimlere neden olmaktadır. Larenx hacim ve tansiyon değişimlerine uygun bir arktitektür gösterdiğinden muhtemelen pulmoner ve juta-pulmoner gerilme resöptörler gibi uyarıları da algılamaktadır (9). Larengeal stimülasyon en aşağı 7 reflexe neden olmaktadır, bunlar; öksürük, bronko, konjestiyon, yutma, solunum inhibisyonu, kan basıncı artması, kardiyak aritmi ve larengeal konstrikşiyon şeklinde sıralanabilir.

Klasik bilgilerimize göre larenx belirli bir uyarana karşı, intrinsek kasları aracılığı ile, belirli bir reaksiyon vermektedir. Bu günkü fizyolojik araştırmalara göre larenxin aynı uyarana uniform bir cevap vermediği, farklı reseptör guruplarının farklı agonist veya antagonist etkiyi sinkron olarak husule getirebildikleri ifade edilmektedir. Bu gibi fizyolojik değişimler ışığında Semon kanunları tehdit edilmeye başlanmıştır. Soğuk faktörünün insan ve hayvanlarda bronkial çap değişimlerine neden olmadıkları, buna mukabil şimik uyarıların ve allerjenlerin çap değişimlerine neden oldukları önerilmektedir. Bu ve buna benzer yeni fizyolojik bilgiler ışığında bazı klinik tabloların etyogenezini eskisinden farklı olarak düşünmek gerekmektedir (10).

Vokal kordlar ve band ventriküller solunum derinliğine bağlı olarak anatomik pozisyonlarını değiştirirler. Çok zorlu bir solunumda lateralisasyon o kadar fazla olurki vokal kordlar ve band ventriküller silinir ve Morgagni ventrikülleri kaybolur. Fonasyonda bunun aksine ses telleri orta hatta sırtırtıda gelirler. Ancak subglottik basınç ile glottisten zorlukla hava geçebilir ve bu zorlama ses tellerinin serbest kenarlarını titreştirerek

havanında titreşmesini oluşturur. Aerodinamik veya tonik teori prensibine göre ses produksionunda intansite ve frekansın jeneratörü subglottik basınç dalgalanmalarıdır. Bu dalga boyuna uyan ses teli titreşerek havaya vibrasyon enerjisini yüklemekte, yani sesi husule getirmektedir. Klonik teoriye göre ise ses produksionunda primer görev nöro-motor ünit aksionuna bağlıdır. Ses tellerine gelen bioelektrik stimulasyon ses tellerini titreştirme frekansı aynı zamanda titreşen havanın frekansı olmaktadır. Hayvan deneyleri ile tonik teorisinin geçerliliği kanıtlanmıştır. Larengal intrinsek kaslar ve buna bağlı ses telleri ile tyrokrikoid eklem aksionu oluşan vokal kord tansion değişimleri sesi oluşturan değil, oluşan sese en uygun anatomo-fizyolojik adaptasyon sağlayan, tonik değişmelere karşı modulasyonları gerçekleştiren strüktür ve aksion faktörleridir.

Takashi Koyama hayvanlarda subglottik basınca ait produksion parametre değişimleri ile, ses tellerinin nöral stimulusun neticesi oluşan produksiyon parametrelerini izole olarak değerlendiren bir metod ile tonik teoriyi kanıtlamıştır (11). Hayvanda superior larengal sinirler kesildikten sonra, pnomotakometreyle subglottik basınç kontrol altına alınmıştır. Ses produksionu verisi ise ağız önüne konan bir sound levelmeter ile dB. birimi olarak kaydedilmiştir. Böyle bir deneyde subglottik basınç sabit bırakılarak, rekkürrensi uyartan akımın değişen karakterlerine göre produksion verisi kaydedilmiştir. Verilen akımın frekansı, süresi ve intansitesini değiştirmekle elde edilen sesin vokal intansite artmasına etkilerinin büyük olmadığını görmüştür.

Stimülasyon sabit bırakılarak bu defa subglottik basınç değişmelerinin vokal intansiteye etkileri araştırılmış ve görülmüştür ki hava hacminin artması ile manalı bir değişme olmakta ve 150 cc/san. ile 660 cc./san. hava hacimleri arasında, hava volumu artması ile ses produksionu lineer ilişki göstermektedir. Hacim arttıkça ses produksionuda artmaktadır.

Kaynaklar

1. Stevenson R.S. MD. ve Curhrie D. MD.: A history of otolaryngology. Livingstone Ltd., Edinburgh, 1949.
2. Maloney, W.H.: Otolaryngology, Harper and Row Co., 1972, Vol. IV, Chapter 20.
3. Itoh Shinsı MD. ve ark.: Advances in climatic physiology. Springer Verlag, Berlin, 1972.
4. Negus, V.E.MD.: A methode of investigating the air-conditioning mechanism of the nose., Acta Otolaryn. 53: 136, 1961.
5. Comroe, Jr., J.H. MD.: Physiology of respiration, Year book medical publishers, Chicago, 1974.
6. Ballantyne, İ. ve Groves, J.: Diseases of the ear nose and throat. Butterworths, London, Vol.: I, III, 1971.
7. Paparella, M., Shumrick, D.A.: Otolaryngology, Saunders Co., 1973.
8. Guyton, A.C. MD.: Text book of medical physiology, Saunders Co., Philadelphia, 1971.
9. Linden, R.İ. Ph.D.: Recent advances in physiology, Wymann Co., London, 239, 1974.
10. Boushey H.A. ve ark.: The response of laryngeal afferent fibers to mechanical and chemical stiumli. The journal of phsyolog, 240-153, 1974.
11. Takashi, K. ve ark.: Mechanics of voice production. Laryngo. LXXIX-337, 1969.

Farklı Fizyolojik Durumlarda İntragastrik Basınç Değişiklikleri

*Dr. Rauf SEZER**, *Dr. Friedrich REIMANN**,
*Dr. Semra ÇALANGU**, *Dr. Nurten EROL**

GİRİŞ

Gastroduodenal sistemin elektriki aktivitesi ile kasılma ilişkileri günümüzde halen tam açıklığa kavuşmuş değildir. Midenin distal bölümündeki peristaltik hareketler bir elektrikselsel kompleks ile ilgilidirler, ve bu bölgedeki intragastrik basınç dalgalarının yaratıcısı olmaktadırlar. (5, 9). Bir peristaltik dalga pilora yaklaştığı zaman antrum basıncı 15 ile 30 cm su seviyesine yükselmekte ve buna bir yükselen bulber basınç dalgası takip etmektedir. Antrumun yükselen basıncı ile pilorik rezistans arasında, normal fizyolojik şartlarda midenin boşalmasına göre periyodik bir denge mevcuttur (1, 3). Fakat, midenin boşalmasında ve motilitesinde esas rolü oynayan intragastrik basınç değişiklikleri, bilhassa antral basıncın periyodik iniş ve çıkışlarını düzenleyen mekanizma, oldukça komplike bir sistem tarafından yönetilmektedir. Mide motilitesinde ve cidarın elektrik aktivitesinde, diğer bir ifade ile peristaltik hareketlerin sistemli şekilde işleminde cidar tansiyonunun, dolayısı ile intragastrik basınç değişimlerinin önemi çok büyüktür. Bu sistem Nelsen ve Kohatsu'nun (14) bildirdikleri gibi "La place" kanununa göre işlemektedir. Bu sistem de santral sinir sisteminin, hormonal ve metabolik değişikliklerin, dolayısı ile bunların etkilediği intrensek kontrol mekanizmasının önemi ayrıca ispat edilmiştir (11, 15).

İntragastrik basınca ait ciddi çalışmalar ilk defa 1947 yılında Brodey ve Uagley tarafından başlatılmıştır. (6). Midenin basınç değişiklikleri her ne kadar Nelsen ve Kohatsu'nun belirttikleri gibi intrensek kontrol sistemine bağlı ise de, mekanik olarak dış etkenlerin rolü de büyük bir önem taşımaktadır. 1953 yılında Campbell ve Green (8) solunumla ilgili olarak abdominal kas aktivitesinin ve intraabdominal basınç değişikliklerinin ve diafragma aracılığı ile abdominal organlara yapılan basıncın, intragastrik basınç değişimleri üzerinde önemli etkiler yaptığını klinik deneylerle göstermişlerdir. Bu konuda daha geniş literatür bilgisi ve araştırma olmadığından, biz normal şahıslarında, yatma, ayakta durma, derin solunum yapma, öksürük, hapsirme, gülme, kıcnma ve karına korse

* *I.Ü. Tıp Fakültesi, Dahiliye Bölümü, İSTANBUL*

tatbiki gibi değişik fizyolojik şartlarda intragastrik basınç değişikliklerini inceledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 5'i kadın ve 5'i erkek olmak üzere, 10 normal şahıs üzerinde yapılmıştır. Deney şahısları gönüllü tıp talebeleri ve grupal enfeksiyon şikayetleri ile polikliniğimize müracaat eden gönüllüler arasından seçilmiştir. Poliklinik hastalarında ölçümler şahısların gripal şikayetleri düzeldikten 1-2 hafta sonra tatbik edilmiştir.

Deney şahıslarının ortalama yaşı 32 olarak hesaplanmıştır. En genci 18, en yaşlısı 58 yaşındadır. Hiç birinin özellikle gastroentestinal sisteme ait bir şikayeti yoktur ve klinik muayenelerinde her hangi bir sistem hastalığını şüphe ettirecek bulguya rastlanılmamıştır.

Klinik deneylerden önce, çok ince cidarlı, fleksibl ve 50 ml lik bir lastik balon dış çapı 5 mm, iç çapı 2 mm olan ve sert cidarlı, çift lumenli 150 cm uzunluğunda bir Miller-Abbott tübünün ucuna monte edilmiştir. Böylece, su ile doldurulduğu zaman, içinde hiç hava kalmayacak bir sistem meydana getirilmiştir. Sert lastik tüpün proksimal ucu Statham Element Transducer'e bir musluk aracılığı ile kolayca takılabilecek şekilde hazırlanmıştır. Basınçların ölçülmesi için Atlas elektromanometresi kullanılmıştır. Simültane kayıtlar ve simültane pnömografi Sanborn'un Model 67-1200 Poly-Viso Recorder'i ile yapılmıştır.

Bütün sistem hazırlandıktan sonra, lastik balon ve tüp 50 ml su ile doldurularak, transduser düzleminde elektromanometre sıfıra ayarlanmış ve çeşitli yüksekliklerdeki basınç farkları ile balona yapılan ufak tazyikleri sebep olduğu basınç değişiklikleri kontrol edilmiştir. Bu kontrollerimiz sistemin hassas çalıştığı kanaatini bize vermiştir.

Klinik deneylerde, akşam saat 23 den itibaren 12 saat aç bırakılmış şahıslar ertesi gün saat 11 de deney laboratuvarına alınmışlardır. Elektrikle kontrol ve kumanda edilen ayrıca istenilen yüksekliğe ayarlanabilen hidrolik Ritter masasına oturtulan şahıslara içi boş olarak, lastik balon ve tüp yutturulmuştur. Çift lumenli tüpün mide boşluğuna açık olan kanalından faydalanılarak lastik balon, midenin en dip tarafına yerleştirilmiş ve açlık salgısının en rahat, en bol şekilde aspire edilebilmesi için ölçü olarak ele alınmıştır. Arkasından balon antruma yerleşecek şekilde, 5 cm daha itilmiş ve bu mesafe, şahsa göre, ağızdan itibaren 50-60 cm arasında değişmiştir. Tüpü yutmada güçlük çeken şahıslara, bulantı ve kusmayı önlemek için % lik "Pantocaine" ile topikal, hafif bir anestezi yapılmıştır.

Tüpün aspirasyon kanalı kapatılıp, şahsın tam rahat duruma gelmesi beklenildikten sonra, lastik tüp bir flaster parçası yardımı ile buruna tebit edilmiş ve sistem 50 ml su ile doldurulmuştur. Sistemde en ufak bir hava habbeciğinin kalmamasına bilhassa dikkat edilmiştir. Aksi halde basınçları ölçmek mümkün olmamaktadır.

Metodun tatbikinde bazı önemli noktaları da unutmamak gereklidir. Basınçların doğru ölçülmesinde mide içine yerleştirilen balonun orta yatay planı ile transduserin aynı yatay düzlem üzerinde olması şarttır. Bu iki düzlem arasındaki 8 cm lik bir yükseklik farkı 1 mm Hg basıncına sebep olmaktadır. Bu bakımdan, Ritter'in hidrolik masası bize büyük kolaylık sağlamıştır.

Bu hazırlıklar tamamlandıktan sonra, normal deney şahıslarında önce yatar durumda, sonra ayakta, yatar durumda derin nefes alarak, ayakta derin nefes alarak, öksürük, hapşırık ve gülme sırasında, valsalva hareketi ile ve 5 kadın hastaya, her vücuda göre ayarlanabilen karın korsesi tatbikinden 10 dakika sonra intragastrik basınçlar ölçülmüştür. Pnömoğrafi ile simültane basınç kayıtları da yapılmıştır.

Elde edilen değerlerin ortalamaları, standart sapmaları, ortalamalar arası farkı bioistatistik olarak hesaplanmış ve yatar durumdaki intragastrik basınç değeri ile yukarıda belirtilen değişik fizyolojik şartlardaki basınç değerlerinin ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı da araştırılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1 de görüldüğü gibi, 12 saat aç kalmış ve midenin bazal salgı şartlarında bulunan normal deney şahıslarında, yatar durumda ortalama intragastrik basınç değeri $8,7 \pm 0,71$ mm Hg bulunmuştur. En düşük 1 mm Hg, en yüksek 12 mm Hg'dir.

Aynı şahıslarda ayakta dururken ortalama değer $12,5 \pm 1,2$ mm Hg, en düşük 6 mm Hg en yüksek 18 mm Hg'dir. İntregastrik basıncın ayakta artmış olduğu bioistatistik olarak da anlamlıdır ($P < 0,01$). Yazdırıcıda tesbit edilen grafikler (Şekil 1) de görülmektedir.

Yatar durumda ve derin solunum sırasında intragastrik basınç hemen hemen iki misline yakın artmaktadır. En düşük 9 mm Hg, en yüksek 22 mm Hg olan bu durumdaki basınç değerlerinin ortalaması $16,5 \pm 1,7$ mm Hg olarak hesaplanmıştır. (Şekil 2).

Ayakta ve derin solunum sırasında ise, intragastrik basınç daha da yüksek değerlere çıkmaktadır. Ortalama $21,8 \pm 2,3$ mm Hg bulunmuştur. En düşük basınç değeri 16 mm Hg ve en yüksek 26 mm Hg'dir. (Şekil 3)

Bundan sonraki deneylere ayakta devam edilmiştir. Öksürme sırasında intragastrik basınç değerleri, bazal şartlarda, yatar durumdaki değerlerin hemen hemen 4 misline, yataktaki değerlerin de 3 misline yakın artmıştır. Tablo 1 de görüldüğü gibi, ortalama $32,8 \pm 2,7$ mm Hg'dir. En düşük 22 mm Hg ve en yüksek 42 mm Hg bulunmuştur. Bu deneyin örnek grafiği (Şekil 4) de görülmektedir.

Hapşırma sırasında da dikkati çeken bir basınç artması olmakla

beraber, bu artış öksürük sırasındaki yüksekliğe ulaşamamıştır. Ortalama $26,3 \pm 1,9$ mm Hg bulunmuştur. En düşük değer 20 mm Hg, en yüksek 40 mm Hg'dir. (Şekil 5).

Gülme sırasında ise, ortalama değer biraz daha düşük bulunmuştur. ($23,8 \pm 2,1$ mm Hg) En düşük 18 mm Hg, en yüksek 28 mm Hg'dir. Örnek grafik için (Şekil 6).

Kınma sırasında intragastrik basınç değerleri en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Valsalva hareketi yapılırken en düşük basınç 25 mm Hg, en yüksek 42 mm Hg bulunmuştur. Genellikle ve deney şahıslarının çoğunda 30 mm Hg'nin üstündedir. Ortalama değer $33,4 \pm 2,7$ mm Hg olarak hesaplanmıştır (Şekil 7).

Deney şahıslarından kadın olan 5 kişilik gruba özel olarak yaptırılan ve her vücuda göre ayarlanabilen karın korsesi tatbik edilmiştir. Bu şahıslarda korse tatbikinden 10 dakika sonra, ayakta yapılan intragastrik basınç ölçmelerinde, basınç değerlerinin bazal şartlarda ve ayaktaki değerlerin iki mislinden fazla arttığı tesbit edilmiştir. Ortalama basınç değeri $28 \pm 3,3$ mm Hg olarak hesaplanmıştır. En düşük değer 18 mm Hg, en yüksek 40 mm Hg'dir. (Şekil 8).

Bütün deney şartlarında, bioistatistik olarak ortalamalar arası fark, bazal şartlarda ve yatar durumdaki ortalamaya göre çok anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$).

TARTIŞMA

Intragastrik basıncın ölçülmesinde günümüze kadar değişik metodlar kullanılmıştır (2, 7, 10, 13, 19). Biz, bu güne kadar değerinden bir şey kaybetmemiş olan, üstelik de ufak basınç değişikliklerinin ölçülmesini mümkün kılan, açık uçlu ve su ile doldurulan kateter metoduna (7, 12) deney şahıslarımızda kullandık. Normal şahıslarda, bazal şartlarda ve yatar-oturma durumlarda yapmış olduğumuz intragastrik basınç tayınlara dayanan ve daha önce bildirmiş olduğumuz bir çalışmamızda (16) belirtildiği gibi, ortalama değerlerimiz literatüre uygun bulunmuştur.

Bir statik hidrolik pompa gibi vazife gören midenin intraluminal basıncının düzenlenmesinde bilindiği gibi; santral sinir sistemi, hormonal ve metabolik faktörler ve bunların yönettiği intrinsek kontrol sistemi ayrıca mide cidarı tansiyonu değişiklikleri esas rolü oynamaktadırlar. (1, 5, 9, 14). Fakat, bütün bunların dışında diğer çeşitli fizik faktörlerin de intragastrik basınçta önemli rol oynadıkları muhakkaktır. Thomas (18) bunların en önemlisinin intraduodenal basınç olduğunu ileri sürmüştür. Bunun yanında biz (17) intraduodenal basıncın genellikle yüksek olduğu aktif duodenal ülserli hastalarda intragastrik basıncı farklı bulmamıştık.

Diğer yönden Campbell ve Green'in de (8) belirttikleri gibi intraabdominal basınç değişikliklerinin intragastrik basınç üzerinde belirli

bir etkisi olmaktadır. Bulgular kısmında da görüldüğü gibi yatar durumdan ayakta duruma geçmekle, diğer bir ifade ile intraabdominal organların ve diafragmanın yer çekimi eksenine uygun olarak karın içinde yer değiştirmesiyle, intragastrik basınç değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığı durumlar arasında bir paralelizm mevcuttur. Yine, derin nefes alma sırasında diafragmanın aşağıya itilmesi sonucu intraabdominal basıncın artması ile intragastrik basınç değerlerinin artışı çok anlamlı olmaktadır.

Öksürük, hapsirme, gülme, bilhassa valsälva hareketi gibi diafragmayı ayrıca yardımcı karın ve pelvis kaslarını kuvvetli kontraksiyona sevk eden ve intraabdominal basıncın artmasında önemli etken olan fizyolojik davranışlarda da, intragastrik basınç değerlerinin ortalaması bazal değerlerin 4-5 misline yükselmektedir.

Bu çalışmamızda en dikkati çeken bulgulardan biri de karına korse tatbikidir. Karın kaslarının rahatlıkla gevşemesini önleyen ve üstelik karını çepe çevre sararak intraabdominal basıncın artmasına sebep olan karın korsesi, hemen hemen öksürme ve valsälva hareketleri sırasında tesbit edilen yüksek intragastrik basınç değişikliklerine sebep olmaktadır. Sonuç olarak, öksürük, gülme, ıkınma gibi intragastrik basıncı yükselten hareketler kısa ve belirli süre ile tekrarlanan ve intraabdominal basıncın kısa periyodlar şeklinde artmasına sebep olan hareketlerdir. Bunun yanında, karın korsesi uzun saatler ve günlerce intragastrik basıncı fizyolojik şartların ötesinde yükselten, devamlı bir faktör olarak rol oynamaktadır. Bu bakımdan, intraabdominal ve mide kan akımında bir yavaşlamaya, dolayısı ile negatif bir etkiye sebep olabileceği düşünülebilir. Azalan mide kan akımının mide-duodenum mukozası üzerindeki zararlı etkileri ve peptik ülser patojenesindeki yeri halen bilindiği gibi, önemle tartışılan bir konudur (4).

Ö Z E T

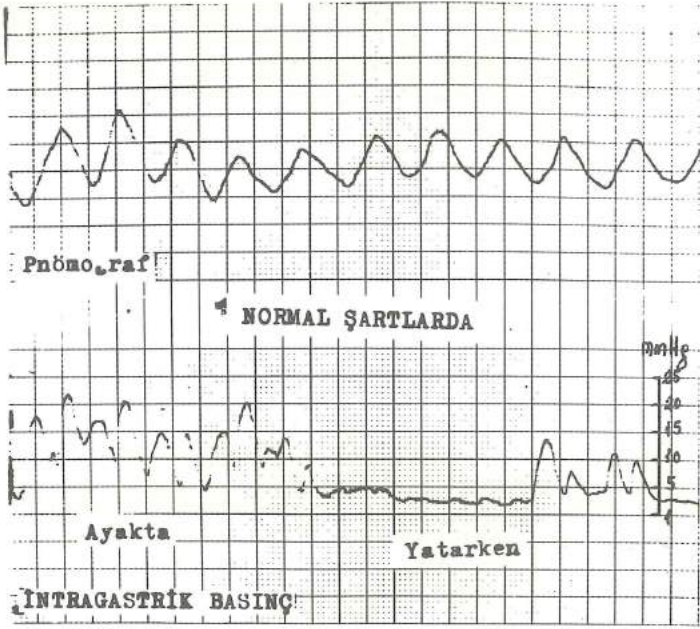
On normal şahıs üzerinde yapılan bu çalışmamızda değişik fizyolojik şartlarda intragastrik basınçlar ölçülmüştür. Deney şahıslarının 5'i erkek ve 5'i de kadındır. Basınçlar su ile doldurulan açık uçlu kakater ile ölçülmüş ve Statham Element Transducer ile Atlas elektromanometresi kullanılmıştır. Simültane kayıtlar Sanborn'un Model 67-1200 Poly-Viso Recorder'i ile yapılmıştır.

12 saat aç bırakılan şahıslarda, bazal şartlarda ve yatar durumda ortalama $8,7 \pm 0,71$ mm Hg bulunan intragastrik basınç ayakta ortalama $12,5 \pm 1,2$ mm Hg, derin solunum sırasında $21,8 \pm 2,3$ mm Hg, öksürme sırasında $32,8 \pm 2,7$ mm Hg, hapsirme sırasında $26,3 \pm 1,9$ mm Hg, valsälva hareketi sırasında ise yine ortalama $33,4 \pm 2,7$ mm Hg gibi çok yüksek değerlere ulaşmıştır. Karın korsesi tatbik edilen 5 kadın hastada ise, ortalama $28 \pm 3,3$ mm Hg gibi yüksek değerde bulunmuştur. Yatar durumdaki ortalama değere göre bu değişik fizyolojik şartlardaki ortalama değerler bioistatistik olarak da çok anlamlıdır ($P < 0,001$).

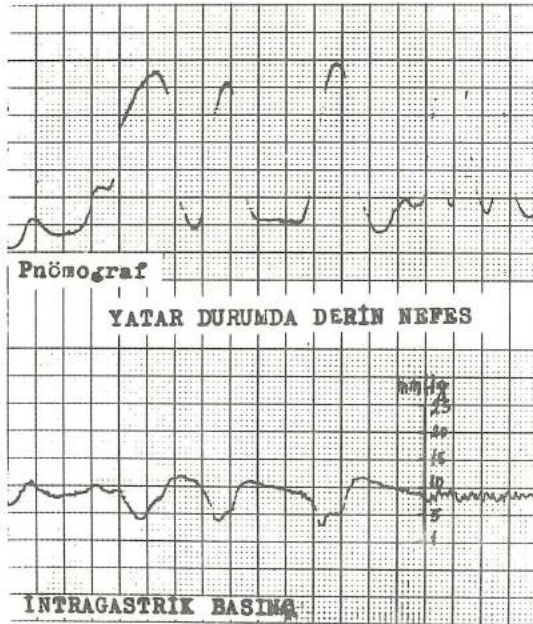
Intragastrik basınç üzerinde etkili olan faktörler tartışılmış ve intraabdominal basıncı artıran sebep ve mekanizmaların, intragastrik basınç yükselmesindeki etkileri üzerinde durulmuştur. Ayrıca, devamlı şekilde intragastrik basıncın yükselmesine sebep olan karın korselerinin, gastrik kan akımı ve debisi üzerindeki negatif etkilerine işaret edilmiştir.

Tablo-1: Normal şahıslarda ve değişik fizyolojik şartlar altında intragastrik basınç değerleri (mm Hg)

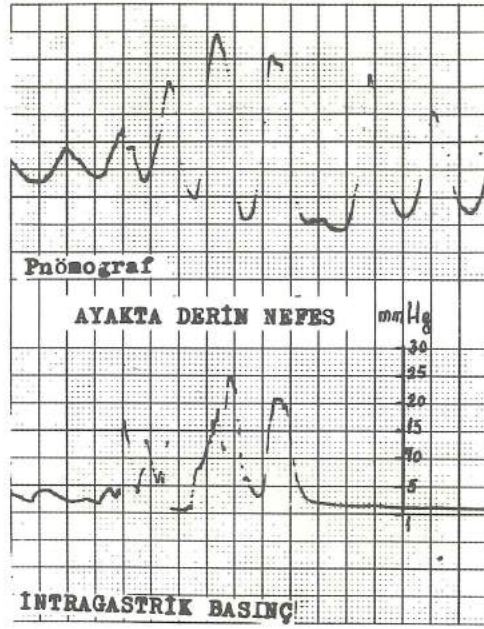
No.	Adı	Cins	Yaş	Yatar Durumunda	Ayakta	Yatar D. Derin Nefes	Ayakta Derin Nefes	A Y A K T A				Karına Korse Tatbiki
								Öksürük	Hapşırık	Gülmü	Valsalva	
1	A. R.	E	27	5	12	9	21	22	20	18	25	-
2	A. B.	K	22	9	10	14	16	40	33	26	35	18
3	Z. A.	K	35	1	6	18	20	42	40	23	32	24
4	H. K.	E	58	6	12	22	21	40	22	28	36	-
5	N. K.	K	57	9	11	14	22	26	24	25	42	26
6	D. D.	E	18	10	14	20	24	38	26	22	35	-
7	H. Ş.	K	18	10	12	16	22	32	24	22	28	32
8	H. B.	K	18	12	18	20	24	30	24	28	33	40
9	N. Y.	E	39	10	16	14	22	28	22	26	38	-
10	L. A.	E	34	10	14	18	26	30	28	20	30	-
Ortalama			32	8,7	12,5	16,5	21,8	32,8	26,3	23,8	33,4	26,0
(m ± SE)				±	±	±	±	±	±	±	±	±
				0,7	1,2	1,7	2,3	2,7	1,9	2,1	2,7	3,3



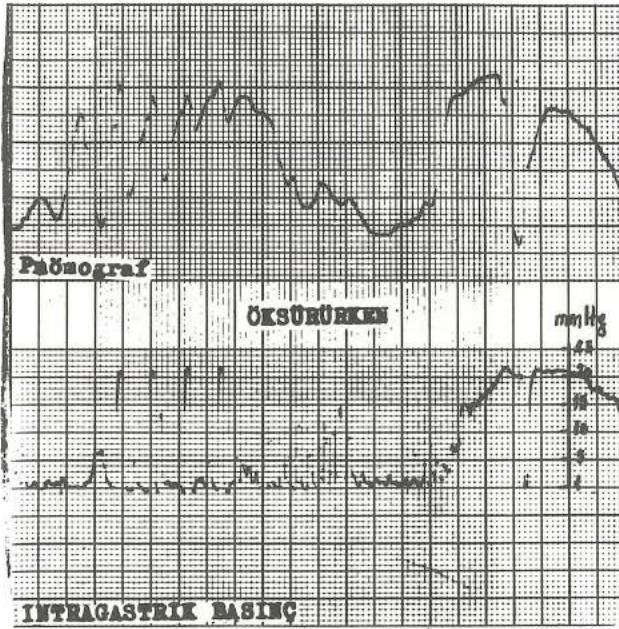
Resim 1. H.B. (Deney Şahsı No: 8) Yatar ve Ayakta İntragastrik Basınç Eğrileri.



Resim 2. A.R. (Deney Şahsı No: 1) Yatar Durumda ve Derin Solunum Sırasında İntragastrik Basınç Eğrisi



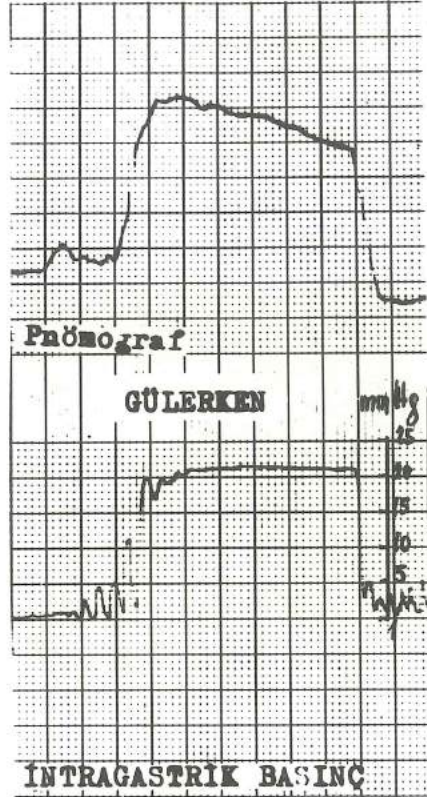
Resim 3. I.A. (Deney Şahsı No: 10) Ayakta ve Derin Solunum Sırasında İntragastrik Basınç Eğrisi



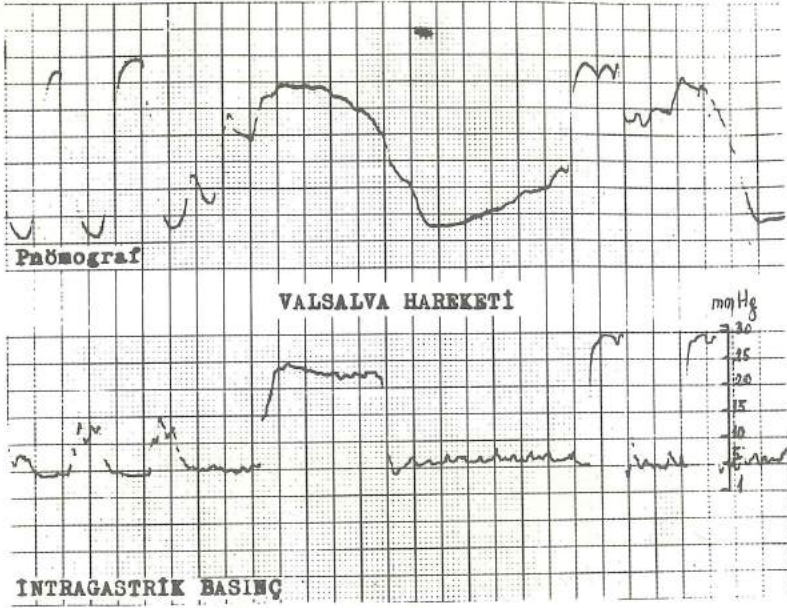
Resim 4. A.R. (Deney Şahsı No: 1) Öksürük Sırasında İntragastrik Basınç Eğrisi



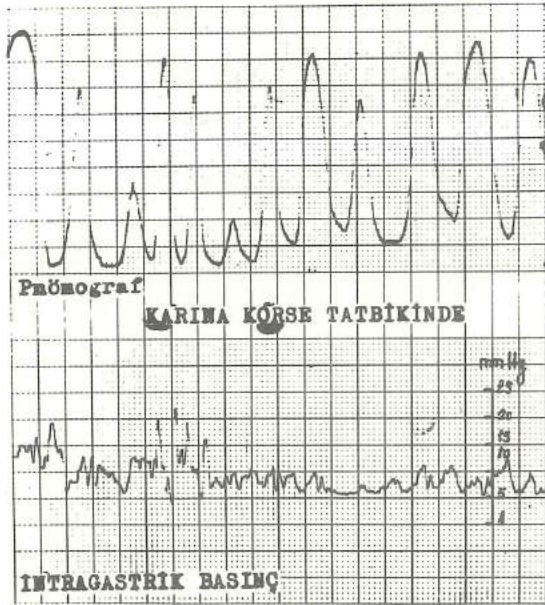
Resim 5. A.R. (Deneş Şahsı No: 1) Hapşırma Sırasında İntragastrik Basınç Eğrisi



Resim 6. H. Ş. (Deney Şahsı No : 7) Gülme Sırasında İntragastrik Basınç Eğrisi



Resim 7. A.R. (Deney Şahsı No: 1) Valsalva Hareketi Sırasında İntragastrik Basınç Eğrisi



Resim 8. A.B. (Deney Şahsı No: 2) Karına Korse Tatbiki Sırasında İntragastrik Basınç Eğrisi

Kaynaklar

1. Andersson, S., Grossman, M.I.: Profile of pH, pressure and potential difference at gastroduodenal junction in man. *Gastroenterology* 49; 364, (1965).
2. Barbaro, V., Sargentini, A.D., Frank, M, Macellari, V. ve Neroni, M.: Use of a piegotransistor for a pressure-sensitive radiotelemetering capsule, *Rendic R Gastroenterol.* 3: 34, (1971).
3. Bockus, H.L.: *Gastroenterology*, 3 th Ed. W.B.Saunders Comp. Vol I, 416, (1974).
4. Bockus, H.L.: *Gastroenterology*, 3 th Ed., W.B.Saunders Comp. Vol. I, 583, (1974).
5. Bogoch, A.: *Gastroenterology*, Mc Graw-Hill Comp. A blakiston Public. 295, (1973).
6. Brody, D.A. ve Quigley, J.P.: Intrulumen pressures of the stomach and duodenum in health and disease, *Gastroenterology*, 9: 570, (1947)
7. Brody, D.A. ve Quigley, J.P.: Intralumen pressures of the stomach and duodenum in health and disease, *Gastroenterology*, 54: 768, (1968).
8. Campbell, E.J.M. ve Green, J.H.: The variations in intraabdominal pressure and the activity of the abdominal muscles during breathing a study in man. *J. Physiol.* 2: 282, (1953)
9. Danill, E.E.: The electrical and contractile activity of the pyloric region in dogs and the effects of drugs. *Gastroenterology*, 49: 364, (1965).
10. Farrar, J.T., ve Bernstein, J.S.: Recordings of intraluminal gastrointestinal pressures by a radiotelemetering capsule, *Gastroenterology*, 35: 603, (1958).

11. Kelly, K.A. ve Code, C.F.: Effect of transthoracic vagotomy on canine gastric electrical activity. *Gastroenterology*, 57: 51, (1969).
12. Köster, N., Madsen, P. : The intragastric pressure before and immediately after truncal vagotomy, *Scand J.Gastroenterol*, 5: 381, (1970).
13. Lorber, S. ve Shay, H.: Technical and physiological considerations in measuring gastrointestinal pressures in man. *Gastroenterology*, 27: 478, (1954).
14. Nelsen, T.S. ve Kohatsu, S.: The stomach as a pump. *Rendic R Gastroenterol* 2: 65, (1971).
15. Nelsen, T.S., Eigenbrodt, E.H., Keoshian, L.A., Bunker C. ve Johnson, L.: Alterations in muscular and electrical activity of the stomach following vagotomy. *Arch. Surg.* 94: 821, (1967).
16. Sezer, R., Reimann, F., Çalangu, S.: Normal şahıslarda elektromanometre ile ölçülen intragastrik basınç değerleri. *Tıp Fak. Mec.* 35: 58, (1972).
17. Sezer, R., Reimann, F., Çalangu, S.: Ağrılı duodenum ülseri hastalarında intragastrik basınçlar. *Türk Tıp Akademisi Mec.* 1-2: 121, (1973)
18. Thomas, H.E.: Mechanics and regulation of gastric emptying. *Physiol Rev.* 37: 453, (1957)
19. Vantrappen, G.: The motored pressure capsule: A new device for studying gastro-intestinal motility, *Proceed 2 World Congress of Gastroenterology* 2: 775, (1962)

Normal ve İmmün Kobay Peritoneal Makrofajlarının Fagositik Aktiviteleri Üzerine "In Vitro" Phytohemagglutinin (PHA) İlâvelerinin Etkisi

M. GÜNDÜZ*, F. BÜYÜKKEÇECİ*, S. ÇİFTER*

Bağışıklığın hücresele değişiklikler ile ilgili olayları son yıllarda hayli açıklığa kavuşmuş olmasına rağmen, bu hücrelerin birbirleri ile olan ilişkilerine ait bazı incelikler bu gün için tamamen çözümlenmemiş bulunmaktadır. Genellikle kabul edildiği üzere, spesifik primer bir immünizasyonun ilk fazını mononükleer fagositik hücreler tarafından organizma hücreleri için yabancı olan, yani antijenik özellik taşıyan substansların tanınıp ayırt edilmesi oluşturur (26, 41) Bağışıklığın sağlanmasında birbirini izleyen olaylar zincirinin afferent kolundaki bu önemli görevi monositler veya doku makrofajları görmektedirler (26). Bu hücrelerin organizma için yabancı olan substansları nasıl tanıdıkları bilinmemektedir. İlk faz immünojenik partiküllerin veya substansların fagositik hücrelere elektrostatik çekimle veya membranlarındaki reseptörler yada spesifik immüoglobulinler aracılığı ile tutunmaları olayıdır. Bunu fagositoz, hücre içi sindirim ve spesifik antijen komplekslerinin yapılması izler. Spesifik makrofaj antijenlerinin (Antijen-RNA kompleksi) ufak lenfositlere aktarılmasının "Emperiopolesis" ile meydana geldiği sanılmaktadır (10, 35, 36). Makrofajların özellikle ufak T lenfositleri ve kısmen de B lenfositleri için stimulan etkileri olan spesifik antijenler imalinde önemli rolleri olduğu kesinlik kazanmıştır (14, 15, 17, 26, 33, 39). Makrofaj-lenfosit ilişkileri sonucu T lenfositleri aracılığı ile sellüler ve B lenfositleri aracılığı ile de humoral immün reaksiyonlar gelişir (14). Makrofaj antijenlerinin ufak T lenfositleri membran yüzeylerindeki spesifik antijen reseptörleri ile reaksiyonu onların mitotik proliferasyon ve klonal diferansiasyonlarına neden olur. B lenfositleri uyarılması ise, makrofaj antijeninin direkt bir etkisi veya T lenfositlerinden açığa çıkan nonspesifik mitogenik bir faktör aracılığı yada T lenfositleri mediatoru ile antijenin kombinasyon yapması sonucu olduğu ileri sürülmektedir (7, 11, 12, 15, 17, 32). Bir kısım araştırmacılar, makrofajlar ve T lenfositleri aracılığı olmadan da, yüksek doz solubl antijenler ile B lenfositlerinin doğrudan doğruya stimüle edilebildiklerini açıklamışlardır.

* Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziopatoloji Kürsüsü, Bornova - İZMİR

Makrofajların immün reaksiyonların "Efferent" fazındaki rolünü açıklamak amacı ile yapılmış olan in vivo ve in vitro araştırmalar, bu hücrelerin T lenfositleri ile birlikte target hücre veya mikroorganizmlerin tahribinde de katkıları olduğunu kanıtlayan bazı deliller ortaya koymuştur. Bu nedenle allograflara ve otokton tümörlere karşı gelişen sellüler immünitede, antimikrobiol sellüler immünitede ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında makrofajlar T lenfositleri ile birlikte çok önemli fonksiyonlar görürler. Öte yandan T lenfositleri "lymphokinin" ler (Makrofaj göçünü inhibe eden faktör MİF) ve B lenfositleri ve onların diferansiasyonu sonucu gelişen plasma hücrelerinde sentez edilen spesifik sitofilik immüoglobulinler aracılığı ile makrofajların fagositik aktivitelere etkili olabilmektedirler.

Makrofajların fonksiyonel aktivitelere ilgili bu hücreli ilişkiler yanında, onların bu aktivitelere üzerine humoral çeşitli faktörlerin de etkileri olabilmektedir. İn vitro koşullarda besi vasatına serum ilâveleri makrofajların fagositik aktivitelere belirgin şekilde artırıcı bir etkide bulunur 2, 3, 20, 23, 29. Serumda bulunan ve fagositozu uyaran bir faktörün (PPF) rolü olduğu (38) ve eozinofillerde fagositozu artıran bir substansın bulunduğu açıklanmıştır (5). Doğal opsoninler (4, 23) ve kazanılmış humoral antikorlar da (3, 9, 30, 31, 34, 37) makrofajların fagositik aktivitelere artmasına neden olurlar. Antijen-entikor kompleksi presipitatlar (1) ve kompleman komponentlerinden C₃ ün C_{3b} fragmanı (21, 40), nonspesifik stimulanlar (örneğin, Freund's adjuvantları), bazı infeksiyon amilleri ve bakteriyel aşılar v.s. makrofajların fagositik aktivitelere belirgin şekilde artırılırlar (8, 26, 27). Lenfositlerin proliferasyon ve diferansiasyonlarına neden olan çeşitli nonspesifik substansların da, direkt veya indirekt yollardan, makrofajların fagositik aktivitelere etkili olmaları kuvvetle muhtemeldir.

Yaptığımız bu ön çalışmamızda phytohemagglutinin'in (PHA) makrofajların fagositik aktivitesine etkilerini açıklamak amacı ile, normal ve gittikçe artan dozlarda uzun süre tifo aşısı ineksiyonları yapmak suretiyle immün kılınmış kobaylardan elde edilen peritoneal eksude hücrelerinin kısa süre kültürleri yapılarak, besi vasatlarına (PHA) ilâvesinin makrofajların koyun eritrositlerini fagosit etme kapasitesinde husule getirdiği değişmeler ışık mikroskobu ve fazkontras mikrosinemetografi ile araştırıldı.

ARAÇ VE YÖNTEM

Deneylerimizde Bornova Veteriner Araştırma Enstitüsünden temin edilen 20 adet 800-1200 gr. ağırlıklarda erkek kobaylar kullanıldı. Peritoneal makrofajlar immün ve normal kobaylardan elde edildi.

1- Kobayların immünize edilmesi. Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsünden temin edilen (Seri No. 603/605; 38 x 10⁹/ml) ana emülsiyondan (serüm fizyolojik içinde 1 x 10⁹/ml. hesabı ile hazırlanmış olan tifo aşısı 3-4 gün ara ile haftada iki ineksiyon olacak şekilde) karın derisi altına

sırasıyla 4 x 0.5; 4 x 1.0; 4 x 1.5 ve 4 x 2.0 ml. miktarlarda injeksiyonlar yapılmak suretiyle kobaylar immünize edildiler.

2- Normal ve immün kobaylardan özel serum elde edilmesi. Deneye tabi tutulan her bir kobaydan steril koşullar altında kalpten ponksiyon yapılarak alınan 6-8 ml. kadar kan, kapaklı tüplere aktırılarak koagulyasyona terk edildi. İki saat kadar oda ısısında ve dört saat de 4°C. de bekletildikten sonra serumları ayrı şekilde ampullere konup kapatıldı ve 56°C. de yarım saat inaktive edildi ve ertesi günkü kültür çalışmasına kadar 4°C. de muhafaza edildi.

3- Peritoneal makrofajların elde edilmesi. İmmün ve normal kobaylara serum için kan alınmasından sonra 25 ml./Kg. hesabı ile steril % 0.01 glycogen solusyonundan intraperitoneal injeksiyonlar yapıldı. Bundan 24 saat sonra 50ml./Kg. hesabı ile Hanks solusyonu periton boşluğuna injekte edildi. Hayvanın başı aşağı ve yukarı gelecek şekilde vücudunu hareket ettirmek ve karnını ovmak suretiyle Hanks solusyonunun periton boşluğuna iyice yayılması sağlandı ve onu izleyen dönemde aynı injektöre aspire edildi. Alınan hücre suspansiyonlu sıvı, içinde 200 ünite heparin bulunan santrifüj tüpüne aktarıldı. Dakikada 2000 devirle santrifüje edilerek üst kısım ayrıldı ve dibe çökmüş hücreler 3 ml. M 199 solusyonu ile iki kere santrifügasyon usulü ile yıkandı. Son hücre suspansiyonunda hücre sayımı yapılarak tekrar santrifüje edildi ve mm³ de 1250 hücre bulunacak şekilde, hayvanın kendi serumundan % 10 ihtiva eden M/199 besi vasatı ilave edildi ve kültür çalışmalarına geçmeden önce elde edilen hücre suspansiyonunda tekrar hücre sayımı yapılarak kontrol edildi.

4- Normal koyun eritrosit suspansiyonunun hazırlanması. Sitratlı normal koyun kanı santrifüje edildikten sonra iki kere M 199 solusyonu ile yıkandı, santrifügasyon ile üstteki lökosit tabakası tamamen ayrıldı ve eritrositlerin mm³ de 30.000 hücre bulunacak şekilde M 199 solusyonu içinde suspansiyonu hazırlandı.

5- Phytohemagglutinin M (Difco) (PHA) solusyonunun hazırlanması. Her bir çalışma için steril koşullarda saat camında tartılmak suretiyle özel serum ilâve edilmiş M 199 besi vasatının ml.sinde 2 mgr. PHA bulunacak şekilde taze hazırlandı.

6- Makrofajdan zengin peritoneal hücrelerin leiston tüpleri ile kültürünün yapılması. Her bir kültür çalışmasında hayvanın % 10 özel serumu ilâvesi ile hazırlanmış olan M 199 besi vasatı içinde mm³. de 1250 adet peritoneal hücre ve mm.³te 5000 koyun eritrositi bulunan suspansiyondan 0.9 ml. miktarlarda, dibinde 0.5 x 0.5 sm² lameller bulunan, 0.9 x 30 mm. büyüklükteki Leiston tüplerine dağıtıldı. Dağıtımdan sonra tüplerin yarısına ml. de 50 mikrogr. bulunacak şekilde phytohemagglutinin M ilâvesi yapıldı. Volüm ayarlaması yapıldıktan sonra tüpler tıpalanıp 18 saat süre ile 37°C. etüvde kendi haline bırakıldılar. Normal ve immün kobaydan elde edilen peritoneal hücre suspansiyonları aynı şekilde hazırlandı.

7- Hücrelerin tesbit, boyama ve muayenesi. Etüvde 18 saat süre ile bekletilen deneme tüpleri tek tek alınarak çalkalanmadan üstteki berrak besi vasatları, ucunda uzun bir iğne takılı injektöre alındı ve hemen içinde fosfor pentaoksit bulunan desikatöre konarak vakum altında hızla kurutuldular. Kurumanın tamamlanmasından sonra 0.5ml. metanol ilâvesi ile 5 dakika süre ile lamel üzerine presipite olmuş hücreler tesbit edildi. Methanolün dökülmesinden sonra dipteki lameller hücre tabakası üste gelecek şekilde eritilmiş parafin ile bir lama numaralanarak aktarıldılar ve Giemsa boyası ile boyanıp üzerlerine balsamla ikinci bir ufak lamel kapatılıp mikroskopta incelendiler.

8- Fazmikrosinematografik inceleme. Normal ve immün hayvanlardan elde edilen peritoneal makrofaj hücreleri PHA ilâveli ve ilâvesiz olarak fazmikroskop ile incelenerek hücrelerin agregasyon durumu ve eritrositler ile makrofajların bir birlerine tutunma durumu araştırıldı ve filmi çekildi (18).

9- Sonuçların değerlendirilmesi. Kültürü yapılan ve tesbit edilerek boyanmış olan preparatların mikroskopik muayenesinde, makrofajların fagositik aktiviteleri fagosite ettikleri eritrosit sayısına göre sınıflandırılarak hiç fagosite hücre bulunmayan makrofajlara göre yüzde olarak değerlendirme yapıldı. Bu amaçla her bir preparatta değişik sahalardaki makrofajlardan, fagosite ettikleri eritrosit sayısına göre sınıflandırılarak, 200 hücre sayıldı.

İmmün kobaylara ait deney sonuçları, makrofajların PHA ilâvesinden fazla sayıda eritrofagositoz meydana gelmesi ve makrofajların eritrositlerle ileri derecede yüklü bir halde bulunmaları nedeni ile, sayıma dayanan oransal hesaplama yapılamadı. Bu seriye ait sonuçlar objektif bulgulara göre değerlendirildi.

BULGULAR

Besi vasatlarına PHA ilâve edilmiş ve edilmemiş bulunan normal ve immün kobaylara ait peritoneal makrofajların normal koyun eritrositlerini fagosite etme kapasitelerinde husule gelen değişiklikleri aşağıda belirtildiği şekilde üç grupta toplamak mümkündür:

a) Besi vasatına PHA ilâvesi yapılmamış olan normal kobay peritoneal makrofajların normal koyun eritrositleri ilâvesi ile birlikte yapılan kültürlerinde hiç eritrosit fagosite etmemiş olan makrofajların yüzdesi 68.75 ± 6.4 bulunmasına karşılık besi vasatına PHA ilâve edilmiş olan kültürlerde bunun yüzde oranı 48.75 ± 7.4 bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar, Tablo: I ve II de de gösterildiği gibi, istatistiksel olarak ($T = 3$ ve $P < 0.01$ bulunması ile) signifikant bir değerdedir (Resim 1.2).

b) İmmün kobaylara ait PHA ilâve edilmemiş kültürlerin preparatlarında eritrofagositozun normal preparatlardakine yakın bir görünümde olmalarına karşılık makrofajların morfolojik olarak incelenmesinde

bunların daha yaygın ve daha uzun psödopotlar çıkardıkları ve vakuoler oluşumlarda artma bulunduğu tesbit edildi (Resim 3) Besi vasatında PHA ilâve edilmiş olan kültür preparatlarında ise eritrofagositoz olayının ileri derecede artma gösterdiği ve makrofajların büyük bir çoğunluğunda sitoplazmaların sayımının mümkün olmadığı kaydedildi (Resim: 4). PHA ilâve edilmiş olan kültür preparatlarının hepsinde eritrositlerde agglutinasyon ile birlikte peritoneal eksüda hücrelerinin yer yer kümeler teşkil edecek şekilde aggregasyon yaptığı tesbit edildi. Kümeleşmede hücrelerin çoğunun makrofajlardan oluştuğu ve eritrositlerin de makrofajlar çevresinde toplandığı karakteristik bir bulgu idi.

c) Fazmikrosinematografik incelemede normal ve immün kobay peritoneal hücrelerin alanda homojen bir yayılma göstermelerine karşılık besi vasatında PHA ilâve edilmiş olan gerek normal ve gerekse immün kobay peritoneal hücre suspansiyonlarında yer yer hücrelerin kümelenmeler (aggregasyon) yaptığı ve bu kümelenme bölgelerinde hücrelerin çoğunun makrofajlardan ve eritrosit topluluğundan oluştuğu ve her bir makrofaj yüzeyinde bazan bir rozet şeklinde eritrosit kümelenmeleri meydana geldiği tesbit edildi. PHA ilâvesi yapılmış immün kobay makrofajları yüzeyindeki eritrosit sayısının ronmal kobay makrofajlarınkinden daha çok sayıda olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Çalışmalarımızda doku kültürü besi vasatına PHA ilâvelerinin, immünize edilmiş kobaylarda daha belirgin olmak üzere, peritoneal makrofajların koyun eritrositlerini fagosite etmelerini artırıcı etkilerde bulunduğu tesbit edilmiştir. Bu sonucu PHA'nın kimyasal yapı özelliklerine bağlamak mümkündür. Phaseolus vulgaris baklasından elde edilen ve 180.000 moleküler ağırlıkta bir mukoprotein ekstresi olan phytohemagglutinin PHA'in birbirinden farklı başlıca üç önemli etkiye sahip olduğu; (1) hemagglutinasyon (erythroagglutinasyon ve leukoagglutinasyon), (2) lenfositlerde blastik transformasyon ve mitotik proliferasyon ve (3) çeşitli hayvan türlerinin ve insanın serum proteinlerini presipite etme gibi, in vivo ve in vitro araştırmalarla açıklanmıştır (25). Bunlardan hemagglutinasyon ve blastik transformasyon husule getirme etkileri birbirinden tamamen ayrı özellikler göstermektedir (24). PHA'nın hemagglutinasyon etkisi N-acetyl-D-galactosamine ile inhibe olduğu halde blastogenik etkisinin herhangi bir değişmeye uğramadığı görülür. Bu substansın blastik transformasyon husule getirme özelliğinin insanda yalnız T lenfositlerinde görülmesine karşılık bazı tür hayvanlarda B lenfositlerinde de aynı etkiyi gösterdiği açıklanmıştır (13,16,24,36). İnsanda kemik iliğinden elde edilen B lenfositleri üzerinde yapılan in vitro araştırmalar PHA'nın blastik transformasyon ve mitotik proliferasyon yapmadığı sonucunu vermiştir (28). Radyoaktif izotopla işaretlenmek suretiyle yapılmış olan araştırmalara göre PHA etkisini lenfosit membranına, muhtemelen antijenin bağlandığı yere, tutunarak yapmaktadır (19,22,37). Phytohemagglutinin, T lenfositleri üzerine olan bu nonspesifik etkisi ile birlikte bu hücrelerde önemli bazı metabolik değişmeleri

uyarmakta ve nonspesifik bazı faktörlerin "Lympokininler" (Laymphotoxine ve makrophage inhibition factor=MİF gibi) açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Blastik transformasyona maruz kalan lenfositlerde metabolik aktivite artması sonucu RNA, protein, lipid sentezlerinde ve DNA ile kompleks yapmış bazik protein molekülleri miktarlarında artmalar görülür. Phospholipid metabolizması artması sonucu hücre membranı agglutinasyonunda da değişmeler husule geldiği açıklanmıştır (38, 39, 40).

T lenfositleri açığa çıkardıkları mediatörler aracılığı ile B lenfositlerini stimüle ettikleri gibi, nonspesifik faktörler aracılığı ile de antijenik partiküllerin makrofajlara tutunmasını artırıcı etkilerde bulunabilmektedirler. Diğer taraftan makrofajlar, antijen imal eden ve onları membran yüzeyinde taşıyan hücreler olarak, T lenfositlerini stimüle etmek suretiyle spesifik selluler immünitenin gelişmesinde önemli etkilerde bulunmaktadırlar. Böylece makrofajlar spesifik olarak T lenfositlerine etki ederek onların blastik transformasyon ve mitotik proliferasyonuna neden olmaktadır. T lenfositleri de açığa çıkardıkları mediatörler veya nonspesifik faktörler aracılığı ile hem B lenfositlerine ve hem de makrofajlara etkili olabilmektedirler. Ayrıca B lenfositlerinden ve onların diferansiasyonu sonucu meydana gelen plazma hücrelerinden salgılanan immünoglobulinlerden bazıları makrofajlar için cytophilic olabilirler. Makrofaj yüzeyine Fc fragmanı ile tutunan bu antikörlerin, antijenik partiküllerin veya antijenik hücrelerin makrofajlara tutunmalarını artırmak suretiyle, fagositozu provoke edici etkileri olabilir (1, 3). B lenfositleri membranındaki mikrovillilerin tepe kısımlarında ("Spots"larda) lokalize monoklonal immünoglobulinler bir antijen reseptörü gibi fonksiyon görebilirler. Makrofajlarla lenfositler arasındaki bu karşılıklı etkilerin birbirini izler şekilde devam etmesi sekonder bir hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunu daha çok kamçılar ki, bu immün reaksiyonların gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (6, 41). Son açıklamalar marrofaj antijeninin spesifik sellüler immünite ve gecikmiş hipersensibilitenin gelişmesinde solubl antijenden çok daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (33). Makrofajların sayı ve aktivitesinde artma husule gelmesi daha çok antijenin makrofaj yüzeyine tutunmasına dolayısıyla T lenfositlerinin daha çok uyarılmalarına ve cellüler immünitenin giderek artmasına neden olmaktadır. B lenfositlerinin uyarılması, özellikle immün reaksiyonun ilk safhasında makrofaj antigenine ihtiyaç göstermekle beraber, sekonder immünizasyon döneminde bu hücreleri yüksek doz solubl antijenler ile de uyarmak mümkün olmaktadır.

T ve B lenfositlerinin makrofajlar ile olan karşılıklı bu ilişkileri göz önünde tutulduğunda, PHA'nın ümminize kobaylarda daha belirgin olan fagositik aktiviteyi artırıcı etkisini aşağıda belirtilen şu ihtimallere bağlamamız mümkündür. Phytohemagglutinin; (1) erythro ve leuko-agglutinasyon yapma özelliği, yani bu hücrelerin membranlarındaki bir birinin aynı reseptörlere iki yönlü tutunarak onları birbirine yapıştırmak suretiyle (normal kobaylarda yapılan deneylerde olduğu gibi), makrofajlarda eritrofagositozu provoke edebilir; (2) peritoneal eksuda içinde çok sayıda bulunan T lenfositlerini uyarak onlardan açığa çıkardığı non-spesifik

faktörler aracılığı ile antijenik partiküllerin makrofaj yüzeyine daha çok tutunmalarına dolayısıyla fagositik aktivitenin artmasına neden olabilir; ve (3) T lenfositleri aracılığı ile B lenfositlerinden makrofajlar için sitofilik antikorlar salgılanmasını artırarak eritrofagositozu provoke etmesi de mümkündür. İmmünize kobay makrofajlarında PHA ilâvesiyle fagositik aktivitede ileri derecede artma görülmesinde, erythro ve leuko-agglutinasyon ile birlikte, hiperaktif makrofajlar yüzeyine tutunan bu non-spesifik sitofilik antikorlar miktarı artışının da büyük oranda etkili olması kuvvetle muhtemeldir.

Ö Z E T

Tifo antijeni enjeksiyonları yapılarak immünize edilmiş kobaylardan ve normal kobaylardan, peritoneal lavaj tekniği ile elde edilen eksüda hücrelerinin, modifiye mikro-tüp metodu ile PHA ilâveli ve ilâvesiz, kısa süre kültürleri yapıldı. Her bir hücre kültürü için ekimlerden bir gün önce hücrelerin alındığı hayvandan kan alınarak hazırlanmış ve inaktive edilmiş serumdan, % 10 ilâveli özel M 199 besi vasatları kullanıldı. Kültürler mm³, te 1250 eksüda hücresi ve mm³ te 5.000 normal koyun eritrositi olacak şekilde hazırlandı. PHA ilâvesi 50 mikrogr./ml. olacak şekilde özel besi vasatı içinde eritilmek suretiyle yapıldı. Makrofajların fagositik aktiviteleri eritrofagositoz indeksini tayin suretiyle değerlendirildi. Hücrelerin tesbiti ve Giemsa boyaması geliştirdiğimiz yeni bir metod ile yapıldı. PHA'nın makrofajlar ve eritrositler üzerine etkisi fazmikrosinematografi ile de incelendi.

PHA ilâvesi edilmemiş normal kobay peritoneal eksüda hücrelerinde homojen bir hücre dağılımı görülmesine karşılık, PHA ilâve edilmiş olan aynı hücrelere ait kültürlerde yer yer kümelenmeler ve makrofajların eritrofagositozunda anlamlı bir artış tesbit edildi. PHA ilâve yapılmamış immün kobay peritoneal eksüda hücrelerinin kültürlerinde ise makrofajlarda belirgin bir fagositoz artışı olmamasına karşılık PHA ilâvesi yapılmış aynı hücrelere ait kültürlerde, oransal değerlendirme yapılmayacak derecede çok eritrofagositoz görüldü. Fazmikrosinematografik incelemede, PHA'nın eritrosit-eritrosit, eritrosit-makrofaj ve makrofaj-makrofaj arası adhesiviteyi artırıcı etkilerde bulunduğu tesbit edildi. Bulguların önemi, T. ve B. tipi lenfositlerin muhtemel rolleri, makrofajların sellüler ve humoral immünitede efektör hücreler olarak değerleri tartışıldı.

T A B L O I :

18 SAATLIK KÜLTÜRDE NORMAL KOBAY PERITONEAL MAKROFAJLARININ KOYUN ERİTROSİTLERİNİ FAGOSİTOZU

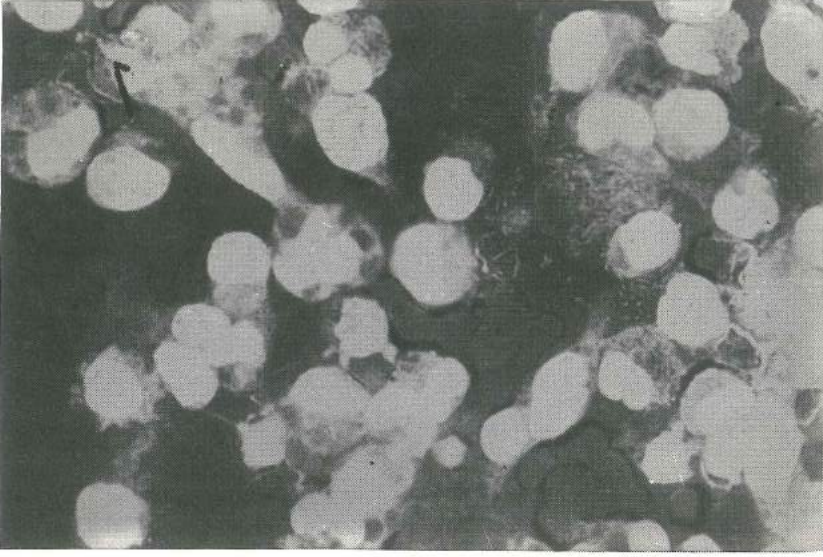
Fagosite eritrosit sayısının Xs'i													
D deney Sayısı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	70.0	15.0	10.5	3.0	1.5								
2	58.5	15.0	11.5	6.5	4.5	2.0	1.5	0.5					
3	68.5	10.5	8.5	5.5	4.0	2.0	0.5	0.5					
4	67.0	15.0	5.5	6.5	3.5	2.5							
5	76.5	12.5	5.0	4.5	1.0	0.5							
6	81.5	10.5	5.5	2.0	0.5								
7	67.0	10.0	8.0	7.0	4.5	3.0		0.5					
8	65.0	13.0	11.5	7.0	2.0	1.5							
9	63.5	10.5	7.0	9.0	5.5	2.5	1.0	0.5	0.5				
10	70.0	9.5	6.5	6.0	5.5	1.5	1.0						
Ortalama	68.75	12.15	7.95	5.70	3.25	1.55	0.4	0.20	0.05				
SD =	± 6.4	+2.2	± 3.03	± 2.07	± 1.8	± 0.2	± 0.4	± 0.2					

T A B L O II :

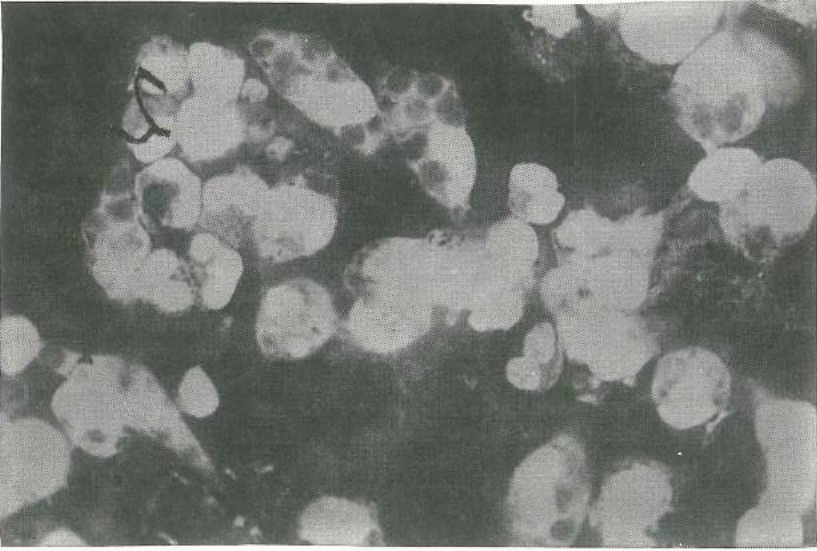
18 SAATLIK KÜLTÜRDE PHYTOHEMAGGLUTİNİN (PHA) İLAVESİNDEN SONRA NORMAL KOBAY PERITONEAL MAKROFAJLARININ KOYUN ERİTROSİTLERİNİ FAGOSİTOZU

Fagosite eritrosit sayısının Xs'i													
D deney Sayısı	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	53.0	11.0	11.0	10.0	8.0	3.5	3.0	0.5					
2	42.0	18.0	19.0	13.5	5.5	1.0	0.5		0.5				
3	46.0	11.5	13.5	9.5	8.5	7.0	2.0	1.5	0.5				
4	45.0	14.0	15.0	11.0	6.0	3.0	3.5	1.0		1.0			
5	43.0	13.0	11.5	9.0	9.0	8.0	1.5	1.0	3.0		0.5	0.5	
6	58.5	6.5	8.0	11.5	6.5	3.5	3.0	2.0	0.5				
7	41.5	5.0	7.5	7.0	9.0	8.5	4.0	4.5	4.0	3.0	2.5	3.0	0.5
8	50.0	6.0	6.5	9.0	8.0	8.0	4.5	3.5	3.5	0.5	0.5		
9	45.0	6.0	7.0	12.0	9.5	7.0	3.0	2.5	4.0	2.5	0.5	1.0	
10	63.5	9.5	9.0	8.5	6.0	1.5	0.5	0.5	0.5	0.5			
Ortalama	48.75	10.05	10.85	10.10	7.60	5.10	2.55	1.70	1.65	0.75	0.40	0.45	0.05
SD =	± 7.4	± 4.2	± 4.0	± 1.8	± 1.4	± 2.9	± 1.4	± 1.2	± 1.5	± 0.9	± 0.4	± 0.8	

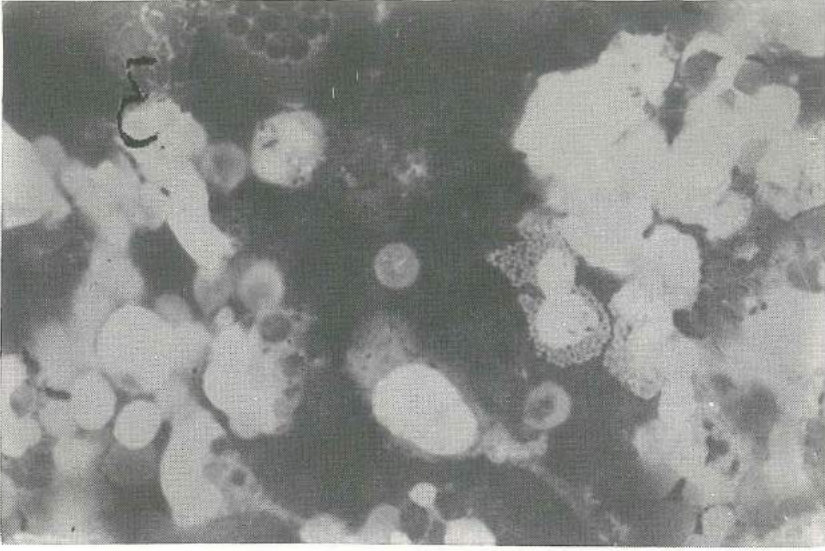
t = 3
p < 0.01



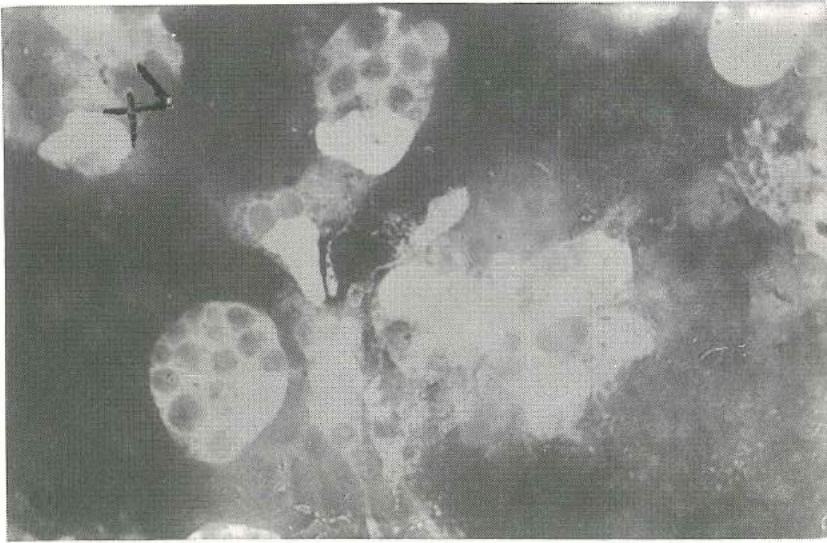
Resim-1: Koyun eritrositleri ilâve edilmiş normal kobay peritoneal hücrelerinin 18 saatlik kültürü (Giemsa boyaması, 600 x büyütme).



Resim-2: Koyun eritrositleri ve PHA ilâve edilmiş normal kobay peritoneal hücrelerinin 18 saatlik kültürü (Giemsa boyaması, 600 x büyütme).



Resim-3: Koyun eritrositleri ilâve edilmiş immün kobay peritoneal hücrelerinin 18 saatlik kültürü (Giemsa boyaması, 600 x büyütme).



Resim-4: Koyun eritrositleri ve PHA ilave edilmiş immün kobay peritoneal hücrelerinin 18 saatlik kültürü (Giemsa boyaması, 600 x büyütme).

Kaynaklar

1. ABRAMSON, N., LO BUGLIO, A.F., JANDL, J.H., and COTRAN, R.C.: The interaction between human monocytes and red cells, binding characteristics. *J. Exp., Med.* 132: 1191, 1970.
2. LO BUGLIO, A.F., COTRAN, R.S. and JANDL, J.H.: Red cells coated with immunoglobulin G: Binding and sphering by mononuclear cells in man. *Science*, 158: 1582, 1967.
3. LO BUGLIO, A.F., and JANDL, J.H.: Specific binding and sphering of YG-globulin. Coated red cells by human monocytes and splenic macrophages. *J. Clin. Investigation* 46: 1087, 1967.
4. BERRY, L.J. and SPIES, T.D.: Phagocytosis. *Medicine*, 28: 239-1949.
5. BOSWORTH, N. and ARCHER, G.T.: A phagocytosis-promoting substance present oesinophils. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 40: 477, 1962.
6. BLOCK, H. and NORDIN, A.A.: *Nature*, 187: 434, 1960.
7. BROWN, G. and GRAVES, M.F.: Enumeration of absolute numbers of T and B Lymphocytes in human blood. *Scand. J. Immunol.*, 3: 161-172, 1974.
8. BLANDEN, R.V.: Modification of macrophage function, *J. Reticuloanth. Soc.* 5: 179, 1968.
9. BENACERRAF, B.: Cytophilic immunoglobulins and delayed hypersensitivity, *Fed. Proc.*, 27: 46-48, 1968.
10. CLINE, M.J., and SWETT, V.C.: The interaction of human monocytes and lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 128: 1309, 1968.

11. DICKLER- H.B., and KUNKEL, H.G.: The interaction of aggregated Y-globulin with B lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 136: 191, 1972.
12. ELFENBEIN, G.J., SHEVACH, E.M. and GREEN, I.: Proliferation by bone marrow derived lymphocytes in response to antigenin stimulation in vitro. *J. Immunol.* 109: 870, 1972.
13. ELFENBEIN, G.J., HARRISON, M.R. and GREEN, I.: Demonstration of proliferation by bone marrow-derived lymphocytes of guinea pigs, mice and rabbits in response to mitogen stimulation in vitro. *J. Immunol.* 110: 1134, 1973.
14. FISHMAN, M., HAMMERSTROM, R.A. and BOND, V.P.: In vitro transfer of macrophage RNA to lymph node cells. *Nature*, 198: 549, 1963.
15. FRÖLAND, S., NATVIG, J.B. and BERDAL, P.: Surface-Baund immunoglobulin as a marcer B-lymphocytes in man. *Nature*, 234: 251, 1971.
16. GENGOZIAN, N. and HÜBNER, K.F.: Effect of phytohemagglutinin (PHA) on an antibody forming system. *J. Immunol.* 99: 184-190, 1967.
17. GREY, H.M., RABELLINO, E. and PIROFSKY, B.: Immunoglobulin on the surface of lymphocytes IV. Distribution in hypogammaglobulinemia, cellular immune disease and chronic lymphatic leukemia, *J. Clin. Invest.* 50: 2368, 1971.
18. GÜNDÜZ, M.: Kobay peritoneal menşeli histositer hücrelerin doku kültüründe maruz kaldıkları değişikliklerinfazkontras mikroskopa tetkiki. V. Türk Biyoloji Kongresi tebliğleri, 247-1967.
19. JENNINGO, J.F. and OATES, C.M.: Studies on the nonspecific depression of the immun response, *J. Exp. Med.*, 126: 557-1967.
20. MUDD, S., Mc CUTCHEON, M., and LUCKE, B. :Phagocytosis. *Physiol. Rev.*14: 210, 1934.
21. MÜLLER-ABERHARD, H.J.: Chemistry and reaction mechanism of complement. *Adv. Immunol.* 8: 1968.
22. MICHALONWSK, A., JASINSKA, J., BRZOSKO, W.J., and NORVOSLANWSKI, A.: Cellular localisation of the mitogenic prenciple of phytohemagglutinin in leucocyte cultures. *Exp. Cell. Res.*, 34: 417, 1964.
23. NORTH, R.J.: The uptake of particulate antigens. *J. Reticuloendothelial. Soc.* 5: 203, 1968.

24. NOWELL, P. C.: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leucocytes. *Cancer. Res.* 20: 462, 1960.
25. NASPITZ, C.K. and RICHTER, M.: The action of phytohemagglutinin in vivo and in vitro, a review. *Progr. Allerg.* 12: 1, 1968.
26. PHILLIPS-QUACLIATA, J.M., LEVINE, B. BQUAGLIATA, F. and UHR, J.W.: Mechanisms underlying binding of immune complexes to macrophages. *J. Exp. Med.* 133: 589, 1971.
27. PEARSALL, N.N. and WEISER, R.S.: "The Macrophage". Lea-Febiger, Philadelphia, 1970.
28. PEGRUM, G.D., READY, D. and THOMPSON, E.: The in vitro effect of phytohemagglutinin on separated human bone marrow cells. *Brit. J. Haemat.* 15: 377, 1968.
29. RORVEY, D.: Phagocytosis. *Advances Immun.* 2: 241, 1962.
30. ROBBINS, J.B., KENNEY, K. and SUTER, E. The isolation and biological activity of rabbit YM and YG-antisalmonella typhimurium antibodies. *J. Exp. Med.* 122: 285, 1965.
31. RABINOVITCH, M.: Effect of antiserum on the attachment of modified erythrocytes to normal or to trypsinized macrophages. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127: 351, 1968.
32. SALMON, S.E.: Review of Medical pharmacology. 4 th ed. Lange Medical Pub. P. 494, 1974.
33. SEEGER, R.C. and OPPENHEIM, J.J : Macrophage bound antigens. I. Induction of delayed. Hypersensetivity and priming for production of serum antibodies in guinea pigs. *J. Immunol.* 109: 244, 1972.
34. SODEMAN, W.A. and SODEMAN, W.A.: Pathologic physiology, P-689, Saunders Comp. 1974.
35. SCHOENBERG, M.D., NUMAW, V.R., MOORE, R.D., and WEISBERGER, A.S.: Cytoplasmic interaction between macrophages and lymphatic cells in antibody synthesis. *Science*, 143: 964, 1964.
36. SHARP, J.A. and BURWELL, R.G.: Interaction ("Peripolexis") of macrophages and lymphocytes after skin homografting or challenge with soluble antigens. *Nature*, 188: 474, 1960.
37. THORPE, B.D. and MARCUS, S.: "Phagocytosis and intracellular fate of *pasteurella tularensis*" II. In vitro studies with rabbit alveolar and guinea alveolar and peritoneal mononuclear phagocytes. *J. Immunol.* 93: 558, 1964.

38. TULLIS J.L., and SURGENOR D.M.: Phagocytosis-promoting factor of plasma and serum. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 66: 386, 1956.
39. WILLIAMS, W.J., BEUTLER, E., ERSLEV, A.J. and BUDLES,R.W.: *Hematology*, pp-731, Mc.Graw-Hill, Inc., 1972.
40. WU, W G. and MARCUS, S.: "Humoral factors in cellular resistance ""II. The role of complement and properdin in phagocytosis and cytopepsis by normal and "Immun" macrophages. *J.Immunol.*, 92: 397, 1964.
41. WILLIAMS, R.M. and WAKSMAN, B.H.: *J.Immunol.*, 103: 1435, 1969.
42. VISCHER, T.L.: Mitogenic factors produced by lymphocyte activation: effect on T and B-cells. *J.Immunol.* 109: 401, 1972.

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri İle Androjenlerin Kan Kolesterol Seviyesine Etkileri

Dr. Rüknettin TANALP, Bilge UZALP***

Ayrı ayrı uygulandıklarında belli etkileri olan ilaçların birlikte verildiğinde ne gibi sonuçlar alınacağıın araştırılması son yıllarda önem kazanmıştır. Zira ilaçların birlikte uygulanması sırasında birinin etkisini diğerinin kuvvetlendirmesi veya zayıflatması, ortadan kaldırması yahut da toksik etki yapması gibi çok değişik tesirleri olabilir.

Gayemiz tek başına uygulandıklarında kan kolesterol seviyesine etkileri tesbit edilmiş olan İzokarboksazid (2) ve Testosteron Propionatın (6) ve Nialamidin (4) birlikte uygulandıklarındaki etkilerinin saptanmasıdır.

MATERYAL

1. Deneylerde ortalama 275 gr ağırlıktaki 5-6 aylık erkek sıçanlar, diyetlerinde Besi Tavuk Yemi (Pelet) No.221 ve Yem Sanayii Laboratuvarlar İçin Kobay Peletleri No.881 tipi besinler kullanıldı.

2. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) grubundan izokarboksazid (MARPLAN) ve Nialamid (NİAMİD) propilen glikolde çözülerek, andojen olarak Testosteron propionat (TESTOVİRON) ise steril nötral zeytinyağında eritilerek uygulandı.

3. Sonuçlar Bosch and Lomb Spectronic 20 tipi spektrofotometrede okundu.

YÖNTEM

Deney hayvanları 2 ay süre ile diyete alındı, bu arada ağırlıkları, kan kolesterolleri ve androjenik aktiviteleri kontrol altında tutuldu.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

** A.Ü. Eczacılık Fakültesi Öğretim Üye ve Yardımcısı

Kontrol deney hayvanlarının yanısıra gruplar halinde:

a) İsokarboksazid'in propilen glikoldeki çözeltisi 1 mg/kg 2 mg/kg (2) ve 30 mg/kg dozlarda ve Nialamid'in propilen glikoldeki çözeltisi 100 mg/kg dozda (4) 21, 30 ve 60 günlük sürelerde (IP) hergün enjekte edildi.

b) Steril nötral zeytinyağı ile dilüe edilmiş Testosteron propionat 10 mg/kg, 20 mg/kg (6) ve 30 mg/kg dozda intraperitoneal (IP) yolla haftada 3 defa olmak üzere zerk edildi.

Bu süreler sonunda kuyruk ucundan alınan kanda Leffler Metoduna göre (3) kan kolesterol seviyeleri saptandı.

BULGULAR

Deneyisel sonuçlar onbir tabloda gösterilmiştir.

Tabloların incelenmesinde görülebileceği gibi:

a) Bir aylık ve 21 günlük uygulamaya karşılık 21, 30 ve 60. günlerde alınan kanda kontrollerle, Testosteron propionat, Nialamid, Nialamid-Testosteron propionat, İsokarboksazid, İsokarboksazid-Testosteron propionat uygulama sonucu kolesterol değişimleri ve ortalama değerlerle, fark ve % leri,

b) Deney sonuçlarını çoğaltmak üzere 1 aylık İsokarboksazid-Testosteron propionat uygulaması sonunda kan kolesterol seviyesinde meydana gelen değişmeler,

c) Kontrollerle karşılaştırmalı olarak 21 günlük düşük, normal ve yüksek dozda İsokarboksazid-Testosteron propionat uygulama sonuçları belirtilmiştir.

Tablo-I: Erkek Kontrol Sıçanlarda Değişik Sürelerde Kan Kolesterol Seviyesi

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)						
	Önce	21. Gün	30. Gün	60. Gün	Ortalama	Fark	%
1 a	69,8	73,0	78,0	78,0	75,5	+ 5,7	+8,0
2 a	80,0	79,0	80,0	79,0	79,5	- 0,5	-0,6
3 a	67,3	68,0	71,0	70,0	69,7	+ 2,4	+3,5
4 a	74,0	73,3	74,6	74,0	74,0	0	0
Ortalama	72,8	73,4	75,9	75,2	74,7	+ 1,9	+2,6
Standart Sapma							2,8

Tablo-II: Erkek Sıçanlarda Testosteron Propionat Uygulamasının Kan Kolesterol Seviyesine Etkileri.

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)						Fark	
	Uygulamadan Önce	Uygulamadan Sonra				Ortalama	Total	%
		21. Gün	30. Gün	60. Gün	Ortalama			
5 a	74,0	67,3	68,2	71,0	68,6	-5,4	-7,3	
6 a	73,3	59,7	59,0	76,0	64,9	-8,4	-11,3	
7 a	73,7	67,0	67,0	70,0	68,0	-5,7	-7,7	
8 a	67,5	67,0	66,7	67,8	67,2	-0,3	-0,5	
Ortalama	72,1	65,2	65,2	71,2	67,2	-4,9	-6,7	
Standart Sapma							3,4	

Tablo-III: İsokarboksazid Uygulanmış Erkek Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi.

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)						Fark	
	Uygulamadan Önce	Uygulamadan Sonra				Ortalama	Total	%
		21. Gün	30. Gün	60. Gün	Ortalama			
9 a	58,8	57,1	56,5	45,0	52,7	-6,1	-10,3	
10 a	50,9	51,0	48,7	48,0	49,2	-1,7	-3,4	
11 a	80,0	79,6	79,1	79,0	79,2	-0,8	-1,0	
12 a	69,2	69,0	66,1	67,0	67,3	-1,8	-2,6	
Ortalama	64,7	64,1	62,6	59,7	62,1	-2,6	-4,0	
Standart Sapma							2,3	

Tablo-IV: İsokarboksazid-Testosteron Propionat Uygulanmış Erkek Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi.

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml.)						Fark	
	Uygulamadan Önce	Uygulamadan Sonra				Ortalama	Total	%
		21. Gün	30. Gün	60. Gün	Ortalama			
13 a	80,0	76,2	62,2	62,2	66,6	-13,0	-16,3	
14 a	60,5	57,2	51,3	52,0	53,4	-7,0	-11,6	
15 a	71,0	61,9	54,3	54,0	56,6	-14,0	-19,7	
16 a	79,9	65,0	53,0	63,0	60,3	-19,6	-24,5	
17 a	70,5	76,9	58,7	45,0	60,3	-10,2	-14,5	
18 a	90,0	80,0	65,2	53,0	68,0	-22,0	-22,4	
19 a	60,5	69,5	54,3	44,0	56,0	-4,5	-7,4	
Ortalama	72,7	69,2	56,7	54,4	60,1	-12,6	-17,3	
Standart Sapma							6,0	

Tablo-V: Erkek Kontrol Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)				
	Önce	21 Gün Sonra	Total Fark	% Fark	
1 c	77,0	77,3	+ 0,3	+ 0,4	
2 c	75,0	76,0	+ 1,0	+ 1,3	
3 c	50,0	50,7	+ 0,7	+ 1,4	
4 c	56,0	57,5	+ 1,5	+ 2,7	
5 c	72,0	73,0	+ 0,5	+ 0,7	
Ortalama	66,0	66,9	+ 0,9	+ 1,4	
Standart Sapma			0,5		

Tablo-VI: Düşük Dozda İsokarboksazid-Testosteron Propionat Uygulanmış Erkek Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)					
	Uygulamadan		21 Gün Uygulamadan		Fark	
	Önce		Sonra	Total	%	
6 c	50,0		47,5	- 2,5	- 5,0	
7 c	62,5		61,5	- 1,0	- 1,6	
8 c	45,0		43,8	- 1,2	- 2,7	
9 c	75,0		72,4	- 2,6	- 3,5	
10 c	53,0		50,7	- 2,8	- 5,3	
Ortalama	57,1		55,1	- 2,0	- 3,5	
Standart Sapma				0,8		

Tablo-VII: Normal Dozda İsokarboksazid-Testosteron Propionat Uygulanmış Erkek Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)					
	Uygulamadan		21 Gün Uygulamadan		Fark	
	Önce		Sonra	Total	%	
11 c	45,0		41,2	- 3,8	- 8,4	
12 c	56,0		50,7	- 5,3	- 9,5	
13 c	62,5		58,0	- 5,5	- 8,8	
14 c	68,8		62,3	- 6,5	- 9,4	
15 c	61,5		55,0	- 6,5	- 10,5	
Ortalama	58,8		53,4	- 5,4	- 9,2	
Standart Sapma				1,1		

Tablo-VIII: Yüksek Dozda İsokarboksazid-Testosteron Propionat
Uygulanmış Erkek Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)			
	Uygulamadan		21 Gün Uygulamadan	
	Önce	Sonra	Total	Fark %
16 c	48,8	37,5	- 11,5	- 23,6
17 c	68,8	50,0	- 18,8	- 27,3
18 c	56,3	38,3	- 18,0	- 31,9
19 c	77,0	60,0	- 17,0	- 22,0
20 c	70,0	58,0	- 12,0	- 17,1
Ortalama	64,2	48,8	- 15,4	- 23,9
Standart Sapma			3,5	

Tablo-IX: Erkek Sıçanlarda İsokarboksazid-Testosteron Propionat'ın
Kan Kolesterol Seviyesine Etkileri.

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)			
	Uygulamadan		30 Gün Uygulamadan	
	Önce	Sonra	Total	Fark %
1 b	40,5	33,8	- 6,7	- 16,5
2 b	43,5	38,5	- 5,0	- 11,5
3 b	52,5	48,0	- 4,5	- 8,6
4 b	40,0	36,0	- 4,0	- 10,0
5 b	42,0	38,3	- 3,7	- 8,8
6 b	54,0	47,5	- 6,5	- 12,0
7 b	48,0	41,7	- 6,3	- 13,1
8 b	58,0	56,0	- 2,0	- 3,6
9 b	42,0	35,0	- 7,0	- 16,6
10 b	50,0	43,1	- 6,9	- 13,8
11 b	40,0	38,0	- 2,0	- 5,0
12 b	48,2	40,7	- 7,5	- 15,6
13 b	58,0	44,0	- 14,0	- 24,1
14 b	51,1	47,3	- 3,8	- 7,4
15 b	63,0	58,0	- 4,9	- 7,8
16 b	48,5	41,7	- 6,8	- 14,0
17 b	57,2	53,0	- 4,2	- 7,3
18 b	45,0	39,0	- 5,2	- 11,6
19 b	54,1	49,0	- 5,1	- 9,4
20 b	63,0	57,2	- 5,8	- 9,2
Ortalama	49,8	44,2	- 5,6	- 11,2
Standart sapma			2,5	

Tablo-X: Nialamid Uygulanmış Erkek Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml)			
	Uygulamadan Önce	21 Gün Uygulamadan Sonra	Total	Fark %
1 d	60,0	54,6	- 5,4	- 9,0
2 d	54,7	50,9	- 3,8	- 6,9
3 d	70,0	66,0	- 4,0	- 5,7
4 d	55,0	47,2	- 7,8	- 14,1
Ortalama	59,9	54,5	- 5,2	- 8,9
Standart Sapma			1,7	

Tablo-XI: Nialamid-Testosteron Propionat Uygulanmış Erkek Sıçanlarda Kan Kolesterol Seviyesi

Protokol No.	Total Kan Kolesterolü (mg/100 ml.)			
	Uygulamadan Önce	21 Gün Uygulamadan Sonra	Total	Fark %
5 d	70,0	60,0	- 10,0	- 14,3
6 d	68,2	52,3	- 15,9	-23,3
7 d	63,0	51,6	- 11,4	-18,0
8 d	85,0	68,8	- 16,2	-19,0
9 d	65,0	62,5	- 2,5	- 3,9
10 d	75,0	61,0	- 14,0	-10,6
Ortalama	71,0	58,8	- 12,2	-17,2
Standart Sapma			5,1	

TARTIŞMA

Bulgularımız İsokarboksazid ile Testosteron propionat'ın ve Nialamid ile testosteron propionatın birlikte uygulanmasının kan kolesterol seviyesinde azalmaya sebep olduğunu gösteriyor.

Androjen olarak uygulanan Testosteron propionatın kan kolesterolü düşürdüğünü daha önce yapılmış araştırma sonuçları da desteklemektedir(6).

Moncamin oksidaz inhibitörü olarak kullanılan Nialamid ve İsokarboksazid'in de kan kolesterol seviyesinde düşme yaptığına dair sonuçlarımız KOBAYASHİ ve çalışma grubunun bulgularına uymaktadır (2).

Kombine uygulamanın kan kolesterolüne etkisi Monoamin Oksidaz İnhibitörleri ve Testosteron propionat'ın ayrı ayrı yaptıkları düşmenin toplamına yakındır. İsokarboksazid ve Nialamid in antidepresif etkisinin ortaya çıkması için geçen preinkübasyon devresinde, kan kolesterolünde az bir değişme olmuştur ki bu Testosteron propionat'ın etkisine bağlanabilir. Bu devre sonunda ortaya çıkan ani değişme ise İsokarboksazid veya Nialamid etkisine bağlanabilir.

Uzun süreli uygulama sonuçları çok belirgin farklar yaratmamıştır, doz cevap ilişkisi ise doğru orantılıdır.

Bu sonuçlara bakılarak kan kolesterol seviyesinde meydana gelen bu değişmeyi Monoamin Oksidaz İnhibitörlerinin kateşol amin birikimine etkiyle indirekt yoldan veya monoamin oksidaz enzimini inhibe ederken kolesterol sentezinde de inhibisyon yaparak gerçekleştirdiği, bu arada testosteron uygulamasının kolesterol sentez hızında düşme yapabileceği ve birlikte uygulamada bu etkilerin birbirine etlenmesi olasılığı akla yakın gözükmemektedir. Bu yöndeki düşüncelerimizi DUGAL ve SAUCIER ve PERRY ve BOWEN'in testosteronun kan kolesterol seviyesi ile ilgisini, erkek hayvanlarda gonadların çıkarılmasından sonra kolesterol sentez hızının arttığına dair bulguları desteklemektedir (1, 5).

Ö Z E T

Yetişkin erkek sıçanlarda, çeşitli doz ve sürelerde, İsokarboksazid-Testosteron propionat ve Nialamid-Testosteron propionat ikilisinin uygulanması kan kolesterol seviyesinde düşme yapmaktadır.

Kaynaklar

1. DUGAL, L P., SAUCIER, G.: *Canad. J. Biochem. Physiol*, 35, 391 (1957).
2. KOBAYASHI, M. et al.: *J. Nihon Univ. Sch. Dent.*, 7: 120-8 (1965).
3. MARK, D.D. and ZIMMER, A., *Atlas of Clinical Laboratory Procedures*, 55-61, Mc Graw-Hill Book Comp., New York, London (1967).
4. MATTILA, M. and TORSTI, P., *Ann. Med. Exp. Fenn.*, 44, 397-400 (1966).
5. PERRY, W.F., BOWEN, H.F.: *Canad. J. Biochem. Physiol.* 36, 1137 (1958).
6. SMIETANSKA, Z., CIŚWICKA-SZNAJDERMAN, M.: *Pol. Med. J.*, 5: 1038-48 (1966).

Normal ve Hemokromatozlu Tavşanlarda Splenektomiden Önce ve Sonra Serumda İnsülin Değişimleri

Hayriye DERİN*, Muhlise ALVUR**, Sermet ERLAÇIN***,
Necdet DOĞU***

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda deney hayvanı olarak erkek ve dişi tavşanlar kullanıldı. Deneye alınan tavşanlardan bir grup kontrol grubu olarak ayrıldı.

Deneye alınan tavşanlarda, demir yüklemesi yapılmadan normal kan tablosu incelendi. Eritrosit, retikülosit sayımı, hemoglobin, hematokrit, serum demiri, serbest demir, demir bağlama kapasitesi, kan şekeri, insülin, karaciğer fonksiyon testleri, amilaz, lipaz ve transaminazlar tayin edildi (2, 3, 15, 16, 23, 24, 25).

Daha sonra tavşanlar bir süre demir yüklemesine tabi tutuldu. Bunun için demir Kg./100 mg. olmak üzere, Ferro C drajeleri halinde serum fizyolojik içinde eritilerek sonda ile oral olarak hayvanlar açken, on gün süre ile verildi (Ferro C kompoze drajesi, 100 mg. ferro glukonat, 25 mg C vitamini, 10 mg. Niasinamid, 0.28 mg. jolik asit, 4.17 meq. B12 vitaminini içermektedir).

Tavşanlar, nembutal anestezisi altında uyutularak (Kg./40 mg. intraperitoneal) splenektomi yapıldı. Splenektomiden 10 gün sonra splenektomili ve normal tavşanlarda insülin, şeker, amilaz ve lipaz düzeyleri saptandı. Normal ve splenektomili tavşanlar 10 gün süre ile demir yüklemesine tabi tutuldu. Demir yüklemeden sonra normal ve splenektomili tavşanlarda aynı incelemeler yapıldı.

Çalışmamızda insülin tayinleri için Hales, C.N., Randle, P.J.'nin İmmunoassay modifiye metodu kullanıldı (17, 28).

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyopatoloji Kürsüsü
Bornova-İZMİR

** Hacettepe Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezi, ANKARA

*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Kürsüsü,
Bornova-İZMİR

BULGULAR

Deneye alınan tavşanlarda demir yüklemesi yapılmadan ve yapıldıktan sonra elde edilen değerler, Tablo I, II ve III'de toplu şekilde gösterildi.

Tablo I'de görüldüğü şekilde eritrosit ve retikülosit sayımlarında ve hematokrit değerlerinde demir yüklemesi yapılmadan ve yapıldıktan sonra önemli bir değişme görülmüdü. Buna karşılık serum demir düzeyi, demir yüklemesi yapıldıktan sonra önemli bir yükselme gösterdi. Serbest demir ve demir bağlama kapasitesinde önemli bir fark saptanmadı.

Tablo-I:

Vak'a sayısı (10)	Demir yüklemeden (önce)	Demir yükledikten (sonra)	Değişme oranı
Eritrosit (mm ³)	4.03 ± 0.1	3.75 ± 0.2	-
Retikülosit (%)	% 5	% 4	-
Hemoglobin (% gr.)	11.5 ± 0.5	12.2 ± 0.5	-
Hematokrit (% cc.)	40.2 ± 1.9	34.6 ± 1.8	-
Plazma demir (% gamma)	89.3 ± 5.8	184.1 ± 11.9	Önemli
Serbes demir (% gamma)	202.1 ± 39	125.5 ± 17	-
Demir bağlama kapasitesi (% gamma)	291.5 ± 41.7	309.6 ± 13.7	-

Tablo II'de tavşanlara demir verilmeden ve verildikten sonraki insülin değerleri karşılaştırıldı. Demir verildikten sonra 27,3 ± 11,2 mic.ü/ml.den 5,3 ± 1.5 mic.ü/ml.ye düşme olduğu görüldü.

Aynı tabloda kan şekerinin demir yüklemeden sonra 93,8 ± 2,9 dan 125,6 ± 15 mg. a yükseldiği saptandı.

Amilaz ve lipaz düzeyleri karşılaştırıldığında her ikisinde demir yüklemeden sonra düşme olduğu görüldü. Özellikle amilaz düzeyinde bu daha da belirgindi.

Tablo-II:

Vak'a sayısı (10)	Demir yüklemeden (önce)	Demir yükledikten (sonra)	Değişme oranı
İnsülin mic.ü/ml.	27.3 ± 11.2	5.3 ± 1.5	-
Kanda Glukoz (% mgr)	93.8 ± 2.9	125.6 ± 15	-
Alfa-Amilaz Somogi Ü.	99.3 ± 14.1	25.2 ± 7	Önemli
Lipaz (Ünite/L)	23.4 ± 2.8	16.3 ± 3	-

Tablo III'de demir yüklemeden önce ve sonraki SGOT, SGPT değerleri ve karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırıldı. SGOT de daha belirgin olmak üzere SGPT değerlerinde de demir yüklemeden sonra yükselme olduğu görüldü. Karaciğer fonksiyon testlerinde ise önemli derecede bir değişme kaydedilmedi.

Tablo-III:

Vak'a sayısı (10)	Demir yüklemeden (önce)	Demir yükledikten (sonra)	Değişme oranı
SGOT	54.7 ± 6	89.7 ± 14.5	-
Wroblewski Ü. SGPT	46.4 ± 5.1	52.5 ± 5.2	-
Wroblewski Ü. Timol bulanıklık testi (Ünite)	0.618 ± 0.08	0.196 ± 0.09	-
Çinko sülfat testi (Ünite)	1.419 ± 0.10	0.789 ± 0.18	-

Normal ve splenektomili tavşanlar karşılaştırıldığında insülin düzeyinin splenektomiden sonra düşme gösterdiği saptandı. Gerek normallerde ve gerekse splenektomililerde demir yükledikten sonra insülin düzeyinde azalma olduğu dikkati çekti.

Tablo-IV:

Kanda İnsülin düzeyi	Demir yüklemeden (önce)	Demir yükledikten (sonra)	Değişme oranı
Normal	45.5 ± 14.5	8.8 ± 0.7	Önemli
Splenektomili	29 ± 3.4	12.3 ± 0.7	-

Splenektomililerde insülin düzeyinin düşmesine karşılık şeker düzeyinde hafif bir yükselme kaydedildi. Bu yükselme, normallerde demir yüklemeden sonra daha da belirgindi.

Tablo-V:

Kanda şeker düzeyi	Demir yüklemeden (önce)	Demir yükledikten (sonra)	Değişme oranı
Normal	93.8 ± 2.9	125.6 ± 15	-
Splenektomili	93 ± 2.1	97.3 ± 7.1	-

Amilaz düzeyi, splenektomililerde normallere nazaran düşme gösterdi. Demir yükledikten sonra öncekine nazaran normal ve splenektomililerde düşme kaydedildi.

Tablo-VI:

Amilaz	Demir yüklemeden (önce)	Demir yükledikten (sonra)	Değişme oranı
Normal	99.3 ± 14.1	23.1 ± 8	-
Splenektomili	86.8 ± 13.9	26.3 ± 6.3	-

Lipaz düzeyinde de aynen, amilazdakine benzer bulgular elde edildi. Splenektomilelerde ve normallerde demir yükledikten sonra düşme olduğu görüldü.

Tablo-VII:

Lipaz	Demir yüklemeden (önce)	Demir yükledikten (sonra)	Değişme oranı
Normal	23.4 ± 2.8	15.5 ± 3.3	-
Splenektomili	19.9 ± 2.5	12.8 ± 2.8	-

TARTIŞMA

Bulgularımızda belirtildiği gibi demir yüklemeden önceki kan tablosu ve pankreas fonksiyonları ile demir yükledikten sonraki değerler karşılaştırıldı. Demir yükledikten sonra, pankreasın ekzokrin ve insülin salgılarında düşme, buna karşılık kan şekerinde yükselme ve demir absorpsiyonunda artma olduğu görüldü.

Demir yükledikten sonra özellikle plasma demirinde önemli derecede bir artma olduğu saptandı.

Davis ve arkadaşlarının 8, 9, 10 bu konuda yaptıkları araştırmalarında da belirtilmiş olduğu gibi ekzokrin pankreas salgısında normalde demir absorpsiyonunu regüle eden ve inhibitör etki gösteren bir faktör bulunmaktadır. Bu inhibitör faktör demirin normalden fazla absorbe olmasına engel olmaktadır. Özellikle sekretin ve panreozimin gibi stimulanlarla pankreasın dış salgısı stimüle edildiğinde bu inhibitör etki daha da belirgin bir durum göstermektedir.

Dietze ve arkadaşları da (12, 13) yaptıkları çalışmalarla bunu doğrulamışlardır. Ancak pankreas fonksiyonlarının azalmasına neden olan, pankreatit, kalsifikasyon, hemokromatozis ve hemosiderozis gibi patolojik değişikliklerde, pankreasın demir absorpsiyonu üzerine olan inhibitör etkisi kalkmakta ve normalden fazla demirin absorbe olduğu görülmektedir. Bu yüzden plasma demirinde artış kaydedilmektedir. Plasma demirindeki yükselmeye karşılık, tablo I'de de görüldüğü gibi bu artış eritrosit sayısı ve hemoglobin değerinde bir yükselmeye yol açmamaktadır. Bu da rezorbe olan demirin eritrosit yapımında kullanılmadan derhal depo organlarında toplandığını ve zamanla hemokromatoza yol açabileceğini göstermektedir.

Hemokromatozda patolojik anatomik bozukluklar yalnız langerhans adacıklarında olmayıp, aynı zamanda dış salgı yapan kısımlarda asinüslerde fibrotik değişikliklere ve yağ metamorfozuna yol açmaktadır. Bu değişimler demir toplanmasına bağlı olup, demir metabolizmasının bir hatası sonucudur. Demir hücre parankimi içinde birikip toksik etki yapmaktadır. Böylece hemokromatozda pankreasın iç ve dış salgısında meydana gelen bozukluklar demir absorpsiyonunda pankreasın rolünü ve önemini açıklamaktadır. Hemokromatozda, pankreasın dış salgısında meydana gelen değişiklikler demir absorpsiyonundaki inhibitör etkinin kalkmasına, absorpsiyonun çoğalmasına bu da demirin depolanarak hemokromatozun ağırlaşmasına yol açmaktadır.

Pankreastaki primer lezyonlar hemokromatoz gelişmesine yol açtığı gibi, hemokromatozdaki olaylar da pankreas dış salgısındaki inhibitör etkiyi kaldırarak demir absorpsiyonunun artmasına ve hemokromatoz oluşmasına elverişli ortamı hazırlamaktadır.

Bu açıklamalar, birinin sebebinin diğerinin sonucu olduğunu ve pankreas fonksiyonları ile demir metabolizması arasında çok sıkı bir ilişki bulunduğunu işaret etmektedir.

Tablo II'de, demir yüklemenden sonra insülin düzeyinde görülen belirgin düşmeye paralel olmak üzere kan şekerinde yükselme olduğu dikkati çekmektedir. Bu da demir pigmenti ile bloke olan langerhans adacıklarındaki insülin salgısındaki azalmayı ve hipergliseminin oluşumunu açıklamaktadır. Aynı tabloda, amilaz salgısında meydana gelen önemli derecedeki düşme de aynı mekanizmaya dayanarak açıklanabilir. Ve pankreas dış salgısındaki azalmayı ifade eder.

Tablo III'de SGOT ve SGPT değerlerinde demir yükledikten sonra görülen artma da, aynı şekilde demirin toksik etkisi ile meydana gelen hücre harabiyetini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda karaciğer fonksiyon testlerinde kayda değer bir değişme saptanmamış olmasına rağmen, D eller ve arkadaşları¹¹, pankreatik ve alkolik siroz vak'aları üzerinde yaptıkları araştırmalarda, demir emiliminin pankreatitli hastalarda olduğu kadar alkolik sirozlarda da artma gösterdiğini ve karaciğerde geniş çapta demir biriktiğini göstermişlerdir.

Özet olarak çalışmamız sonunda gerek demir metabolizması ile ilgili kan tablosu ve gerekse pankreas fonksiyonlarını yansıtan dış ve iç salgı değerleri karşılaştırıldığında demir metabolizması ile pankreas fonksiyonları arasında çok sıkı bir ilişki bulunduğu gösterilmekte ve literatür bilgileri de bu bulgularımızı desteklemektedir.

Ö Z E T

Çalışmamızda normal ve hemokromatozlu tavşanlarda splenektomiden önce ve sonra demir metabolizması ile, pankreas fonksiyonları arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu amaçla normal, hemokromatozlu ve splenektomili tavşan gruplarında (10 ar adet), kan tablosu (eritrosit, retikülosit, hemoglobin, hematokrit, plazma demir ve demir bağlama kapasitesi, kan şekeri) pankreas iç ve dış salgısı (insülin, amilaz, lipaz) değerleri, karaciğer fonksiyon testleri ve transaminazlar tayin edilerek elde edilen bulgular karşılaştırıldı.

Normal ve splenektomili tavşanlarda hemokromatozdan sonra demir

absorbsiyonunda artma, serumda insülin düzeyinde azalma, kan şekerinde yükselme olduğu saptandı. Ayrıca amilaz ve lipaz düzeylerinde de hemokromatozda düşme kaydedildi.

Özet olarak pankreasın demir absorpsiyonu üzerinde inhibe edici etkisi bulunduğu ve hemokromatozlu hayvanlarda bu etkinin kalkması ile demir absorpsiyonunda artma olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızın amacı, normalde ve demir yüklemesi yapıldıktan sonra, pankreas fonksiyonları ile demir metabolizması arasındaki ilişkinin araştırılması ve meydana gelecek değişikliklerin saptanmasıdır.

Birçok otörler, pankreasın demir absorpsiyonuna olan etkisi üzerinde yaptıkları araştırmalarda önemli bulgular elde etmişler ve çeşitli görüşler ileri sürmüşlerdir.

1931 yılında Taylor²⁶ ve arkadaşları, diabet araştırmaları sırasında total pankreatektomili kedileri tetkik ederken 224 gün yaşayan hayvanlarda tam bir hemokromatoz oluştuğunu görmüşlerdir.

Bu çalışmalardan 19 yıl kadar sonra Kinney¹⁹ ve arkadaşları, çiğ pankreas ekstresi yedirilen ve dış pankreas kanalı bağlanan köpekler üzerinde çalışmışlar, sonuç olarak pankreasta demir absorpsiyonunu inhibe eden bir faktörün varlığını kanıtlamışlardır. Aynı yazarlar çiğ pankreasta bulunan bu faktörün, dış pankreas salgısının barsağa akmasına engel olduğu zaman kaybolabileceğini göstermişlerdir.

Colombato ve arkadaşları^{6,7}, farelere ağızdan Fe⁵⁹ verildiğinde, demir absorpsiyonunun arttığını, Fe⁵⁹ ile birlikte pankreas ekstresi verilecek olursa absorpsiyonun azaldığını gözlemişlerdir.

Hemokromatoz vak'alarında pankreasın dış salgı değişikliklerini inceleyen Althausen ve arkadaşları¹, sekretin stimülasyonu ile, salgıda ve bikarbonat düzeyinde bir artma olduğunu saptamışlardır.

Murray ve Stein²¹, demir enzimlerinin pankreas hastalıkları ile olduğu kadar, karaciğer lezyonları ile de ilgili olabileceğini, ayrıca demir emilimi inhibisyonunda pankreas salgısı kadar, barsak salgısının veya her ikisinin de rolü olabileceğini düşünmüşler ve çalışmalarını bu konular üzerine toplamışlardır.

Turas²⁷ adlı araştırmacı da yine, Fe⁵⁹ ile pankreas ekzokrin yetmezliği, karaciğer sirozu ve hemokromatoz vak'aları üzerinde yaptığı araştırmalarda demir emiliminin artma gösterdiğini saptamış ve bunu arttıran esas nedenin pankreas yetmezliği olabileceğini göstermiştir.

Massimo ve Ermini¹⁴ tarafından, pankreas ekzokrin fonksiyonunu ortaya koyan yeni bir test yapılmış ve bu test Rabalo²² ve arkadaşları tarafından 90 vak'a üzerinde uygulanmıştır. Bu araştırmacılar çalışmalarını

sonunda, pankreas stimölasyonundan sonra kan Şekerinin yükseldiğini ve bunun oral hiperglisemi gibi etki yaptığını belirtmişlerdir.

Bütün bu literatür bilgisine dayanarak biz de, pankreas iç ve dış salgısı ile demir metabolizması arasındaki ilişkiyi, demir verilmeden ve demir yüklemesi yapıldıktan sonra normal ve splenektomili tavşanlarda inceledik ve elde ettiğimiz bulguları karşılaştırarak değerlendirmeye çalıştık.

Kaynaklar

1. Althausen T.L., Deig R.K., Weiden S., Motteran R., Turner C.N.Y., Moore A.: Arch. Int. Med., 88: 553, 1951
2. Aras, K.: Klinik Biyokimya 265, 1965
3. Betke K. und Savelsberg W.: Biochem 2: 320, 431 1950
4. Biggs J.C.Y. Davis A.E.: Relationship of diminished pancreatic Secretion to hemochromatosis. Lancet, 2: 814, 814 1963
5. Biggs, J.D., and Davis A.E. The Exocrine pancreas and iron absorption. Aust. Ann. Med. 15: 36-39, 1966.
6. Colombato L.O.: The pancreas in hemochromatosis. Prensa Med. Argent 53: 2010-2, 16 Sep. 1966 (sp).
7. Colombato L.O., Gagliardi O.P.Y., Paradi H.C.: Sindrome de hipersecretion pancreatica externa en la hemocromatosis. Arch. Agr. Enj. Ap. Dig. 38: 222, 1963.
8. Davis A.E.: Relationship of disturbed pancreatic function to hemosiderosis. Lancet 2: 749-50-30 Sep. 1961.
9. Davis A.E., et al.: The Pancreas and iron absorption.
10. Davis A.E.Y., Badenoch J.: Iron absorption in pancreatic Lancet, 2: 6, 1962.
11. Deller, D.J. 1965. Iron 59 Absorption measurements by whole-body counting: Studies in alcoholic cirrhosis, hemochromatosis and pancreatitis. Amer. J Dig. 10: 249-258, 1965.

12. Dietze, F. et al.: Iron absorption and exocrine pancreas function. *Deutsch Gesundh.* 22: 289-92, 16 Feb., 1967 (Ger).
13. Dietze, F. Et al: Modification of intestinal iron absorption by specific stimulation of the exocrine pancreas. *Dtsch. Gesundheitszw* 26-381-4 25 Feb., 1971 (Ger).
14. Ermini M.: Exploration de la fonctions pancréatique par le test glycoamylasémique. *Presse Medicale* 21-1079-81, 1974.
15. Finch J.C.Y. Finc C.A.: Idiopathic hemochromatosis and iron storage disease. *Medicine.* 34: 381, 1955
16. Gellhorn, E., Allen A. and Feldman J.: *Ibid*, 46: 572 (1941)
17. Hales, C.N., Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Lancet*, i, 200, 1963, *Biochem. J.* 88: 137, 1963
18. Kahn, I.J.: The Pancreas and iron absorption. *Gastroentology* 51: 736-738, 1966
19. Kinney T.D., Finch C.A., Kaufman N., Hegsted M.Y., Parleigton P.F.: *Amer. J., Path.*, 26-746, 1950
20. Mavis, J.G., and Schachter D. Active transport of iron by intestine. Features of the two-step mechanism. *Amer. J. Physiol.* 203: 73-80. 1962.
21. Murray, F.M., Delavey J.P., and Stein N. Use of isolated subcutaneous intestinal loops for direct study of intestinal absorption of radioisotopes in dogs. *Amer. J. Dig. Dis.* 9: 684-689, 1964.
22. Rabalo Cordeiro AJ. et al. : Liver in the physiopathology of iron. VI. Intervention of the pancreas on the metabolism of iron. *Rev. int. Hepatol.* 19-315-3269-Fr.
23. Reitmans and Frankel S.,: *Amer, J. Clin. Pathol.* 28, 56 1957.
24. Schade A.L., Oyama J., Reinhart R.W. et Miller J.R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 87, 44-448 1954.
25. Smith, B.W and Roc, J.H.: *J. Biol. Chem.* 179-53 1949
26. Taylor J., Stiven D.Y., Reid E.W.: Hemochromatosis in a depancreatized. *Cat. J. Path. Bact.*, 34: 793, 1931
27. Turas, et al.: Remarkson the relationships of the exocrine pancreas with the digestive absorption of iron. *Novv. Rev. France Hemat.* 7: 284-7 1967 Fr.
28. Yellow. R.S., Berson, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.* 39. 1157-1175, 1960.

Tavşanlarda Sodyum Salisilat ve Flufenamik Asidin Bazı Hormon ve Enzim Düzeyleriyle Lipid Metabolizmasına Etkileri

Hikmet KOYUNCUOĞLU*, Hikmet ÖZ**, Ece GENÇ*, Halil SAĞDUYU*, Gülçin AYKAÇ**, Ahmet SİVAS**, ve Müjdat UYSAL**

MATERYAL VE METOD

Deneyde 21 tane, Yeni Zelanda tipi 3000 ± 150 gr ağırlığında tavşanlar kullanıldı. % 10 (v/w) luk sodyum salisilat (Merck) ve % 1.25 (v/w) lik flufenamik asid^xçözeltileri izohidrik ve izotonik olarak hazırlandı.

Yedi tavşan kontrol grubu olarak ayrıldı ve i.v. 2 ml serum fizyolojik verildi. Diğer yedi tavşana i.v. 2 ml sodyum salisilat çözeltisi, son yedi tavşana da i.v. 2 ml flufenamik asid çözeltisi günde 2 defa ve 3 gün süreyle verildi. Son uygulamadan 90 dakika sonra bütün tavşanlar dekapite edildi. Kanlar heparinli kaplarda toplanıp, plazmaları ayrıldı. Asid ve alkali fosfataz aktiviteleriyle, serbest yağ asidi analizleri derhal yapıldı. Kalan plazmalar -28°C de saklandı. Tavşanların sürrenal, mide ve epifizleri de alınıp derhal C vitamin içeriği analizleri yapıldı.

Kolesterol, lipid, asid ve alkali fosfataz aktiviteleri, kan şeker düzeyleri için 3312, 3305, 3321, 3314, 3328 numaralı Merck testleri kullanıldı.

Serbest yağ asidleri düzeyi Dole metoduyla (6), Trigliseridler Gottfried ve Resenberg' metoduyla (11) saptandı. Plazma 11-hidroksi-kortikosteroid düzeyleri spektrofotofluorometrik metodla yapıldı (18).

Plazma insülin ve ACTH değerleri radyo-immünoassay metodlarıyla (4,14) saptanmışdı. İnsülin ve ACTH için gerekli kitler "Radiochemical Centre Amersham, dan getirildi.

İstatistik değerlendirmede Student "t" testi kullanıldı.

* İ.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü, Çapa-İSTANBUL

** İ.Ü. Tıp Fakültesi Biokimya Kürsüsü, Çapa-İSTANBUL

(x) Mustafa Nevzat İlaç Fabrikasından sağlanmıştır.

SONUÇLAR

Mide antrum ve fundusunun, sürrenalin ve epifizin C vitamin içeriklerinde Tablo 1 de görüldüğü gibi kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Midelerin makroskopik ve mikroskopik incelenmeleri sonucunda da herhangi bir anatomo-patolojik değişiklik saptanamamıştır.

Plazmada trigliserid, serbest yağ asitleri, kolesterol ve lipid düzeyleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Trigliserid düzeyi flufenamik asid grubunda anlamlı artışı göstermiştir. Sodyum salisilat ve flufenamik asid, serbest yağ asidi düzeylerinde anlamlı azalmalar oluşturmuşlardır. Kolesterol ve lipid düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Asid ve alkali fosfataz aktivitelerinin ortalamaları Tablo 3 de gösterilmiştir. Alkali fosfataz aktivitesi flufenamik asid grubunda anlamlı olarak azalırken, asid fosfataz aktivitesi hem sodyum salisilat hem de flufenamik asid grubunda artmıştır.

Plazma ACTH, 11-hidroksikortikosteroid insülin ve kan şekeri değerleri ortalamaları Tablo 4 e konmuştur. Sodyum salisilat ve flufenamik asid ACTH düzeylerinde anlamlı artışlar oluştururken, 11-hidroksikortikosteroidler yalnız flufenamik asid grubunda anlamlı düşüş göstermişlerdir. İnsülin salgılanması hem sodyum salisilat ve hem de flufenamik asid grubunda inhibe edilmiştir. Flufenamik asid alan tavşanların kan şekeri düzeyleri anlamlı olarak artmıştır.

TARTIŞMA

Verilen droglar midenin her iki bölgesindeki C vitamini içeriklerinde kontrole göre değişiklik oluşturmamışlardır. Herhangi bir mukoza değişikliği saptanmadığından bu bulgular olağan görülmüştür. Sürrenalde ise ACTH'nin artışı sonucu C vitamin içeriğinde bir düşüş beklenebilirdi.

Trigliseridler her iki grupta da artarken, serbest yağ asitleri de paralel bir biçimde düşmüştür. Serbest yağ asidlerindeki düşüş bunların kasdaki oksidasyonunun artışıyla açıklanabilir (25). Salisilatların santral sempatik merkezleri uyarmasıyla adrenal medulladan açığa çıkan epinefrinde burada hatırlanmalıdır (25).

Alkali fosfataz aktivitesi osteoblastik aktiviteye bağlı olarak değişir (19). Salisilatlar enerjeye bağlı olayları inhibe ettiklerinden fosforilizasyonu durdurdıklarından oksidatif (23) bazı enzimleri inaktive ettiklerinden (13) ve genel bir protein yıkımı sonucu negatif azot dengesine neden olduklarından (12) sodyum salisilat ve flufenamik asid alan hayvanların alkali fosfataz aktivitelerindeki düşüş normal görülmüştür.

Asid fosfataz lizozomlarda bulunur (17), ve lizozom harabiyetini kanıtlayıcı bir enzimdir (15). Anti-inflamatuar drogların lizozom asid

fosfatazi inhibe ettikleri söylenmişse de, Harford ve Smith (15) salisilatların lizozomları stabilize etmediklerini göstermişlerdir.

İnsülin salgılanmasındaki azalma iki ayrı biçimde açıklanabilir. Bir tanesi insülinin epinefrinin etkisiyle inhibe edilmesi olabilir (3). Diğer ise salisilatların amino asitlerden daha ileri bileşikler yapımını inhibe etmesi olarak düşünülebilir (12).

Bilindiği gibi salisilatlar ACTH salgılanmasını arttırırlar (7, 8). Bizim deneyimizde flufenamik asid daha güçlü bir artışa neden olmuştur. ACTH'nin her iki grupta da artmasına karşın II-hidroksikortikosteroidler yalnız flufenamik asid grubunda anlamlı olarak azalmışlardır. Sürrenaldeki C vitamini içeriğinin azalmamış olduğu hatırlanırsa, II-hidroksilazın flufenamik asitle inhibe edildiği düşünülebilir. II-hidroksikortikosteroidlerin düşüşüne antiartritik drogların amino asitlerden daha ileri bileşiklerin yapımını inhibe edişleri de neden olmuş olabilir. ACTH adenilsiklazın aktivasyonunda rol oynar. (10) Diğer taraftan puromisin ve sikloheksimid gibi bazı protein sentezi inhibitörlerinin ACTH'nin eylemlerini inhibe ettikleri bilinmektedir (9). II-hidroksikortikosteroidlerin azalışına feed back mekanizması da bir açıklık getirebilir.

Ö Z E T

Bu çalışmada, sodyum salisilat ve flufenamik asid verilen tavşanların değişik doku ve organlarının C vitamin içeriği, kan kolesterol, lipid, trigliserid ve serbest yağ asid, glikoz, insulin, ACTH, II-hidroksikortikosteroid, asid ve alkali fosfataz düzeyleri saptandı. Sürrenalin de bulunduğu değişik organ ve dokuların C vitamini içeriğinde herhangi bir değişiklik bulunmadı. Diğer yönden plazma ACTH düzeyinin yükselmesine karşın, II-hidroksikortikosteroid düzeyi düştü. Bu, II-hidroksikortikosteroid biyosentezinin blokajı ile açıklandı. Bazıları birbirine karşıt gibi görünen diğer sonuçlar ayrıca tartışıldı.

Antiartritik drogların, özellikle salisilatların etkileri hakkında bugüne kadar bir çok çalışma yapılmıştır. Salisilatların karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri üzerine bugünkü bilgiler birbirine karşıt düşer niteliktedir (25).

Tedavi dozlarında salisilatlar bazı enzimleri inaktive ederler (13). Diğer taraftan kaslardaki yağ asidi oksidasyonunu arttırırlar ve lipid metabolizmasıyla hormon salgılanmasını etkilerler (25).

Daha yeni bir antiartritik drog olan flufenamik asidle de yapılan çalışmalar sonucunda, bu drogun da enzimatik ve hormonal sisteme etkileri olduğu anlaşılmıştır (16, 22, 24).

Adrenal korteksteki askorbik asid içeriği ACTH'nin etkisinde bulunan glukokortikoidlerin salgılanma hızına paralel değişiklikler gösterir (1, 2).

Son yıllarda askorbik asidin antiartritik drogların verilmesi sonucunda görülen gastrik ve duodenal aşınmada bazı etkileri olduğu (20) ve β -glukuronidazı inhibe ederek anti-inflamatuar eylem gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmaların ışığı altında sodyum salisilat ve flufenamik asidin bazı dokulardaki askorbik asid içeriği, ACTH, insülin, 11-hidroksikortikosteroid, kan şeker düzeyleri, asid ve alkali fosfataz lipid metabolizmasına etkisi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Tablo-I: Mide antrum ve fundusunun, sürrenalin ve epifizin 100 g. yaş dokusunda saptanan C vitamini içeriğinin mg olarak değişik deney koşullarındaki ortalamaları ve student "t" aracılığı ile istatistiksel değerlendirmeleri.

	Kontrol (7) (Ort. S.E.)	Sodyum Salisilat (7) (Ort. S.E.)	Flufenamik Asid (7) (Ort. S.E.)
Mide Antrum (mg/100g)	12.8 ± 0.53	11.2 ± 0.81	10.1 ± 1.26
Mide Fundus (mg/100g)	14.2 ± 1.35	13.7 ± 0.70	13.3 ± 1.37
Sürrenal (mg/100g)	32.2 ± 11.78	299.0 ± 25.26	290.0 ± 9.89
Epifiz (mg/100g)	32.0 ± 2.58	30.3 ± 1.66	30.0 ± 1.92 S.E. ± 1.92

Tablo-II: Tavşanların öldürülmesinden hemen sonra alınan kanlarında saptanan trigliserid, serbest yağ asitleri, kolesterol ve T. Lipid değerlerinin ortalamaları, (İstatistik değerlendirme student "t" ile yapılmıştır).

	Kontrol (7) (Ort. ± S.E.)	Sodyum Salisilat (7) (Ort. ± S.E.)	Flufenamik Asid (7) (Ort. ± S.E.)
Trigliserid (% mg)	34.93 ± 5.60	52.4 ± 9.02	71.4 ± 8.27 p < 0.01
Serbest Yağ Asitleri (µEq/L)	561.4 ± 31.21	400 ± 4.81	285.7 ± 39.35 p < 0.001
Kolesterol (% mg)	48.11 ± 11.03	38.22 ± 10.12	47.08 ± 9.75
T. Lipid (% mg)	305.71 ± 41.17	233.22 ± 29.45	299.28 ± 22.36

Tablo-III: Tavşanların öldürülmesinden sonra alınan kanlarından saptanan alkali ve asid fosfataz aktiviyetlerinin ortalamaları ve studen "t" ye göre değeriendirilmeleri.

	Kontrol (7) (Ort. S.E.)	Sodyum Salisilat (7) (Ort. S.E.)	Flufenamik Asid (7) (Ort. S.E.)
Alkali Fosfataz (mU/ml)	34.98 ± 5.43	29.46 ± 8.20	19.83 ± 4.32 p < 0.05
Asid Fosfataz (mU/ml)	17.17 ± 5.58	35.99 ± 3.58	31.10 ± 4.12 p < 0.05

Tablo-IV: Tavşanların hemen öldürülmesinden sonra alınan kanlarında bulunan ACTH, 11-hidroksikortikosteroid, insülin ve kan şekeri düzeyleri ortalamaları ve student "t" aracılığı ile istatistiksel değeriendirilmeleri.

	Kontrol (7) (Ort. ± S.E.)	Sodyum Salisilat (7) (Ort. ± S.E.)	Flufenamik Asid (7) (Ort. ± S.E.)
ACTH (pg / ml)	235.0 ± 59.18	503.0 ± 50.28 p < 0.01	1571.0 ± 215.91 p < 0.001
11-hidroksikortikosteroid (g/100 ml)	39.48 ± 3.43	28.61 ± 4.34	25.35 ± 3.03 p < 0.02
İnsülin (ng/ml)	0.182 ± 0.0318	0.038 ± 0.0135 p < 0.01	0.048 ± 0.0173 p < 0.01
Kan şekeri (% mg)	100.83 ± 2.15	100.35 ± 2.38	119.50 ± 3.07 p < 0.001

Kaynaklar

1. Bangham, D.R., Musset, M.V., and Stack-dunne, M.P.: The third international standard for corticotropin. *Bull. With.Org.* 27:395-408 (1962).
2. Bransome, E.D., Jr.: Adrenal cortex. *A.Rev. Physiol.* 30: 171-212 (1968)
3. Coore, H.G., and Randle, P.J.: Regulation of insulin secretion studied with pieces of rabbit pancreas incubated in vitro. *Biochem. J.* 93: 66-78 (1964).
4. Demure, H., West, D.W., Nugent, C.A., Nakagawa, K., and Tyler, F.H.: A sensitive radioimmunoassay for plasma ACTH levels. *J. Clin. Endoc.Met.* 26: 1297-1302 (1966)
5. Dolbeare, F.A., Martlage, K.A.: Some anti-inflammatory properties of ascorbic acid. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 139: 540-543 (1972).
6. Dole, V.P.: A relation between nonesterified fatty acids in plasma and metabolism of glucose. *J.Clin.Invest.* 35: 150-154 (1956).
7. Domenjoz, R.: The pharmacology of phenylbutazone analogues. *Ann.N. Y. Acad.Sci.* 86: 263-291 (1960).
8. Done, A.K., Ely, R.S., and Kelly, V.C.: Symposium on adrenal corticoid therapy. *Metabolism.* 7: 52-69 (1958).
9. Ferguson, J.J.Jr.: Protein synthesis and adrenocorticotropin responsiveness. *J.Biol.Chem.* 238: 2754-2759 (1963).
10. Gill, G.N.: Mechanism of ACTH action. *Metabolism* 21: 571-588 (1972)

11. Gottfried, S.P., and Resenberg, B.: Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglyceridise. *Clinical Chem.* 19: 1077-1078 (1973).
12. Grisolia, S., and Hood, W. : Biochemical regulatory mechanisms in eukaryotic cell. E.Kun and S.Grisolis. ede. John Wiley Interscience. New York, (1972).
13. Grisolia, S., Santos, I., and Mendelson, J.: Inactivation of enzymes by aspirin and salicylate. *Nature* 219: 1252 (1968).
14. Hales, C.N., and Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulinantibody precipitate. *Biochem. J.* 88: 137-146 (1963).
15. Harford, D.J., and Smith, M.J.H.: The effect of sodium salicylate on the release of acid phosphatase activity from rat liver lysosomes in vitro. *J.Pharm.Pharmac.* 22: 578-583 (1970).
16. Ignarro, L.J.: Lysosomemembrane stabilization in vivo: Effects of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the integrity of rat liver lysosomes. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 182-179-188 (1972).
17. McQueen, E.G.: Anti-inflammatory drugs mechanisms. *Drugs* 6:104-117 (1973).
18. Meyer, L.E., and Blancherd, R.C.: Fluorometric determination of plasma 11-hydroxycorticosteroids 1. rapid procedure for clinical screening. *Clin. Chem.* 1917: 710-717 (1963).
19. Moss, D.W. and Butterworth. P.J.: *Enzymology and Medicine.* Pitmen Medical. London. (1974).
20. Öz, H., Erbençi-Yaramancı, T., Şaşmaz, O., and Aykaç, G.: The effect of phenylbutazone on gastric and duodenal mucosa (unpublished observations.)
21. Smith, M.J., and Smith, P.K.: The salicylates. A critical bibliographic review. John Wiley and Sons Inc., New York, (1966).
22. Tsukui, T.N., Onaya, T., and T., and Tamada, T.: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on plasma protein thyroxine interaction. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 146: 494-498 (1974).
23. Whitehouse, M.W.: Biochemical properties of anti-inflammatory drugs III. Uncoupling of oxidative phosphory tissue (cartilage) and liver mitochondria by salicylate analogues; Relationship of structure to activity. *Biochem. Pharm.* 13: 319-336 (1964).

24. Wolna, E., and Inglot, A.D.: Non-steroidal anti-inflammatory drug. Effects on the utilisation of glucose and production of lactic in tissue culture. *Experientia* 29: 69-71 (1973).
25. Woodbury, D.M.: Analgesic-antipiretics, anti-inflammatory agents, and inhibitors of uric synthesis in "the pharmacological basis of trehapeutics". Goodman, L.S. and Gilman, A. eds Mac. Millan, New York, (1971).

Aspirinin İntrinsik Pıhtılaşmaya Etkisi

Mustafa KARACA*, Banu Çiçek BÖLÜKOĞLU**

1956 da Frick aspirin tedavisi esnasında 3 hastada hemorajik belirtiler meydana geldiğini görerek dikkatleri bu yöne ilk kez çekmiştir. Bu 3 hastanın hepsinde Rumpel-Leede testi pozitif ve kanama zamanı uzundu. Yalnız bir vakada protrombin zamanı pek az uzamıştı. Araştırmacı aspirin tedavisi esnasında meydana gelen hemorajik diyatezi kapiller frajilitenin artmasına bağlamıştır (2), 1966 da Quick sodyum salisilatın kanama zamanı üzerine etkisi olmadığı halde, aspirinin (Asetil salisilik asid) kanama zamanını uzattığını göstermiştir (7). Bu bulgu sonra bir çok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır (11).

Bundan sonra çabalar aspirinin meydana getirdiği kanama diyatezinin mekanizmasını araştırmaya yönelmiştir. Yapılan çok sayıda çalışma aspirinin trombositlerden ADP nin verilmesini inhibe ettiğini meydana çıkarmıştır (12). Bu nedenle trombositlerin kollagen ile agregasyonunda bir inhibisyon, ve adrenalin ve ADP ile agregasyonda, ADP verilisinin olmamasına bağlı ikinci dalganın yokluğu saptanmıştır (6). Trombositlere direkt etkiyle agregasyon yapan maddelerin sebep olduğu agregasyonda (ADP, trombin, serotonin) bir değişiklik olmamıştır (13). Aspirinin bu etkisini trombosit yüzeyindeki proteinleri asetilleştirerek yaptığı iddia edilmektedir (1).

Aspirinin trombositlere etkisi araştırılırken daha çok trombosit agregasyonu üzerinde durulmuş, fakat intrinsik pıhtılaşma ve TF-3 aktivitesi ile aspirinin ilişkisi yeterince incelenmemiştir. Yapılan az sayıda çalışmada birbirini tutmayan sonuçlar alınmıştır.

Bazı araştırmacılar ADP, kollagen ve TF-3 verilisinin aspirin tarafından inhibe edildiğini göstermişlerdir (13). Ulutin ve arkadaşları (8)

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği Hematoloji Bölümü Profesörü

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği Hematoloji Bölümü Asistanı

THT de invitro olarak aspirinin TF-3 aktivitesini belirli derecede inhibe ettiğini, hatta inaktive ettiğini bildirmişler ve aspirin ile muamele edilmiş trombositlerin ultrasütrüktüründe çok belirli değişiklikler olduğunu kaydetmişlerdir. Diğer taraftan aspirinin trombinu trombosit agregasyonunu inhibe etmediği ve trombositlerin ultrasütrüktüründe bir değişiklik yapmadığı da yayınlanmıştır (6). Hawkins aspirinin tromboelastogramın bir çok parametrelerine etki yaptığını (5), Gastano ve Vermeylen (3) ise tromboelastogram ve intrinsik pıhtılaşmaya aspirinin hiç etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Bu bulgular aspirinin TF-3 aktivitesi ve intrinsik pıhtılaşmaya etkisinin henüz aydınlığa kavuşmadığını kanıtlar. Bu nedenle aspirinin TF-3 aktivitesi ve intrinsik pıhtılaşmaya etkisinin araştırılması uygun görülmüştür.

MATERYAL VE METOD

Kanama diyatezi yönünden tamamen normal, ciddi organik bir hastalığı bulunmayan ve tecrübeden önceki 10 gün içinde hiç bir ilaç kullanmayan 30 vaka üzerinde bu çalışma yapılmıştır. Vakalardan aç karnına kan alındıktan sonra kg. başına 20 mg. aspirin verilmesinden önce ve 2 saat sonra test için kan alınmış ve aşağıdaki testler uygulanmıştır.

İntrinsik pıhtılaşmadaki kusuru meydana çıkaran en fizyolojik testlerden biri olarak protrombin sarfiyatı testi uygulanmış, plazma ve serumdaki protrombin konsantrasyonu Ware-Seegers'in 2 safhalı protrombin metoduyla ölçülmüştür. Bu test intrinsik pıhtılaşmaya iştirak eden faktörlerde belirli bir kusur olursa bozuk sonuç verir. Bu nedenle testi hassaslaştırmak için kan pıhtılaştıktan sonra 15, 30, 45 ve 60 dakika 37°C inkübe edilerek serumdaki protrombin konsantrasyonları tayin edilmiş ve sonuçlar serumda kalan protrombin, plazmadakine kıyaslanarak onun yüzdesi üzerinden verilmiştir (10).

THT Biggs ve Douglas'ın modifikasyonu (9) yapılmış ve trombositlerdeki TF-3 aktivitesi normal absorbe plazma ve normal serum kullanılarak ölçülmüştür.

SONUÇLAR

I. Aspirinin protrombin sarfiyatı testi üzerine etkisi:

Aspirin verilen dozlarda protrombin sarfiyatı üzerine hiç bir etki göstermemiştir (şekil 1). Aspirin kan pıhtılaşmasından 15 dakika sonra dahi protrombin sarfiyatını inhibe etmemiştir.

II. Aspirinin THT de trombosit fraksiyonuna etkisi:

Aspirin invivo ve invitro THT de trombosit fraksiyonuna inhibe edici hiç bir etki göstermemiştir (Şekil 2, 3).

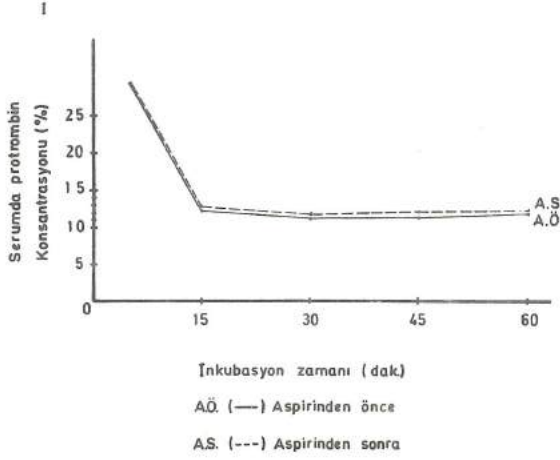
TARTIŞMA

Aspirin halen tedavi sahasında antitrombotik ajan olarak kullanılmakta olan ve etkisi belki daha uzun bir zaman sonra değerlendirilebilecek bir maddedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar aspirinin trombosit fraksiyonları üzerine etkisini araştırmak şeklinde olmuştur. İntrinsik pıhtılaşma üzerine etkisini araştıran yayınlar azdır. Bazı araştırmacılar intrinsik pıhtılaşmaya etkisini bildirirken, bazıları da intrinsik pıhtılaşmaya etkisi olmadığını bildirmiştir (3, 5, 8).

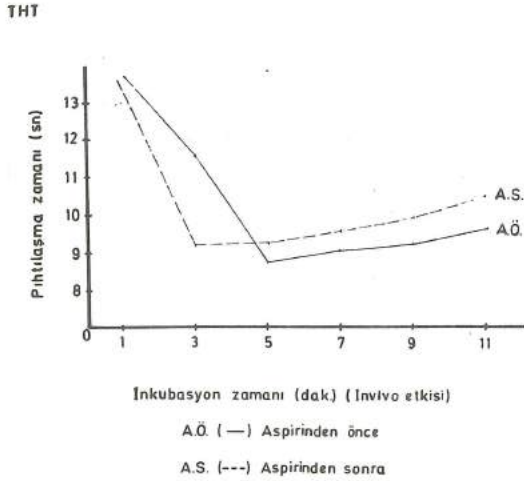
Bizim çalışmamızda aspirinin protrombin sarfiyatı testine hiç bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Mamafih protrombin sarfiyatı testi intrinsik pıhtılaşmadaki defekti gösteren hassas bir test değildir. Fakat kanın pıhtılaşmasından 15 dakika sonraki serumda dahi protrombin sarfiyatında en ufak bir inhibisyon yapmamış olması, aspirinin intrinsik pıhtılaşmada belirgin bir etkisi olmadığını kanıtlar. Nitekim son yayınlar bizim bulgularımızı desteklemektedir (3).

Protrombin sarfiyatı testi trombositlerin 3. faktör aktivitesini ölçen fizyolojik testlerden bir tanesidir. TF-3 veriş kusuru ile kendini gösteren trombopatilerde protrombin sarfiyatı testi kusurlu bulunur. Çalışmamızda protrombin sarfiyatı testinin aspirin tarafından hiç etkilenmemiş olması fizyolojik koşullarda aspirinin TF-3 verililişini önemli derecede etkilememiş olduğunu göstermektedir. Hiç olmazsa trombinin sebep olduğu TF-3 verililişini aspirin tarafından etkilenmemektedir.

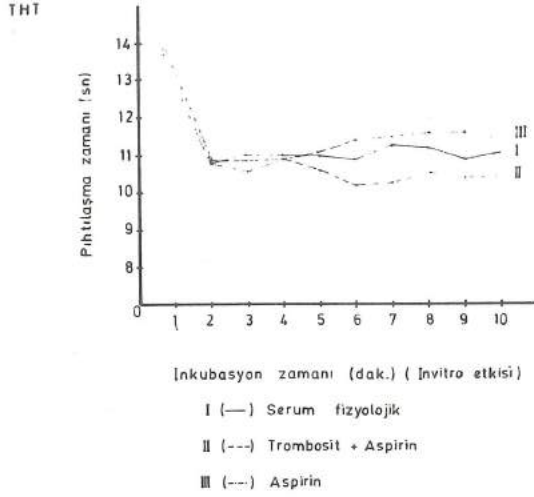
Nitekim THT de de aspirinin trombosit fraksiyonuna hiç bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Gerek invivo tecrübede, gerekse trombositlerin aspirin ile invitro inkübasyonundan sonra TF-3 aktivitesinde hiç bir bozukluk gösterilememiştir. Bu tecrübe trombinin sebep olduğu TF-3 verililişini aspirinin inhibe etmediğini göstermektedir. Nitekim trombinin sebep olduğu agregasyonu aspirinin inhibe etmediği bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (4). Bütün bu bulgular aspirinin fizyolojik koşullarda TF-3 verililişini veya aktivitesini etkilemediğini göstermektedir.



Şekil-1: Aspirinin protrombin sarfiyatı testine in vivo etkisi. Aspirin protrombin sarfiyatı üzerine inhibe edici hiç bir etki göstermemiştir.



Şekil-2: Aspirinin tromboplastin husul testine in vivo etkisi. Aspirin THT de trombosit fraksiyonunun aktivitesini inhibe etmemiştir.



Şekil-3: Aspirinin tromboplastin husul testinde trombosit fraksiyonuna in vitro etkisi. Aspirin trombosit fraksiyonu ile inkübe edildiğinde, inkübe edilir edilmez (II) ve inkübe edildikten 30 dakika sonra (III), kontrollle (I) kıyaslandığında TF-3 aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki göstermemiştir.

Kaynaklar

1. Al-Mondhiry, H., Marcus, J.A., Spakt, T.H.: On the Mechanism of platelet inhibition by Acetylsalicylic Acid. Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 133: 632, 1970.
2. Frick, P.G.: Hemorrhagic diathesis with increased capillary fragility caused by salicylate therapy. Amer. J Med. Sci. 231: 402, 1956.
3. Gaetano, G. and Vermeylen, J : Effect of Aspirin on the thromboelactogram of human blood. Thrombos. Riathes. Haemorrh. 30: 494, 1973.
4. Han, P. and Ardlie, N.G.: Platelet aggregation and Release by ADP and thrombin, Brith. J. of Haematology 26: 367, 1974.
5. Hawkings, R.I.: Thromboelastography of human blood after Aspirin. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 13: 274, 1972.
6. O'Brien, J.R.: Effects of salicylates on human platelets. Lancet. 1: 779, 1968.
7. Quick, A.J.: Salicylates and Bleeding. The Aspirin Tolerance Test. Amer. J. Med. Sci. 252: 265, 1966.
8. Ulutin, O.N., Aktuğlu, G. ve Ulutin, Ő.B.: Trombosit faktör 3 aktivitesi ve asetil salisilik asid (Aspirin). Hematoloji II 1971 sahife 169. Kağıt ve Basın İşleri A.Ő. İstanbul.
9. Ulutin, O.N., Karaca, M. ve Őestakof, D.: Tromboplastin husül testi ve klinik önemi. Türk Tıp Cem. Mec. 24: 527, 1959.

10. Ware, G.A. and Seegers, H.W.: Two stage procedure for the quantitative Determination of Prothrombin Concentration. *Amer. J. Clin. Path.* 19: 471, 1949.
11. Weiss, J.H.: Aspirin ingestion compared with bleeding disorders- Search for a useful platelet antiaggregant. *Blood.* 35: 333, 1970.
12. Weiss, J.H., Aledort, L.M., Einstein, A.: Impaired platelet/ Connective Tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet.* 2: 495, 1967.
13. Zucker, M.B. and Peterson, J.: Inhibition of Adenosine Diphosphate- Induced secondary aggregation and other platelet functions by Acetyl Salicylic Acid ingestion. *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.* 127: 547, 1968.

Normal Şahıslarda Laktaz Eksikliği İnsidansının İncelenmesi

Nurten EROL*, Rauf SEZER*

GİRİŞ

Son senelerde çeşitli gastrointestinal hastalıklarda, laktaz eksikliği husule geldiği, klinik tablonun ağırlaşmasında veya bazı özel semptomların husulünde rol oynadığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (5. 6. 40)

Muhtelif malabsorpsiyon sendromlarında, ince barsak mukoza enzim eksikliklerinin rol oynadığı katıyetle bilinmektedir (22, 23, 29, 37). Gene laktaz eksikliğinin ince barsak mukozasını gluten ve diğer çeşitli etkenlere karşı hassaslaştırdığı ileri sürülmüştür (26, 27). Hatta muhtelif sendromların etyopatogenezinden sorumlu faktörler olarak laktaz eksikliği üzerinde duranlar olmuştur.

Bilindiği gibi, normal gıdamızın mühim bir kısmını teşkil eden karbon hidratların sindiriminin son safhaları intralüminal olmayıp bizzat barsak mukozası içinde olmakta ve mikrovilluslarda lokilazie olan disakkaridaz enzimlerle tamamlanmaktadır (3.10.15.16.35). İntestinal mukozanın süt şekerini parçalama yeteneği klinik olarak laktaz tolerans testi ile indirekt olarak incelenebilirse de per oral ince barsak aspirasyon biyopsisinin başarı ile klinikte kullanımı mukoza içi enzim aktivitelerinin direkt olarak ölçülmesine imkân sağlamıştır.

Bu çalışmamızda, hiç gastrointestinal şikayeti olmayan normal şahıslarda, laktaz enzim aktivitesi değerlerini araştırmak ve laktaz eksikliği sıklığının oranını tesbit etmek, klinik olarak yaş, cins, L. T. T. ile laktaz enzim aktiviteleri arasındaki ilişkileri araştırmak istedik.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 25 normal kontrol vakasında:

* İ.Ü. Tıp Fakültesi Çapa İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

a) Henning biyopsi kapsülü kullanılarak, per oral ince barsak biyopsisi yapıldı. Lokalizasyon skopi kontrolü altında sağlanarak Treitz ligamanının hemen altından mukoza nünuneleri alındı.

b) İnce barsak mukoza biyopsileri el ile çalışan, buz içine oturtulmuş cam homojenizatör ile pH 7.5 ve 10^{-2} molar konsantrasyonda 1 ml ETDA ile bir kaç dakikada homojenize edildi.

c) Mukoza enzim aktivitesi, homojenatda spektrofotometrik mikrometot ile ölçüldü (8.14).

d) Homojenatın protein miktarı Lowry ve arkadaşlarının metoduna göre ölçüldü.

e) Enzim aktivite üniteleri, homojenatın mlsinde mevcut proteinin mg'ı başına 1 saatte hidrolize olan laktozun mikromolü olarak ifade edildi. (pH 7.4 ve oda ısısında).

BULGULAR VE GÖZLEMLER

Vakaların yaş, cins, hastalık süresi ve laktaz enzim aktivitesi arasındaki ilişkiler (tablo 1) de özetlenmiştir. Ortalama enzim aktiviteleri de (tablo 2) de gösterilmiştir. Laktaz enzim aktiviteleri ve absorpsiyon testleri ilişkileri (Tablo 3) de görülmektedir.

TARTIŞMA

Normal şahıslarda jejunum biyopsisi ile elde olunan materyalde laktaz enzim aktivitesi ortalama: 4.04 1.34 SS Ünite, hudutlar: 2.17-6.51 Ü. bulundu. Normal değerler, muhtelif laboratuvarların kullandıkları analiz metotlarına ve biyopsi yerinin lokalizasyonuna göre farklılıklar gösterebilir. Plotkin ve İsselbacher normal laktaz aktivitesini ortalama 50 Ünite, hudutları ise 22-139 Ü.buldular (40). Dunphy ve arkadaşları, normal laktaz aktivitesini 54 Ü. hudutları 9-98 Ü.buldular (18). Sheehy ve Andersen ortalama laktaz aktivitesini 49 Ü., hudutları 4-149 Ü. buldular (41). Haemmerli ve ark.196 Ü., hudutları 39-258 Ü. olarak saptadılar (25) Bizim neticelerimiz P.Özand ve G.Viliv ile Dahlqvist'in neticelerine uymaktadır (8, 14). Her ikisi de bizim gibi mikrometod kullanmışlardır. Dahlqvist'in normal laktaz aktivite değerleri 0.2-19 Ü. arasında değişmektedir (14)

Normaller arasında izole laktaz eksikliğini 6 vakada (24 %) tesbit ettik. Muhtelif araştırmacılar izole laktaz eksikliğini farklı oranlarda bulmuşlardır. Cuatrecasa ve ark. normal insanlar arasında 15-50 %, (11) Dahlqvist ve ark.ı 20 % oranında laktaz eksikliği tesbit ettiler (17). Lubos ve Klotz'a göre bu oran 20 %. (32) Weser ve Ark.ına göre ise 16-55 % idi. (43,44),

İzole laktaz eksikliği kahillerde iyi bilinmekte (11,18,27,31,32) ise de

sebebi aydınlatılamamıştır. Mukoza hasarının laktaz aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (34,40). Laktaz eksikliği doğuştan da olabilir (37). Laktaz eksikliğinin ailevi olabileceği de bildirilmiştir (9,37). Yapı itibarile tamamen normal olan mukozalarda da laktaz eksik olabilir (15, 37) En cazip teori nonspesifik ince barsak hasarının laktaz eksikliği yaptığıdır. Laktaz hasara en hassas ve en son düzelen enzimdir (24, 25) Genellikle incebarsak mukozasında morfolojik bozukluklarla beraberdir. (22,23,28,31, 35).

Normal laktaz değerlerimiz yaş ile değişmemektedir. Bu müşahede çocuklarda ve kahillerde laktaz aktivitesinin aynı olduğunu bildiren Dahlqvist ve ark.ının bulgularına uyar (17). Fakat muhtelif hayvanlarda yaşla ilgili laktaz aktivite değişiklikleri bildirilmiştir, domuz ve sığınlarda olduğu gibi (33). Meme emen sığınlarda laktaz aktivitesi, kahil sığınlardakinden daha fazladır (34). İnsan yavrusunda da (süt çocuğunda) kahillere nazaran laktaz aktivitesinin küçük farklar gösterdiği bildirilmiştir (31). Gebeliğin 3. ayından itibaren fetüste laktaz mevcuttur. Doğumda en yüksek değere ulaşır. Ve hayat boyunca bu yüksekliğini muhafaza eder (9,15). Bizim bulgularımız da bu araştırmacıların bulgularına uyar. Litmann ve arkadaşları yaşlılardaki enzim eksikliğinin, yaşlıların maruz kaldığı streslerle ilgili olabileceğini ileri sürer (31). Gene çalışmalarımızda laktaz aktivitesinin cinse bağlı değişiklikler göstermediğini saptadık. Nitekim literatürde de cinse bağlı değişiklik görülmemiş ise de ırk ve memleketlere göre laktaz aktivitesinin değişebileceği bildirilmiştir (9, 11, 29, 33). Laktaz eksikliği her zaman klinik belirti vermeyebilir. Bu durum mukozadaki enzim aktivitesi ile disakkarit yüklenmesi arasındaki münasebeti aksettirir ve ancak arandığı zaman teşhis olunabilir (24, 25).

Laktoz tolerans testi ile tesbit olunan yatık eğri, her zaman enzim aktiviteri ile çok sıkı bir beraberlik göstermeyebilir. Literatürde laktaz aktiviteri ile absorpsiyon testlerinin paralel değiştiğini gösteren çalışmalar yanında (21, 43, 44) Bu müşahedenin her zaman doğru olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (39). Meselâ normal laktaz aktivitesine rağmen yatık tolerans testi mümkündür (38). Midenin geç boşalması veya motilitenin artması halinde görüldüğü gibi. Veya aksine aktivitenin düşük olmasına rağmen laktoz tolerans eğrisi normal olabilir (39, 42). Newcomer ve arkadaşları normal aktiviteli olan şahısların 28 % in de yatık L. T. T. eğrisi tesbit etmişlerdir (38), d-xylose testi jejunum mukoza hasarını gösteren sadık bir testtir (20, 22), İnce barsak mukozasından intakt olarak absorbe olur. İtrahı bakımından da böbreği sağlam olması gereklidir. d-xylose itrahında yaşla ilgili değişiklikler bildirilmiştir. Çalışmalarımızda yaşla ilgili farklar bulunamadı. GTT'ni etkileyen faktörler, incebarsağın emilim fonksiyonu yanında, mukoza enzim aktiviteri, midenin boşalma sürati ve ince barsak motilitesinin durumudur.

Ö Z E T

Hiçbir gastroentestinal şikayeti olmayan 25 gönüllü şahısta per oral alınan jejunum biyopsi nünunelerinden hazırlanan homogenatta

spektrofotometrik mikrometotla laktaz enzim aktiviteleri tayin edildi.

Ortalama laktaz aktivitesi: 4.04 ± 1.34 SS Ünite, hudutlar: 2.17-6.51 Ü. arasında bulundu. Enzim aktiviteleri yaş ve cinse bağlı değişiklik göstermedi. 6 vakada (24 %) laktaz eksikliği bulundu. Klinik olarak enzim aktiviteleri ile laktaz tolerans testi neticeleri arasındaki ilişkiler karşılıklı olarak değerlendirildi.

Tablo-1

No:	Vak'a	Cins	Yaş	Laktaz aktivitesi
1.	S. Ö.	Kadın	30	2.3 Ü
2.	N. F.	Kadın	45	3.6
3.	M. A.	Erkek	38	6.4
4.	H. K.	Kadın	33	5.1
5.	F. T.	Kadın	30	2.4
6.	M. S.	Erkek	48	4.9
7.	L. Ç.	Kadın	35	3.06
8.	H. C.	Erkek	22	3.8
9.	H. T.	Erkek	33	5.03
10.	İ. Y.	Erkek	39	2.3
11.	L. C.	Kadın	25	4.8
12.	M. Ö.	Erkek	68	3.4
13.	M. Y.	Kadın	36	3.9
14.	M. A.	Kadın	47	3.88
15.	N. O.	Kadın	53	4.8
16.	M. Ç.	Erkek	45	2.18
17.	A. T.	Erkek	58	5.56
18.	H. T.	Erkek	61	4.47
19.	H. A. Y.	Erkek	38	6.51
20.	G. M.	Kadın	10	6.05
21.	F. T.	Kadın	51	1.27
22.	R. S.	Erkek	52	2.72
23.	F. Ö.	Kadın	15	2.59
24.	E. G.	Kadın	53	2.17
25.	S. A.	Erkek	82	4.73

Tablo-2:

Normallerde ortalama laktaz enzim aktiviteleri:

4.04 ± 1.34	Ü. (S. S.)
± 0.27	(S. H.)
2.17 - 6.51	Hudutları

Ünite = mikromol substrat/mg protein/saat. pH7.4. oda ısısı.

Tablo-3: laktaz enzim aktiviteleri ve absorpsiyon testleri ilişkileri.

No.	Adı S. Adı	Cinsi	Yaş	Laktaz Ak.	L. T. T.	dxylose	G. T. T
1	Ş. Ö.Ö.	Kadın	30	2.3 Ü.	Yatık	6.5 gr	Normal
2	İ. Ç.	Kadın	35	3.06 Ü.	Yatık	7.2	Normal
3	M. Ö.	Erkek	68	3.4 Ü.	Yatık	5.6	Yatık
4	M. A.	Erkek	38	6.4 Ü.	Normal	5.0	Normal
5	L. C.	Kadın	25	4.8 Ü.	Yatık	7.5	Normal
6	H. K.	Kadın	53	5.11 Ü.	Normal	6.2	Normal
7	H. Ç.	Erkek	22	3.8 Ü.	Normal	6.5	Normal
8	H. A. Y.	Erkek	38	6.51 Ü.	Normal	-	Normal
9	S. A.	Erkek	82	4.73 Ü.	Yatık	4.9	Normal
10	A. T.	Erkek	58	5.56 Ü.	Normal	-	Normal
11	E. G.	Kadın	53	2.17	Yatık	-	Normal

Kaynaklar

1. Booth, C.C.-Enteropoiesis: Structural and functional relationship of the enterocyt. Postgrad. Med. J., 44: 12, 1968.
2. Booth, C.C.-Mechanism of absorption. Postgrad. Gastroent 3, 1966.
3. Borgström, B., Dahlqvist, A., Lundh, G. and Sjövall, J.-Studies of intestinal digestion and absorption in the human. J.Clin. Invest. 36: 1521, 1957.
4. Brown, A.L.,-Microvilli of the human jejunal epithelial cell, J.Cell. Biol. 12: 623, 1962.
5. Cady, A.B., Rhodes, J.B., Littman, A. and Crane, R.K.-Significance of lactase deficit in ulcerative colitis. J.Lab. and Clin. Med. 70: 279, 1967.
6. Chalfin, D., and Holt, P.R.-Lactase deficiency in ulcerative colitis. regional enteritis and viral hepatitis. Amer. J.Digest. Dis. 12: 81, 1967.
7. Cheli, R., Doderö, M. and Celle, G.-Recherches histochimiques sur la muqueuse jejunale prelevee par biopsie chez le sujet normaux et dans la sprue nontropicale. Acta Gastroent. Belg. 27: 531, 1964.
8. Ciliv, G., Özand, P.-Measurement of invertase, maltase and beta galactosidase activities on small samples of intestinal mucosa. Turkish J. Pediatrics. 7: 204, 1965.
9. Cook, G.C.-Lactase activity in newborn and infant Baganda. Brit. Med. J.I: 527, 1967.
10. Crane, R.K.-Na dependant transport in the intestine and other animal tissues. Fed. Proc. 24: 1000, 1965.

11. Cuatrecasas, P., Lockwood, D.H. and Caldwell, I.R.-Lactase deficiency in adult: Common occurrence. *Lancet*. I: 14, 1965.
12. Dahlqvist, A.- Substrate inhibition of intestinal glycosidases *Acta Chem. Scand.* 14: 1797, 1960.
13. Dahlqvist, A.-Intestinal disaccharidases and disaccharide intolerance. *Gastroenterology*. 43: 694, 1962.
14. Dahlqvist, A.-Assay of intestinal disaccharidases. A micromethod. *Analyt. Biochem.* 22: 99, 1968.
15. Dahlqvist, A.- Auricchio, S., Semenza, G. and Prader, A.- Human intestinal disaccharidases. The hydrolysis of sucrose, isomaltose, palatinose (isomaltose) and a 1,6 alpha oligosaccharide (isomalto oligosaccharide) preparation. *J. Clin. Invest.* 42: 556, 1963.
16. Dahlqvist, A. and Borgström, B.-Digestion and absorption of disaccharides in man. *Biochem. J.* 81: 411, 1961.
17. Dahlqvist, A., Hammond, J.B., Crane, R.K., Dunphy, J.V. and Littman, A.- Human intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults Preliminary report. *Gastroenterology*. 45: 488, 1963.
18. Dunphy, J.V., Hammond, J.B., Littman, A., Dahlqvist, A.T, Crane, R.K., Forstner, G.-Intestinal Lactase deficit in adults. *Gastroenter.* 49: 12, 1965.
19. Duthie, H.L.-Methods for studies of intestinal absorption in man. *Brit. Med. Bull.* 23: 213, 1967.
20. Finkelstein, J.D.- Malabsorption. *Med. Clin. North Amer.* 52: 1339, 1968.
21. Gardner, F.H. and Santiago, E.P.-Oral absorption tolerance tests in tropical sprue. *AMA arc. Int. Med.* 58: 467, 1956.
22. Gray, G.M.-Malabsorption of carbohydrate, *Fed. Proc.* 26: 1415, 1967.
23. Gray, G.M. and Santiago, N.A.-Disaccharide absorption in normal and diseased human intestine. *Gastroenterology*. 51: 489, 1966.
24. Haemmerly, U.P., Kistler, H.-Disaccharide malabsorption. *Disease a Mouth D. M.* I:, 1966.
25. Haemmerli, U.P. et al.-Acquired milk intolerance in adult. Caused by lactose malabsorption due to selective deficiency of intestinal lactase activity. *Am. J. Med.* 38: 7, 1965.

26. Holzel, A., Schwarz, V. and Sutcliffe, K.W. - Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. *Lancet*. I: 1126, 1959.
27. Holzel, A., Mereu, T. and Thomson, M.L. - Several lactose intolerance in infancy *Lancet*. I: 1346, 1962.
28. Holzel, A. - Disaccharide malabsorption and disaccharide intolerance in childhood, *Post. Grad. Gastroenter. Bailliere, Tindall and Cassel*. 68, 1966.
29. Jeejebhoy, K.N. - Desai, H.G. and Verghese, - Milk intolerance in tropical malabsorption syndrome. Role of lactose malabsorption. *Lancet*. 2: 666, 1964.
30. Kern, F., Jr and Struthers, J.E. - Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. *JAMA*, 195: 927, 1966.
31. Littman, A. - Isolated lactase deficit in the adult: A present view. *JAMA*. 195: 954, 1966.
32. Lubos, M. and Clotz, A.P. - Clinical problems of intestinal mucosal disaccharidases. *Amer. J. Gastroenter.* 44: 357, 1965.
33. Mc Michael, M.B., Webb, J. and Dawson, A.M. - Lactase deficiency in adults: A cause of functional diarrhea. *Lancet*. I: 717, 1965.
34. Mc Michael, H.B., Webb, J. and Dawson, A.M. - Jejunal disaccharidases and some observations on the cause of lactase deficiency. *Brit. Med. J.* 2: 1037, 1966.
35. Matthews, D.M. - Role of the microvillus in absorption of disaccharides. *Lancet*. II: 401, 1968.
36. Miller, D. and Crane, R.K. - The digestive function of the epithelium of the small intestine. I. Localization of disaccharide hydrolysis in the isolated brush border portion of intestinal epithelial cells *Biochim. et Biophys. Acta*. 52: 293, 1961.
37. Milne, M.D. - Hereditary abnormalities of intestinal absorption. *Brit. Med. Bull.* 23: 279, 1967.
38. Newcomer, A.D. and Mc Gill, D.B. - Lactose tolerance tests in adults with normal lactase activity. *Gastroenterology*. 50: 340, 1966.
39. Peternel, W.W. - Lactose tolerance in relation to intestinal lactase activity, *Gastroenterology*, 48: 299, 1965.
40. Plotkin, G.R. and Isselbacher, K.J. - Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (nontropical spru) and other malabsorptive states. *New Engl. J. Med.* 271: 1033, 1964.

41. Sheehy, T.W. and Anderson, P.-Disaccharidase activity in normal and diseased small bowel. *Lancet*. 2: I, 1965.
42. Welsh, J.D.- On the lactose tolerance test. *Gastroenterology*. 51: 445, 1966.
43. Weser, E. and Shleisenger, M.H.- Lactosuria and lactase deficiency in adult celiac disease. *Gastroenterology*. 48: 571, 1965.
44. Weser, E. et al.-Lactase deficiency. *New Engl. J. Med.* 273: 1108, 1965.

Köpeklerde İnsülin Hipoglisemisinde Adrenal Medullada Süratli Katekolamin Sentezi

M.Ş. ZİLELİ*, O. GEDİK*

GİRİŞ

İnsülin hipoglisemisinde sürrenal glandda artmış norepinefrin (NE) ve bilhassa epinefrin (E) sekresyonu Euler ve Luft (1952) Holzbaner ve Vogt (1954) Miller (1956), Goldfien ve arkadaşları tarafından (1958) gösterildi. Daha sonra sıçan ve tavşanlarda Burn ve arkadaşları (1950), Hökfelt ve Mc Lean (1951), Outschoorn (1952), Udenfriend ve arkadaşları (1953) ve West (1951) insülin enjeksiyonlarından sonra sürrenal gland katekolamin (CA) miktarlarında azalma tesbit etmişlerdir. Bilgimize göre şimdiye kadar köpeklerde insülin enjeksiyonlarından sonra sürrenal gland CA miktarlarını belirten bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın gayesi sürrenal venöz kan plazmasındaki CA miktarı ile hipoglisemi öncesi ve sonrası sürrenal gland CA miktarlarını tesbit etmek idi.

MATERYAL VE METOD

Ağırlıkları 15-30 kg. olan 7 mongrel tipi köpek bu çalışma için kullanıldı. Köpekler kg/30 mg i.v. sodium pentobarbital ile anestezi edildiler. Sağ lumboadrenal ven Satake (1954) nin tarif ettiği teknik üzere kanüle edildi. Periferik kan numuneleri femoral ven yolu ile alındı. Tecrübeye sol sürrenal glandın çıkarılması ile başlandı. Bu kontrol gland olarak kabul edildi. Çıkarılan gland derhal donduruldu. Kontrol sürrenal ven kanı ve periferik kanı alındıktan sonra 2 U/kg. kristalize insülin i.v. olarak süratli ve tek enjeksiyon şeklinde yapıldı. Daha sonra sürrenal venöz kanı 60, 120, 180. dakikalarda CA miktarlarını ölçmek için ve periferik venöz kan ise glukoz tayini için 30, 60, 90, 120, 150, 180. dakikalarda alındı. Her alınan kan miktarından sonra eşit miktarda kan, donör köpekten verildi. Deney sonunda sağ sürrenal gland çıkartılıp donduruldu. Her iki sürrenal gland yağ ve kapsülden ayrıldıktan sonra filtre kağıdı ile kurutuldu. Daha sonra doku 0,5 mm kalınlıkta ince

* Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi, Dahiliye Bölümü, ANKARA

parçalar halinde kesilip 10 dakika 5 ml 0,1 N HCL ile homojenize edildi. Homojenat santrifüj edildi (20 dakika müddetle) ve supernatant ayrıldı. Geride kalan artık tekrar iki kere 5 ml. 0,1 N HCl ile re-homogenize edildi. Bu ikinci ve üçüncü homojenatlar, santrifüje edilerek supernatantları birleştirildi, 20°C de muhafaza edildi. Sürrenal gland ve kan CA seviyeleri Aronow ve Howard (1956) metoduna göre, Kan glukozu Somogy Nelson (1945) metoduna göre tayin edildi. İstatistiki neticeler Student'in "t" testine göre yapıldı (Snedecor 1956).

NETİCELER

İnsulin injeksiyonu sürrenal ve n plazma E miktarında aşikar bir artmaya sebep olurken ($P < 0,01$), NE konsantrasyonundaki artma daha az anlamlıdır ($p < 0,05$). Sağ ve sol sürrenal gland NE miktarları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değilken ($p > 0,05$) E için anlamlı bulundu ($p < 0,05$) Tablo I.

MÜNAKAŞA

İnsulin hipoglisemisine cevap olarak sürrenal medulla sekresyonunun bariz artmış olması diğer araştırmacıların bulgularına uygun düşmektedir (Euler, Luft 1952, Bolzbauer, Vogt 1954, Millar 1956, Goldfien ve arkadaşları 1958). Pek çok araştırmacılar (Burn 1950, Hökfelt ve McLean 1951, Outschoorh 1952, Udenfriend ve arkadaşları 1953, West 1951) insulinin sürrenal medullasına olan etkilerini araştırdılar, tavşan ve sıçanların sürrenal glandında fazla veya orta derecede E azalması buldular ve bu glandın normal hormon seviyesine tekrar ulaşması için 6 saatle 24 saat arasında bir zamana ihtiyaç olduğunu da tesbit ettiler. Bu vak'alarda sentez hissedilir derecede yavaş idi. Bygdeman ve arkadaşlarına göre (1960) bu azalmanın sebebi, E nin sentezinin azalmasından ziyade onun sekresyonunun artmasına bağlanmıştır ve bu çalışma glandın normal hormon muhtevasını kazanması için 24 saat geçmesi gerektiğini de göstermiştir. Insulinden sonra sürrenal medullasındaki Enin telafi edilmesi yavaşlamıştır. Bu ise splanknik sinir stimulasyonlarından sonra (Elliot 1912), Holland ve Schumann 1956, Bygdeman ve Euler 1958, Zileli ve Gedik 1974 a) ve fazla miktarda kan kaybı esnasındaki (Zileli ve arkadaşları 1974b) süratli Esentezinden bariz derecede farklıdır.

Bu çalışma hipoglisemi esnasında köpeklerde sürrenal gland CA muhtevasını tesbit için yapılmıştır. Evvela sol gland çıkarılarak NE ve E muhtevası tayin edildi. Daha önce Elliot (1912) ve bizim (Zileli ve Gedik 1974a) yaptığımız çalışmalarda sağ ve sol adrenal glandda CA miktarları eşit bulunmuştur. Hipoglisemi esnasında, sürrenalden fazla miktarda CA sekresyonuna rağmen, sağ sürrenalın soldan daha fazla CA ihtiva ettiğini bu çalışmada gösterdik. Bu gayet süratli bir CA sentezinin işaretidir. Bu bulgumuz diğer araştırmacıların bulgularına karşıt düşmektedir, diğer araştırmacılar sürrenaldeki CA muhtevasında azalma ve yavaş bir sentez varlığını bulmuşlardır. Bu fark muhtemelen kullanılan hayvan cinsleri arasındaki farktan doğmaktadır.

Tablo-1: Sürrrenal venöz kan plazmasının CA konsantrasyonu, sürrrenal gland CA miktarları ve insülin hipoglisemisi esnasında en düşük kan şekeri düzeyini (n = 7)

	Adrenal venöz kan plazma CA miktarları $\mu\text{g}/\text{L}$ (ortalama \pm SE)	Sürrrenal gland CA miktarları $\mu\text{g}/\text{gland}$ (ortalama \pm SE)	Insülin injeksiyonundan sonra kan şekeri (% $\text{mg} \pm$ SE)				
	Insülin injeksiyonundan önce bazal değerler	Insülin injeksiyonundan sonra en yüksek değer	En düşük değer				
	Önem Kontrolü	Sol Sağ	Önem Kontrolü				
	Önem Kontrolü	Önem Kontrolü	Önem Kontrolü				
NE	39.8 \pm 6.0	218.9 \pm 61.4	181.3 \pm 24.6	214.0 \pm 30.1	p < 0.05	p > 0.05	34.1 \pm 2.3
E	160.7 \pm 14.6	1486.3 \pm 290.1	691.1 \pm 87.2	819.0 \pm 90.5	p < 0.01	p < 0.05	-

Kaynaklar

Aronow L ve Howard F A

(1955) Improved fluorometric technique to measure changes in adrenal epinephrine-norepinephrine output caused by veratrum alkaloids. Federation proceedings 14, 315.

Burn J H, Hutcheon D E ve Parker R H O

(1950) Adrenaline and noradrenaline in the suprarenal medulla after insulin. British Journal of Pharmacology 5, 417

Bygdeman S ve Euler U S V

(1958) Resynthesis of catechol hormones in the cat's adrenal medulla. Acta Physiologica Scandinavica 44, 375.

Bygdeman S, Euler U. S V ve Hökfelt B

(1960) Resynthesis of adrenaline in the rabbit's adrenal medulla during insulin-induced hypoglycemia. Acta Physiologica Scandinavica 49, 21

Elliot R T

(1912) The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. Journal of Physiology 44, 374

Euler U S V ve Luft R

(1952) Effect of insulin on urinary excretion of adrenaline and noradrenaline. Metabolism 1, 528

Goldfién A, Zileli M Ş, Despointes R H ve Bethune J E

(1958) The effect of hypoglycemia on the adrenal secretion of epinephrine and norepinephrine in the dog. Endocrinology 62, 749

Hökfelt B ve Mc Lean J

(1951) The adrenaline and noradrenaline content of the suprarenal glands of the rabbit under normal conditions and after various forms of stimulation. Acta Physiologica Scandinavica (Suppl) 25, 92

- Holland W C ve Schumann H J
(1956) Formation of catecholamines during splanchnic stimulation of the adrenal gland of the cat. *British Journal of Pharmacology* 11, 449
- Holzbauer M ve Vogt M
(1954) The concentration of adrenaline in the peripheral blood during insulin hypoglycemia. *British Journal of Pharmacology* 9, 249
- Miller R A
(1956) The fluorometric estimation of epinephrine in peripheral venous plasma during insulin hypoglycemia. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 118, 435
- Outschoorn A S
(1952) The hormones of the adrenal medulla and their release. *British Journal of Pharmacology* 7, 605
- Satake Y
(1954) Secretion of adrenaline and sympathins. *Tohoku Journal of Experimental Medicine (Suppl 2)* 60,1
- Snedecor G W
(1956) *Statistical Methods*. 5th edn Iowa State University Press, Iowa.
- Somogyi M
(1945) Determination of blood sugar. *Journal Biological Chemistry* 160, 69
- Udenfriend S, Cooper J R, Clark C T ve Baer J E
(1953) Rate of turnover of epinephrine in the adrenal medulla. *Science* 117, 663
- West G B
(1951) Insulin and the suprarenal gland of the rabbit. *British Journal of Pharmacology* 6, 289.
- Zileli, M Ş ve Gedik O
(1974a) Rapid resynthesis of catecholamines in the dog's adrenal medulla during hemorrhage. *J. Internat. Med. Res.* 3, 297.
- Zileli M S ve Gedik O
(1974b) Adrenal medullary response to removal of various amounts of blood. *Endocrinology*, 95, 1477.

Hormonlarla Kalsiyum İonları Arasındaki Karşılıklı İlişkiler

M.Ş. ZİLELİ*

GİRİŞ

Kalsiyum (Ca) iyonu hayvanlarda ekstrasellüler sıvının en iyi regüle edilen elektrolitlerinden birisidir. Normal şahıslarda plazma Ca undaki günlük oynama % 3 mg. dan azdır. Kalsiyum iyonu bir çok hayati proseslerde yer aldığından iyonize Ca'un oldukça sabit tutulması fizyolojik ve biyokimyasal proseslerin normal seyretmesi için gereklidir. Kalsiyum iyonunun müsküler kontraksiyon, nöromüsküler eksitabilite, membran permeabilitesi, kanın pıhtılaşması, hormonların salgılanması (release) ve bir çok enzim sistemlerinin aktivitelerinin ayarlanması gibi bir çok fizyolojik fonksiyonları vardır.

Kalsiyum iyonu kontraksiyon ve sekresyonda intrasellüler Coupling faktör gibi tesir etmektedir. Kalsiyum iyonu bütün kaslardaki eksitasyon ile kontraksiyon arasında bir Coupling faktör olarak rol alır, yani eksitasyonun kontraksiyon ile neticelenmesini temin eder, (146). Sinirden kasa transmisyon Ca iyonlarının bulunmasıyla mümkün olmaktadır. Kalsiyum iyonu glandüler dokularda da stimulus ve sekresyon arasında bir coupling faktör gibi rol alır, yani hücrelerin stimülasyonu ile bu hücrelerin sekresyonu arasında irtibat sağlar. Hipotalamustan başlayarak hormonlarla Ca iyonu arasındaki ilişkiyi mevcut literatüre dayanarak gözden geçirmek istiyorum.

Nörohipofiz stimüle edildiği zaman vazopressin ve oksitosin sekresyonundan evvel sinir hücresi membranından Ca iyonunun hücre içinde doğru transportu olmakta ve bu transport sekresyonu artırmaktadır. Kalsiyumsuz ortamda ise nörohipofizin stimülasyonu ile bu hormonların salgılanması olmamaktadır (53, 54). Aynı şekilde ortamda Ca iyonunun hücre membranından transportuna engel olan inhibitörlerin (bir verapamil derivesi olan D600 ve lanthanum gibi) bulunması hallerinde de salgılanma olmamaktadır (56, 143, 144). Diğer taraftan biyolojik membranlardan kalsiyumun transportunu kolaylaştıran ve bir antibiyotik olan ionophore'un (A-23187) izole nörohipofize ilâvesi Ca iyonu mevcudiyetinde vazopressin

* Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi, Dahiliye Bölümü, ANKARA

salgılanmasında çok fazla artış yapmaktadır (142). vazopresinin böbreklere olan tesirini de Ca iyonu etkilemektedir. Hiperkalsemik sıçanlara böbreklere olan tesirinde Ca iyonu etkilemektedir. Hiperkalsemik sıçanlara vazopressin enjeksiyonundan sonra idrar dansitesi, ozmolaritesi ve itrah edilen siklik adenzin monofosfat (cAMP) artışı kontrol intakt sıçanlardaki artıştan daha az olmaktadır. Keza vazopressin ile renal medulladaki cAMP konsantrasyonundaki artış hiperkalsemik sıçanlarda normokalsemik sıçanlardakinden daha az olmaktadır. Hiperkalsemi hallerinde vazopressin tarafından adenyl siklaz'ın aktive edilmesi kontrol grubdakinden daha az olmakta, ve bunun neticesi olarak ta hiperkalsemiklerde vazopressin tesirinde normallere göre yetersizlik görülmektedir (8). Vazopressinin Ca homeostazisinde rolü gösterilememiştir, sıçanlara vazopressin veya arka hipofiz lobu ekstresinin infüzyonu ile plazma Ca seviyesinde bir değişme olmamıştır (172, 175).

Hipotalamus ekstresinin sıçanlara infüzyonu hipokalsemi yapmaktadır (174). Ayrıca hipotalamustan bir çok releasing factor ler salgılanmakta ve bunlar aracılığı ile ön hipofiz hormonlarının salgılanması temin edilmektedir. Bütün bu releasing factorler aracılığı ile hipofizer hormonların salgılanması için Ca iyonlarının ortamda bulunması şarttır, Ca yokluğunda hipofizer hormonların salgılanması çok azalmaktadır (31, 93, 121, 145, 162, 164, 176).

Adrenokortikotrofik hormonun (ACTH) salgılanması için Ca iyonuna ihtiyaç olduğu gibi bu hormonun steroidojenik tesiri için de Ca iyonunun lüzumlu olduğu bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (14, 100, 128). Surrenal korteksteki adenyl cyclase'ın ACTH tarafından aktivasyonu için Ca gerekli olduğu gibi (100), teşekkül eden Cyclic AMP nin steroidejenik tesiri içinde Ca'a ihtiyaç vardır (15). Hiperkalsemi hallerinde kortikosteroid sekresyonu fazlaca artmaktadır (44). Adrenokortikotrofik hormonun ve cAMP nin steroidojenik tesirlerinin mekanizması tam bilinmemekle beraber bu hususta rol alan mekanizmalar hipotez olarak ileri sürülmektedir. Adrenokortikotrofik hormonun ve cAMP nin steroidojenik tesirleri surrenallerdeki protein sentezi ile ilgili görülmektedir. Surrenalde protein sentezini inhibe eden maddeler ACTH nin steroidojenik tesirini ortadan kaldırırlar (57, 61, 66). Surrenallerde protein sentezi Ca iyonu mevcudiyetine bağlıdır. Surrenal dokusunda lösinin proteine inkorpore olmasını Ca iyonu stimule etmektedir, kalsiyumsuz ortamda aminoasidlerin proteine inkorporasyonu çok azalmaktadır. Kalsiyum iyonunun ortamda bulunması protein sentezini artırmakta fakat eğer ortamda ACTH veya cAMP yoksa protein sentez edilmiş olmasına rağmen steroidojenik tesir görülmemektedir. Başka bir deyimle surrenallerde protein sentezinin Ca ile stimülasyonu tek başına steroidojenezi artırmayacak fakat steroidojenik proteinin mevcudiyetinde ACTH ve cAMP tesirile steroidojenezis artmış olacaktır (58, 59, 66). Glukokortikoidlerin sentez ve boşalımında Ca rol oynarken glukokortikoidlerde Ca homeostazisinde rol almaktadırlar. Paratiroidektomi yapılmış sıçanlarda aynı zamanda surrenaller çıkarılırsa plazma Ca seviyesinde düşme görülmemektedir. Ancak paratiroidektomi ve surrenalektomi yapılmış hayvanlara glukokortikoid verilirse plazma Ca'u

düşmektedir (23, 81, 154, 167). Hipoparatiroidili hastalarda sürrenal yetmezliği yerleşirse hipokalsemi düzeltilmektedir (75). Bu hastalara steroid verilirse hipokalsemi tekrar ortaya çıkmaktadır, (62). Addison'lu hastalarda sık olarak hiperkalsemi bulunur (80, 163). Hiperkalsemik hastalara glukokortikoid vermekle kan kalsiyum seviyesi normal seviyelere düşürülebilmektedir, (85, 99, 103, 116, 129). Diğer taraftan 1-50 ay müddetle günde 15-80 mg. prednisolone alan hastalarda serum Ca seviyesinde bir değişme olmamış fakat serum paratiroid hormon seviyesi ehemmiyetli derecede artma göstermiştir (64, 167). Burada kortizol'un hipokalsemik tesirile paratiroidler stimule edilmekte ve artan parathormon sekresyonu kortizol'un hipokalsemik tesirine karşı koyarak serum Ca'unu normal seviyede tutmaktadır. Diğer taraftan parathormon enjeksiyonlarla husule getirilen hiperkalsemilerde sürrenal korteksinde hiperplazi olmakta ve fazla kortizol sekrete edilmektedir, fazla kortizol ise muhtemelen hiperkalsemiyi kısmen inhibe etmektedir. Yukarıda izah edilen mekanizmalar sebeble kortizol'un intakt hayvanlarda hipokalsemik tesiri olmamaktadır, ancak tiro-paratiroidektomi yapılmışlarda bu etki görülmektedir.

Hipofizden gonadotropin releasing factor aracılığı ile gonadotropinlerin salgılanmasında Ca iyonunun etkisine daha önce temas edilmiştir. Gonadotropinlerin gonadlar üzerindeki etkisinde Ca iyonunun rol oynayıp oynamadığı hususu kanımca bilinmemektedir. Estrogenlerin Ca metabolizmasına etkisi hakkındaki neşriyat farklılık göstermektedir. Meme kansinomasında estrogen kullanmayı müteakip hiperkalsemi husule geldiği bildirilirken (89, 156) hiç bir ilaçla düşürülemeyen paratiroid kanserine bağlı bir hiperkalsemi vak'asının stilbestrol ile tedaviden çok yararlandığı, serum Ca unun normale indiği bildirilmiştir (151).

Hipofizden thyrothropin releasing factor aracılığı ile tiroidotropik hormonun salgılanmasında Ca iyonunun mevcudiyeti gereklidir. Tiroidotropik hormon tiroid üzerine etkisini gösterirken Ca iyonuna ihtiyaç olup olmadığı hakkında bir çalışma yapıldığını bilmiyorum.

Growth hormon salgılanmasında da Ca iyonunun gerekliliği görülmüştür (67, 122). Growth hormon barsaktan Ca transportunu artırır (67). E.D.T.A. infüzyonu ile plazma Ca'ın düşürüldüğü hallerde growth hormon verilmesi ile kan Ca'unun normale dönüşünün çabuklaşması growth hormonun Ca homeostazisinde mühim rol oynadığını gösterir (70).

Prolactin Sekresyonunda Ca iyonuna bağlıdır. Kalsiyumsuz ortamda prolactin sekresyonu azalmıştır (122).

Glukagon sekresyonuna Ca'un tesiri hakkındaki çalışmalar farklı neticeler vermiştir. Meyer ve arkadaşları (172) Ca ve Mg iyonlarının mevcudiyetinde glukagon sekresyonunun azaldığı, bu iyonların ortamdaki kaldırılmasiyle sekresyonuna arttığını göstermişlerdir. Diğer taraftan Gerich ve arkadaşları (69) Ca suz ortamda glukagon sekresyonunun inhibe edildiğini, ortama Ca ilave edilince glukagon sekresyonunun arttığını

göstermişlerdir. Glukagonda plazma Ca ve Mg seviyelerine tesir etmekte ve düşürmektedir, (4, 13, 18, 32, 74, 119, 120, 132, 153, 166). Glukagonun hipokalsemik tesiri kalsitonin sekresyonunu stimule etmesine bağlanmış isede (4, 9, 25, 74), tiroid ve paratiroid yokluğunda da hipokalsemik tesir görülmüştür (153, 166). Doku kültüründe Ca⁴⁵ ile yüklenmiş sıçan embriyonuna ait kemikten parathormon veya dibutyryl-3,5 AMP ile açığa çıkarılan (release) Ca⁴⁵ glukagon ile inhibe edilmiştir. Bu neticelere göre glukagonun hipokalsemik tesirinden kemik resorbsiyonuna olan direkt inhibitör tesiride sorumlu olmalıdır (153).

Glikoz ve diğer insilnotropik ajanlarla insulin sekresyonunun stimulasyonu için Ca iyonuna ihtiyaç vardır (72,107,115). Böyle bir tesir için beta hücrelerinde Ca iyonu toplanmalıdır (108). Glukoz, Ca⁴⁵ ile inkube edilmiş izole adacıkların Ca uptake'ini artırır, beta hücrelerine Ca un girişini stimule eder (104). Glukoz ayrıca hücrelerden Ca un çıkışını (efflux) derhal azaltır (106). Kalsiyum iyonu hücreyi iki yolla terk etmektedir. Birincisi kalsiyumun intakt hücre membranından çıkmasıdır ki bu yol glukoz mevcudiyetinde inhibe edilmektedir, ikinci yol ise emiocytotic yoldur. Adacıkların bulunduğu ortamdaki glukoz artırılırsa başlangıçta hücreyi terk eden Ca azalır ki bu intakt membrandan Ca iyonunun çıkmasının inhibe edildiğini gösterir. Glukoz tesirile hücreyi terk eden Ca daki bu başlangıç azalışı dramatik sekonder bir artış takip eder ki bu insulin sekresyonu esnasındaki emiocytotic Ca boşalmasını (release) gösterir, yani hücre membranından beta granullerle birlikte Ca un atıldığını gösterir (106). Eğer ekstrasellüler Ca azalmış bulunuyorsa ortama glukoz ilavesinden sonra hücreyi terk eden Ca da inisiyal bir azalma olur, fakat bunu sekonder bir yükseliş takip etmez. Başka bir deyimle Ca suz ortamda glukoz stimulasyonuna rağmen emiocytotic yolla olan insulin ve Ca boşalımı olmamaktadır (106). O halde insulin salgılanması beta hücrelerinde kafi miktarda Ca iyonu toplanmasına bağlı olmaktadır. Glukoz hücreye giren Ca u artırarak ve hücreyi terk eden Ca'u azaltarak hücre içinde Ca birikmesine sebep olmakta ve bu mekanizma ile insulin sekresyonunu temin etmektedir (105). Malaise ve arkadaşlarına göre (104, 110) beta hücrelerinde glukozla bağlı olarak Ca toplanması enerjiye ihtiyaç gösteren bir prosesdir ve beta hücrelerindeki glukoz metabolizmasının normal olmasına bağlıdır. Bu proses hücre membranında lokalize olan kalsiyuma tabi sodyum pompasının aktive edilmesi ile çalışmakta yani Ca'u hücre içinde tutmaktadır (73). Bu görüşe göre hücre içindeki sodyum Ca iyonunun hücre membranından çıkmasını inhibe etmektedir. Hücre içi sodyum konsantrasyonu azalınca Ca'un hücreyi terk etmesi artmaktadır ve netice olarak beta hücrelerindeki Ca konsantrasyonu azalmaktadır. Değişik yollarla ekstrasellüler Na'u azaltarak intrasellüler Na konsantrasyonu azaltılırsa glukozun hücrede Ca⁴⁵ birikmesine ve insulin salgılanmasına olan stimule edici tesiri bozulmakta, azalmaktadır (68, 71). Diğer taraftan Griffey ve arkadaşları (71) izole perfüze edilmiş köpek pankreası ile çalışarak Na azalmasının insulin salgılanmasını artırdığını göstermişlerdir. Bu tesir Ca a bağlıdır zira Ca azaltılmış ortamda Na'u azaltmakla glikozla stimule edilen insulin salgılanması önemli derecede inhibe edilmektedir. Bu araştırmacılara göre Na azlığının insilnotropik tesiri hücreye Ca un

girişini artırması veya hücreden Ca çıkışını azaltması yolu ile hücre içi Ca unun artmasına bağlı olmaktadır.

Ekstrasellüler ortamda Ca azlığında veya yokluğunda glukoz ve lösün insulin sekresyonunu stimule edemezler. Fakat kalsiyumsuz ortama cAMP veya teofillin ilave edilirse bu takdirde glukoz ve lösün (Ca⁴⁵ uptake'ini artırmadan) insulin sekresyonunu stimule ederler (20). cAMP, teofillin ve glukagon gibi maddeler beta hücrelerindeki intrasellüler Ca dağılımını yeniden düzenleyerek insulin sekresyonunu temin etmektedirler. Bu maddeler hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırarak (109) hücre içi Ca dağılımını yeniden tanzim etmek suretiyle tesirlerini gösterirler. cAMP hücre içinde vakuoler sistemden sitozole Ca geçmesini temin etmektedir. Hücrelerdeki Ca miktarı ve lokalizasyonu tetkik edilmiştir. Bu Ca un % 90 dan fazlası exchangeable değildir (17), muhtemelen hücre membranındaki struktürel glikoprotein matriksi ile bir kompleks teşkil etmektedir. Kolaylıkla exchangeable olan geriye kalan Ca fraksiyonu ise kinetik olarak farklı 3 sellüler havuza dağılmıştır. Kompartman A daki Ca total değişebilen Ca un yarısı kadardır ve süratle bu havuzu terk eder (16, 79). Bu Ca çıkışı dinitrofenol gibi metabolik inhibitörlere bağlı değildir, fakat ortamda fazla Ca bulunması halinde bu kompartmandan olan Ca efflux'ı artmaktadır. Mevcut bilgiye göre bu havuzun plazma membranının dış tarafında lokalize olabileceği düşünülebilir. B ve C kompartmanlarından olan Ca efflux'ı ise dinitrofenol ile inhibe edilir ve ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonuna tabi bulunmaz, böylece bu havuzların intrasellüler oldukları düşünülebilir. Kompartman B nin sitoplazmada olduğu zannedilmektedir. Kompartman C deki Ca çok yavaş serbest bırakılır ve sitoplazmik kompartman ile daima değişim halindedir. Bu havuz muhtemelen endoplazmik retiküllüdedir (vakuoler Ca dediğimiz bu havuzdaki Ca dur). Böylece sitozolde Ca artması mikrotubuler-mikrofilamatöz sistemi aktive ederek kontraksiyonlarını temin etmekte ve böylece beta granüllerini hücre dışına atmaktadır (şekil D). Beta granüllerinin bir kısmı mikrotubullerle yakın iştirakte bulunmakta, granüllerin etrafındaki membran mikrotubullere temas etmektedir. Kalsiyum tesirile mikrotubuller kontrakte olunca granüller harekete geçmekte ve hücre membranına doğru sürüklenerek emiocytosis ile hücreyi terk etmektedir. Sitoplazmada serbest bulunan beta granül kesecikleri ise mikrotubuler sisteme yaklaşarak, temas kurarak hücre dışına atılmaktadır (95, 106). Emiocytosis olayını idare eden prosesler bilinmemektedir fakat bunlar muhtemelen beta granülleri ve plazma membranında lokalizedirler ve enerjiye bağlıdır (98).

Sığır (101) ve domuzlarda (168) hipokalseminin insulin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda da hipokalseminin insulin sekresyonunu azalttığı psödohipoparatiroidizmli bir çocukta (97) ve idiopatik veya psödohipoparatiroidizmli 8 erişkin vak'ada (170) gösterilmiştir. Bizim 1974 yılı başlarında başlattığımız bir çalışmada 20 hipokalsemik hastanın glukoz stimülasyonundan sonraki plazma insulin seviyeleri ile normokalsemik hale geldikten sonra aynı stimülasyonla plazma insulin seviyeleri mukayese edilmiş ve hipokalsemi halinde insulin salgılanmasının çok azaldığı tesbit

edilmiştir (68).

İnsulin tesirinde de Ca²⁺ un rolü vardır. Yağ hücrelerinde insulin tesirile ilgili bir çok hücre fonksiyonları Ca²⁺ konsantrasyonu değişmelerine hassastırlar. Böylece yağ hücreleri membranlarının glukoz ve amino asidlere permeabiliteleri kalsiyumun bu membranlardaki miktarile değişir (92). İntrasellüler insulinin etki gösterdiği bir çok enzimlerin aktiviteside kalsiyum konsantrasyonundaki değişmelere hassastırlar (88, 134). Etki altında bulunan enzimlerden bir taneside triglyceride lipase dir. Kissebach ve arkadaşlarına göre (87) Ca²⁺ iyonları cAMP ye tabi proteinkinase aktivitesini inhibe ederek lipolizi inhibe etmektedir. Keza Ca²⁺ iyonları yağ dokusu phosphoproteinophosphate'si stimule ederek triglyceride lipase'ı inhibe etmektedir. Eksोजen ve endogen Ca²⁺ iyonları aminoasitlerin transportu ve sellüler proteine inkorpore olmaları için gereklidir (22). Bu duruma göre intrasellüler serbest Ca²⁺ daki değişmeler insulinin bir çok intrasellüler tesirlerini gösterebilir, böylece Ca²⁺ insulin tesiri için alternatif bir messenger olabilir.

Katekolaminlerin salgılanmasında da Ca²⁺ iyonunun rolü vardır. Kalsiyum iyonu stimulus ile sekresyon arasında coupling rolü oynamaktadır, yani stimülüsün sekresyonla neticelenmesini temin etmektedir (50, 55). Asetilkolin surrenal medullasının eksitasyonunda rol alan fizyolojik bir mediatördür (55, 86). Asetilkolin plazma membranında depolarizasyon yapmaktadır. Asetilkolinin depolarizasyon yapabilmesi için dış ortamda Ca²⁺ ve Na⁺ bulunması gerekmektedir, Ca²⁺ yokluğunda depolarizasyon ve dolayısıyla sekresyon olmamaktadır, (51, 52). Depolarizasyon eksitasyonda ilk proses olduğu halde tek başına sekresyonu temin edemez, eksitasyonun sekresyonla neticelenmesi içinde Ca²⁺ a ihtiyaç vardır. Asetilkolinin reseptörlere tesir ederek plazma membranında depolarizasyon yapması ile Ca²⁺'un membranı geçmesi kolaylaşır, Ca²⁺ aktif alana girer ve depolanmış veziküllerin (katekolaminler) mobilitesini artırır, boşalımı kolaylaştırır (21, 48, 50, 55, 84, 113, 125, 135, 140).

Kalsiyumsuz ortamda da surrenal medullası teofillin ve cAMP ye cevap vermekte ve sekresyonu artmaktadır (127). Diğer taraftan surrenalin Kcl, nikotin, angiotensin, bradikinin, histamin, serotonin gibi sekresyonu stimule edici maddelere cevap vermesi için Ca²⁺ iyonunun mevcudiyetine ihtiyaç vardır (127, 130). Bu duruma göre surrenal kromaffin dokusunu stimule eden ajanlar iki kategoride toplanmaktadırlar. 1) ekstrasellüler Ca²⁺ iyonuna ihtiyaç gösteren ajanlar 2) ekstrasellüler ortamda Ca²⁺ olmaksızın tesir eden ajanlar. Ekstrasellüler ortamda Ca²⁺ yokluğunda katekolamin sekresyonunun artmasını izah için iki ihtimal ileri sürülebilir 1) Kalsiyumsuz ortamda da kromaffin hücrelerde kafi miktar Ca²⁺ bulunmasıdır. Sekresyonu stimule eden bu ajanlar hücre içi Ca²⁺ unda yer değişimi yaparak ve hücre içi Ca²⁺ unu aktif alanda toplayarak ekstrasellüler Ca²⁺ a lüzum olmaksızın tesirlerini gösterebilirler. 2) Teofillin ve cAMP gibi ajanlar Ca²⁺ iyonundan müstakil olarak katekolaminlerin boşalmasını temin edebilirler. Kalsiyumun tesiri için metabolik enerjiye ihtiyaç vardır. Siyanid ilavesi veya glukozun ortamdaki kaldırılmasile oksidatif ve glikolitik

yollar bloc edilince Ca un katekolamin boşalmasını stimule edici tesiri kalmamaktadır (50, 139, 141).

Katekolaminlerin tesirinde de Ca un mühim rolü vardır. Sirkulasyondaki katekolaminler iyon transportu, enzim sekresyonu, glikojenoliz, lipoliz ve kas kontraksiyonu gibi sellüler prosesleri regüle ederler (76). Katekolaminlerin bu tesirleri reseptörler aracılığı ile olmaktadır. ve bu tesirde adenylcyclase mühim yer almaktadır. Sutherland ve arkadaşlarının (155) ikinci messenger görüşü ile katekolaminlerin tesir mekanizmasını izah edebiliriz. Sirkulasyondaki hormon (ilk-messenger) target hücrelerin dış yüzünde lokalize olan hormon spesifik reseptörlere tesir etmesile bir hormon-reseptör kompleksi husule gelir. Bu kompleks target hücrenin plazma membran iç yüzünde lokalize olan adenyl cyclase'ı aktive ederek intrasellüler cAMP (ikinci-messenger) husulünü artırır, cAMP de bir çok metabolik prosesleriayarlar, stimule veya inhibe eder. Bu görüşe göre sirkulasyondaki hormon yalnız spesifik reseptörleri bulunan hücrelere tesir etmektedir. Steer ve arkadaşlarının (152) çalışmalarına göre adrenalın stimule ettiği adenyl cyclase'ı ionize kalsiyum kuvvetle inhibe etmektedir; ayrıca katekolaminler intrasellüler kalsiyum seviyesini değiştirebilmektedirler. İntakt eritrositlerde katekolaminlerle stimulasyonunda kalsiyum efflux'ı artmakta ve kalsiyum influx'ı azalmaktadır, böylece intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu azalmaktadır. Şekil 2 de kalsiyumun adenyl cyclase'a tesir tarzını gösteren bir mekanizma gösterilmiştir. İstirahat halinde iken adenyl cyclase üzerinde iki kalsiyum bağlama yeri vardır. Kalsiyumun adenyl cyclase'a bağlanması enzimi inaktif kılmakta, neticesile katekolaminlerle stimulasyona cevap vermemektedir. Hormonun (katekolamin) reseptöre bağlanmasından sonraki ilk olay intrasellüler kalsiyumun azalmasıdırki buda adenyl cyclase'a bağlanmış olan Ca un bağlantı yerinden dissosiyе olmasını temin eder.

Kalsiyum bağlarından kurtulan adenyl cyclase artık hücre dışında lokalize olan katekolaminlerle stimulasyona cevap verir ve ATP nin cAMP ye katalize edilmesini süratlendirir. Kalsiyumun ve fonksiyonu nasıl yaptığı hakkında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır, yalnız hormona karşı olan sellüler cevapta kalsiyumun mühim regulator bir rol oynadığı görülmektedir. Hücre içindeki Ca un mühim bir kısmı proteinlere bağlıdır, burada rol alan pek az miktardaki serbest Ca dur ve bu adenyl cyclase'a bağlanmakla onu inhibe etmektedir. Böylece hücre içi iyonize Ca daki ufak bir değişme adenyl cyclase aktivitesinde dramatik bir değişme yapabilmektedir (141, 152, 155).

Kalsiyumun renin boşalımı (release) ve plazma renin aktivitesi üzerine olan tesiride araştırılmıştır. Akut veya kronik kalsiyum verilmelerinden sonra renin sekresyonunun inhibe edildiği bulunmuştur (91).

Gastro-intestinal hormonlarla kalsiyumun arasında da karşılıklı etki mevcuttur. Damardan veya ağızdan kalsiyum verilmesi gastrin sekresyonunu ve mide asiditesini artırmaktadır (5, 137). Peptik ülserli hastalarda kalsiyumun mide asiditesini ve gastrin sekresyonunu artırıcı tesiri

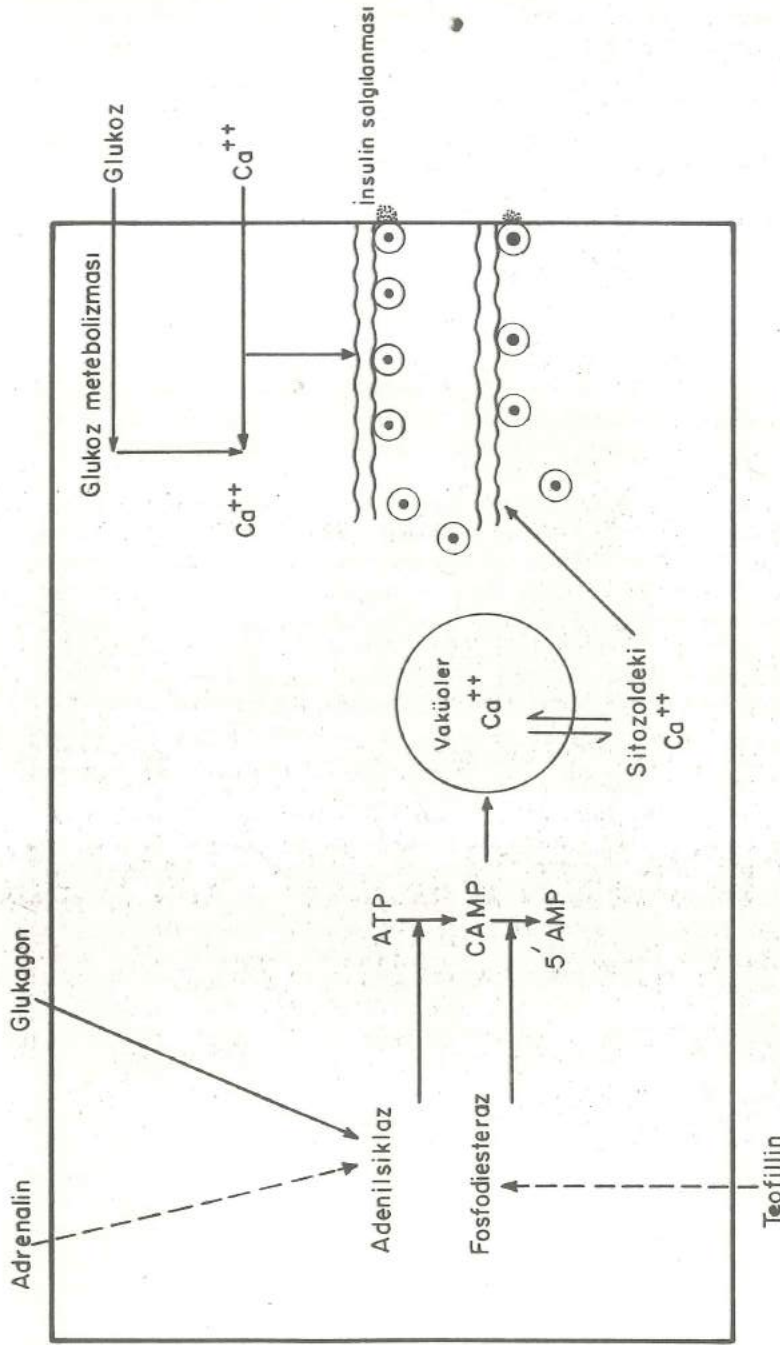
normallerden daha fazla olmakta ve Zollinger-Ellison sendromunda ise bu etki en fazladır (5, 6, 90, 161). Diğer taraftan gastrin injeksiyonu serum Ca unu düşürücü bir etki göstermektedir. Bu etki kalsitonun sekresyonunu stimule etmek yolu ile olabildiği gibi tiro-paratiroidektomi yapılmış sıçanlarda hipokalsemi yapmış olması kalsitonin dışındada hipokalsemik tesirinin olabileceğini göstermektedir (3, 27, 33, 35, 36, 83, 147). Ayrıca diğer bir gastrointestinal hormon olan pancreozymincholecystokinin de gastrin sekresyonunu stimule etmek suretile hipokalsemi yapmaktadır (27).

Kalsiyum hemostazisinde en mühim rolü oynayan iki hormon kalsitonin ve parathormondur. Her iki hormonun da sekresyonunda Ca un çok mühim rolü vardır. Serum Ca unun yükselmesi kalsitonin sekresyonunu stimule ederken hipokalsemi kalsitonin sekresyonunu inhibe etmektedir (7, 24, 26, 28, 29, 34, 38, 39, 40), 43, 45, 47, 60, 159, 165, 171, 173). Diğer taraftan kalsitonin serum Ca seviyesini düşürmektedir. (1, 10, 37, 40, 42, 78, 82, 94, 118, 157). Kalsitoninin hipokalsemik etkisi kemik resorpsiyonunu inhibe etmesi yolu ile olmaktadır (2, 77, 111).

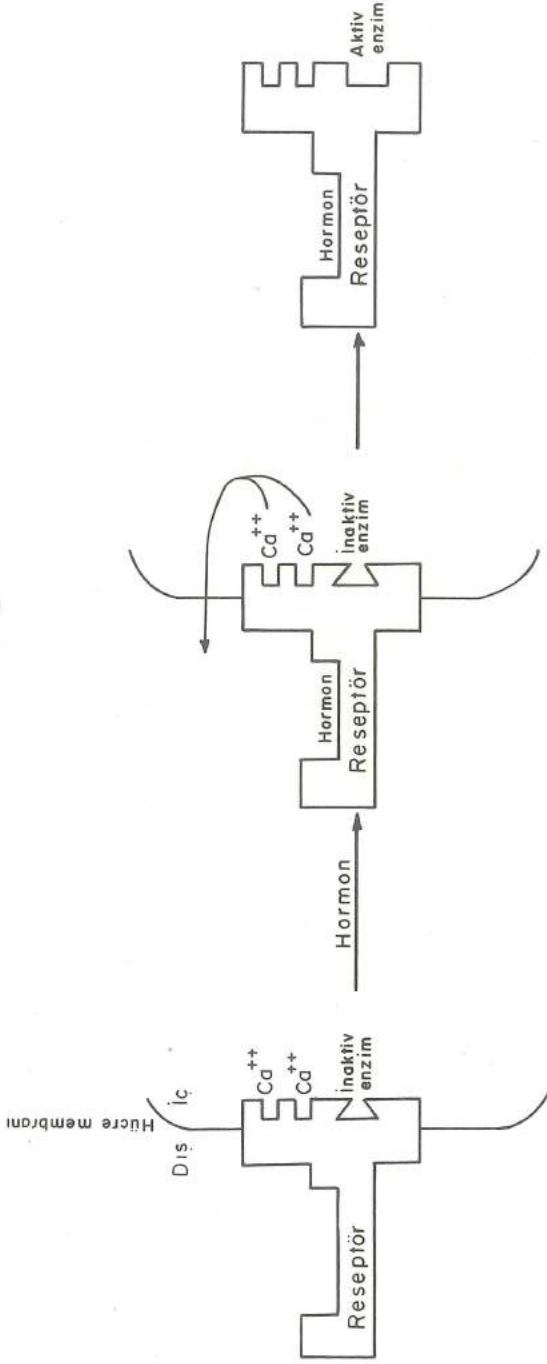
Kalsitonin sekresyonunda olduğu gibi paratiroid hormon sekresyonunda da rol alan trofik bir hormon mevcut değildir. Plazma Ca seviyesi parathormon sekresyonunu ayarlamaktadır. Hipokalsemi hallerinde parathormon sekresyonu stimule edilirken hiperkalsemi hallerinde inhibe edilmektedir (11, 41, 102, 126, 133, 138, 148, 150). Diğer taraftan parathormon kalsiyum homeostazisinde pek mühim rol oynamakta ve plazma Ca seviyesini yükseltmektedir (12, 30, 114, 117, 160). Parathormon injeksiyonu hiperkalsemi yapmakla birlikte inisial bir hipokalsemi yaptığıda neşredilmiştir (123, 124).

Kalsiyum metabolizmasını ayarlamada çok mühim rol oynayan diğer bir hormon D vitamini dir. D vitamini bir prohormondur. D vitamini fizyolojik tesirini göstermeden evvel bazı organlarda aktive metabolitlerine dönüşmektedir. İlk değişim bilhassa karaciğerde ve daha az böbrek ve barsakta olmakta ve 25 hidroksivitamin D₃(25OHD₃) husule gelmektedir. Normalde 25OHD₃ ise en az üç metabolite dönüşmektedirki bunlar: 1, 25 dihidroksi vitamin D₃(1, 25 (OH)₂D₃) 24, 25 dihidroksivitamin D₃(24, 25 (OH)₂D₃) ve 25, 26 dihidroksi vitamin D₃(25, 26(OH)₂D₃) dür. Sonuncusunun sentez yeri bilinmemektedir, fakat diğer ikisinin sentez yeri böbreklerdir. Vitamin D nin en aktif metaboliti 1, 25 (OH)₂D₃ dür ve bu bir hormondur, böbrekte senteze edilir. Barsaktan Ca absorpsiyonunda ve kemik mineral metabolizmasında 1, 25(OH)₂D₃ mühim rol oynar. Paratiroid hormonun barsaktan Ca absorpsiyonunu artırması indirekt olup 1, 25(OH)₂D₃ aracılığı ile dir. Kemik resorpsiyonundada 1, 25(OH)₂D₃ paratiroid hormona yardımcı bir rol oynamaktadır. Böbrekte 25OHD₃ ün 1, 25 (OH)₂D₃ e değişmesi plazma Ca seviyesi ile kontrol edilmektedir. Kalsiyumun direkt tesirinden bahsedenler olmakla beraber ekseri araştırmacılar bu tesirin direkt olmayıp paratiroid hormon ve kalsitonin sekresyonlarını ayarlamak suretile indirekt olduğu kanısındadırlar. Hipokalsemilerde paratiroid hormon sekresyonu stimule edilir, sirkülasyondaki parathormon artması ise böbrekte 1, 25(OH)₂D₃ teşekkülünü

artırarak barsak ve kemiğe tesir yolu ile kan kalsiyumunu yükseltir. Yükselmiş Ca parathormon sekresyonunu supresse ederken kalsitonin sekresyonunu stimule eder ve böylece $1,25(OH)_2D_3$ teşekkülü supresse edilmiş olur. O halde kalsiyum homeostazisinde çok mühim rol oynayan D vitamininin aktif metabolitlerinin teşekkülünde Ca mühim rol oynamaktadır. Vitamin D aktif metabolitleri aracılığı ile barsaktan Ca absorpsiyonunu artırarak ve keza kemik resorpsiyonunu stimule ederek kan kalsiyumunu yükseltmektedir. D vitamini noksanlıklarında (raşitizm, osteomalasi) hipokalsemi olduğu bilinmektedir (19, 49, 63, 65, 96, 131, 136, 158, 168). D vitamininin toksik dozları ise hiperkalsemi yapmaktadır.



Şekil-I: Beta hücrelerinde Ca^{++} un insülin salgılanmasına etkisi Glukoz hücre içinde Ca^{++} un birikmesini temin etmektedir. Böylece Ca^{++} mikrotübül sistemde kontraksiyon yaparak emiyototik prosesle beta granüllerini hücre dışına atmaktadır. Ortamda Ca^{++} bulunmadığı hallerde de hücrede cAMP konsantrasyonunu artıran ajanlar vaküoler Ca^{++} u sitozole çıkararak insülin salgılanmasını temin etmektedir. Solda çizgili ok adenilsiklazın stimüle edildiğini, noktalı ok ise inhibe edildiğini göstermektedir.



Şekil-II: Adenyilsiklazın katekolaminle stimülasyonunda Ca^{++} iyonunun oynadığı rolü gösteren model (Steer ve arkadaşları (152) . Solda, Ca^{++} un adenyilsiklazın iki yerine bağlanması enzimi inaktif yapmaktadır. Ortada, hormonun reseptöre bağlanması Ca^{++} un hücreyi terk etmesini artırmakta ve hücreye giren Ca^{++} u azaltmaktadır, böylece Ca^{++} bağlantı yerinde ayrılmaktadır. Sağda ise, Ca^{++} bağlarından kurtulan edenyilsiklazın aktif hale geçerek katekolamine cevap verdiği, böylece cAMP husulünün arttığı görülmektedir.

Kaynaklar

1. Aliapoulios, M.A., Bernstein, D.S. ve Balodimos, M.C., Thyrocalcitonin its role in calcium homeostasis. Arch. Int. Med. 123: 88, (1969).
2. Aliapoulios, M.A., Goldhaber, P., ve Munson, P.L., Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. Science 151: 330 (1966).
3. Aliapoulios, N.A., O'neil, E.R., ve Hori, C.G., A hypocalcemic agent containing gastrin from distal portions of the stomach in man and in the rat. Amer. J.Surg. 127: 65 (1974).
4. Avioli, L.V., Birge, S.J., Scott, S., ve Shieber, W., Role of the thyroid gland during glucagin-induced hypocalcemia in the dog. Amer. J. Physiol 216: 939 (1969):
5. Barreras, R.F., Calcium and gastric secretion. Gastroenterology 64: 1168 (1973).
6. Basso, N., ve Passaro, E., Calcium-stimulated gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Arch.Surg. 101: 399 (1970).
7. Bates, R.F.L., Bruce, J.B., ve Care, A.D., Measurement of calcitonin secretion rate in goose. J.Endocrinol. 45: XIV (1969).
8. Beck, N., Singh, H., Reed, S.W., Murdaugh, H.V., ve Davis, B.B., Pathogenic role of cyclic AMP in the impairment of the urinary concentrating ability in acute hypercalcemia. J.Clin.Invest. 54: 1049 (1974).
9. Bell, N.H., Effect of glucagon, dibutryl cyclic 3,5-AMP and theophylline on calcitonin secretion invitro. J.Clin. Invest. 49: 1368 (1970).

10. Bernstein, D.S., Aliapoulos, M.A., Hattner, R.S., Wachman, A., ve Rose, B., Serum calcium ion activity: Effects of thyrocalcitonin and parathyroid extract in the rat. *Endocrinology* 85: 589 (1969).
11. Berson, S.A., Yalow, R.S., Aurbach, G.D., ve Potts, J.T., Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A* 49: 613 (1963).
12. Bethune, J.E., Inove, H., ve Turpin, R.A., A bioassay for parathyroid hormone in mice. *Endocrinol.* 81: 67 (1967).
13. Birge, S.J., ve Avioli, L.V., Glucagon-induced hypocalcemia in man. *J. Clin. Endocrinol.* 29: 213 (1969).
14. Birmingham, M.K., Elliot, F.H., ve Valere, P.H.L., The heed for the presence of Ca for the stimulation invitro of rat adrenal glands by ACTH. *Endocrinology* 53: 687 (1953).
15. Birmingham, M.K., Kurlents, E., Lane, R., Muhstock, B., ve Traikov, H., Effect of calcium on the potassium and sodium content of rat adrenal glands, on the stimulation of steroid production by adenosine 3,5-monophosphate, and on the response of adrenal to short contact with ACTH. *Canad. J. Biochem.* 38: 1077 (1960).
16. Blaustein, M.H., ve Hodgkin, A.L., The effect of cyanide on the efflux of calcium from squid axons. *J. Physiol. (London)*. 200: 497 (1969).
17. Borle, A.B., Kinetic analyses of calcium movements in helacell cultures. *J. Gen. Physiol.* 53: 43 (1969).
18. Bowser, E.N., Henderson, W.J., ve Williams, G.A. Glucagon-induced hypocalcemia in rat. *J. Lab. Clin. Med.* 72: 857 (1968).
19. Boyle, I.T., Gray, R.W., ve Deluca, H.F., Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25 dihydroxycholecalciferol and 21,25 dihydroxycholecalciferol. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 68: 2131 (1971).
20. Brisson, G.R., Malaisse-Lagae, F., ve Malaisse, W.J. The stimulussecretion coupling of glucose-induced insulin release-VII. A proposed site of action for adenosine-3,5-Cyclic monophosphate. *J. Clin. Invest.* 51: 232 (1972).
21. Butterworth, K.R., ve Mann, M., The release of adrenaline and noradrenaline from the adrenal gland of the cat by acetylcholine. *Brit. J. Pharmacol.* 12: 422 (1957).
22. Cameron, L.E., ve Lejohn, H.B. On the involvement of calcium in aminoacid transport and growth of the fungus achly. *J. Biol. Chem* 247: 4729 (1972).

23. Canas, F.M., Bergstrom, W.H. ve Churgin, S.J. Effects of adrenal on calcium homeostasis in the rat. *Metabolism* 16: 670 (1967).
24. Care, A.D., Measurement of thyrocalcitonin secretion rate by pig thyroid in vivo. *Fed Proc. Fedn. Am. socs. Exp. Biol.* 26: 367 (1967).
25. Care, A.D., Bates, R.F.L., ve Gitelman, H.J., A possible role for the adenyl cyclase system in calcitonin release. *J. Endocrinol.* 48: 1 (1970).
26. Care, A.D., Bates, R.F.L., Phillippo, M., Lequin, R.M., Hackeng, W.H.L., Barlet, J.P., ve Larvor, P. Stimulation of calcitonin release from bovine thyroid by calcium and glucagon. *J. Endocrinol.* 48: 667 (1970).
27. Care, A.D., Bruce, J.B., Boelkins, J., Kenny, A.D. Conaway, H., ve Anast, C.S., Role of pancreozymin cholecystokinin and structurally related compounds as calcitonin secretagogues. *Endocrinology* 89: 262 (1971).
28. Care, A.D., Cooper, C.W., Duncan, T., ve Orimo, H. The direct measurement of thyrocalcitonin secretion rate in vivo in parathyroid hormone and thyrocalcitonin, pp. 417, Eds. R.V Talmage and L.F. Belanger. Amsterdam: Exepta Medica Foundation 1968.
29. Care, D.H., Cooper, C.W., Duncan, T., ve Orimo, H., A study of thyrocalcitonin secretion by direct measurement of in vivo secretion rates in pigs. *Endocrinology* 83: 161 (1968).
30. Causton, A., Chorlton, B., Rose, G.A., and improved assay for parathyroid hormone, observing the rise of serum calcium in thyroparathyroidectomized rats. *J. Endocrinol.* 33: I (1965).
31. Chan, L.T., de Wied, D. ve Saffran, M.S., Comparison of assays for corticotrophin releasing activity, *Endocrinology* 84: 967 (1969).
32. Conte, N., Pederspil, G., Frezzato, S., Trisotto, A, Scandellari, C., ve piemente, G. Glucagon effect on the plasma Mg concentration. *Horm. Metab. Res.* 4: 48 (1972).
33. Cooper, C.W., Biggerstaff, C.R., Wiseman, C.W., ve Carlone, M.F., Hypocalcemic effect of pentagastrin and related gastrointestinal hormonal peptides in the rat. *Endocrinology* 91: 1455 (1972).
34. Cooper, C.W., Deftos, L.J., ve Potts, J.T., Direct measurement of in vivo secretion of pig thyro-calcitonin by radioimmunoassay, *Endocrinology*, 88: 747 (1971).

35. Cooper, C.W., Schwesinger, W.H., Mahgoub, A.M., ve Ontjes, D.A., Thyrocalcitonin stimulation of secretion by pentagastrin. *Science* 172: 1238 (1971).
36. Cooper, C.W., Schwesinger, W.H., Ontjes, D.A., Mahgoub, A.M., ve Munson, P.L. Stimulation of secretion of pig thyrocalcitonin by gastrin and related hormonal peptides. *Endocrinology*, 91: 1079 (1972).
37. Copp, D.H. Calcitonin—a new hormone from the parathyroid which lowers blood calcium. *Oral surgery* 16: 872 (1963).
38. Copp, D.H. Endocrine control of calcium homeostasis. *J. Endocrinol (G.B)* 43: 137 (1969).
39. Copp, D.H., Brooks, C.E., Low, B.S., Newsome, F., O'Dor, R.K., Parkes, C.O., Walker, V., ve Watts, E.G. Calcitonin and ultimobranchial function in lower vertebrates in calcitonin. P. 281. Ed. S. Taylor. London. Heinemann (1970).
40. Copp, D.H., Cameron, E.C., Cheney, B.A., Davidson, A.G.F. ve Henze, K.C. Evidence for calcitonin—a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 70: 638 (1962).
41. Copp, D.H., ve Davidson, A.G.F., Direct hormonal control of parathyroid function in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 107: 342 (1961).
42. Copp, D.H., Davidson, A.G.F., ve Cheney, B.A., Evidence for a new parathyroid hormone which lowers blood calcium. *Proc. Canad. Fed. Biol. Soc.* 4: 17 (1961).
43. Copp, D.H. ve Henze, K.G. Parathyroid origin of calcitonin. Evidence from perfusion of sheep glands. *Endocrinology* 75: 49 (1964).
44. Cushman, P., ve David, D., Stimulation of adrenal corticosteroid secretion by hypercalcemia in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 139: 709 (1972).
45. Deftos, L.J., Bury, A.E., Habener, J.F., Singer, F.R., ve Potts, J.T., Immunoassay of human calcitonin. II. Clinical studies. *Metab. (Clin. Exp.)* 20: 1129 (1971).
46. Deftos, L.J., Goodman, A.D., Eagleman, K., ve Potts, J.T., Suppression and stimulation of calcitonin secretion in medullary thyroid carcinoma. *Metab. (Clin. Exp.)* 20: 428 (1971).
47. Deftos, L.J., Powell, D., Farthermore, J.G., ve Potts, J.T., Secretion of calcitonin in hypocalcemic states in man. *J. Clin. Invest.* 52: 3109 (1973).

48. Del Castillo, J., ve Katz, B., Biophysical aspects of neuromuscular transmission. *Progr. Biophys. Mal.Biol.* 6: 121 (1956).
49. Deluca, H.F., The role of vitamin D and its relationship to parathyroid hormone and calcitonin. *Recent Prog.Horm. Res.* 27: 479 (1971).
50. Douglass, W.W., Stimulus-secretion coupling: The concept and clues from chromaffin and other cells. *Brit. J.Pharmacol.* 34: 451 (1968).
51. Douglass, W.W., Kanno, T., ve Sampson, S.R.Effects of acetylcholine and other medullary secretagogues and antagonists on the membrane potential of adrenal chromaffin cells. *J. Physiol. (London)* 188: 107 (1967).
52. Douglass, W.W., Kanno, T.ve Sampson, S.R.Influence of the ionic environment on the membrane potential of adrenal chromaffin cells. and on the depolarizing effect of acetylcholine. *J. Physiol. (London)* 191: 107 (1967).
53. Douglass, W W., ve Poisner, A.M., Stimulus-secretion coupling in a neuro-secretory organ: The role of calcium in the release of vasopressin from the neurohypophysis. *J. Physiol. (London)* 172: 1 (1964).
54. Douglas, W.W., ve Poisner, A.M., Calcium movement in the neurohypophysis of the rat and its relation to the release of vasopressin. *J. Physiol.* 172: 19 (1964).
55. Douglas, W.W., Stimulus-secretion coupling: The concept and clues from chromaffin and other cells. *Brit.J. Pharmacol.* 34: 451 (1968).
56. Dreifuss, J.J., Gran, J.D., ve Nordmann, J.J., Effects on the isolated neurohypophyses of agents which effect the membrane permeability to Ca.*J. Physiol. (London)* 231: 96P(1973).
57. Farese, R.V., Observation on the interrelation between adrenal protein, RNA and DNA during prolonged ACTH administration. *Biochim. Biophys. Acta* 87: 699 (1964).
58. Farese, R.V , Effect of ACTH and cyclic AMP in vitro on incorporation of H^3 -leucine and C^4 -orotic acid into protein and RNA in the presence of an inhibitor of cholesterol side chain cleavage. *Endocrinology*, 85: 1209 (1969).
59. Farese, R.V., On the requirement for calcium during the steroidogenic effect of ACTH. *Endocrinol.* 89: 1057 (1971).
60. Feinblatt, J.D., ve Raisz, L.G., Secretion of thyrocalcitonin in organ culture. *Endocrinology*. 88: 797 (1971).

61. Ferguson, J.J , Protein synthesis and ACTH responsiveness. *J.Biol. Chem.* 238: 2754 (1963).
62. Forbes, G.B., Clinical features of idiopathic hypoparathyroidism in children. *Ann. N.Y.Acad.Sci.* 64: 432 (1956)
63. Fraser, D.R., ve Kodicek, E., Regulation of 25-hydroxycholecalciferol I-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. *Nature New Biol.* 241: 163 (1973).
64. Fucik, R.F., Kukreja, S.C., Hargis, G.K., Powser, E.N., Henderson, W.J., ve Williams, G.A., Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J.Clin. Endocrinol Metab.* 40: 152 (1975).
65. Garabedian, M., Tanaka, Y, Holick, M.F., ve Deluca, H.F., Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1,25-dihydroxyvitamine D3 in thyroparathyroidectomized rats. *Endocrinology*: 94: 1022 (1974).
66. Garren, L.D., Ney,R.L., ve Davis, W.W., Studies on the role of protein synthesis in the regulation of corticosterone production by ACTH invitro. *Proc.Nat.Acad.Sci,U.S.A* 53: 1443 (1965).
67. Gautvik, K.M., ve Tashjian, A.H., Effects of Ca and Mg on secretion and synthesis of growth hormone and prolactin by clonal straine of pituitary cells in culture. *Endocrinology*, 92: 573 (1973).
68. Gedik, O., ve Zileli, M.Ş., The effect of glucose tolerance test on plasma insulin level in patients with hypocalcemia. Çalışma devam etmekte.
69. Gerich, J.E., Frankel, B.J., Fanska, R., West L., Forsham, P.H., ve Grodsky, G.M., Calcium dependency of glucagon secretion from the invitro perfused rat pancreas. *Endocrinology* 94: 1381 (1974).
70. Gershberg, H., Hecht, A. ve Javier, Z., Growth hormone and blood calcium homeostasis. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 27: 1492 (1967).
71. Griffey, M.A., Conaway, H.H., ve Whitney, J.E., Insulin secretion induced by Na deprivation. *Endocrinology*, 95: 1469 (1974).
72. Grodsky, G.M., ve Bennett, L.L., Cation requirements for insulin secretion in the isolated perfused pancreas. *Diabetes* 15: 910 (1966).
73. Hales, C.N. ve Milner, R.D.G., Cations and the secretion of insulin from rabbit pancreas in vitro. *J. Physiol. (London)* 199: 177 (1968).

74. Hattner, R.S., Bernstein, D.S., Aliapoulos, M.A., George, B., ve Rose, E., The hypocalcemic activity of glucagon; demonstration of independence from endogenous calcitonin secretion in the rat. *Acta Endocrinol.* 64: 726 (1970).
75. Hetzel, B.S. ve Robson, H.N., The syndrome of hypoparathyroidism, Addison's disease and moniliasis. *Aust. Ann. Med.* 7: 27 (1958).
76. Himms-Hagen, J., Effects of catecholamines on metabolism. *Handbook of Experimental Pharmacology 33: Catecholamines*. Edited by H. Blaschko, E. Muscholl. New York, Springer-Verlag, 1972. pp 363-462.
77. Hirsch, P.F., Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid extract in thyroparathyroidectomized rats. *Endocrinology* 80: 539 (1967).
78. Hirsch, P.F., Voelkel, E.F., ve Munson, P.L., Thyrocalcitonin Hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science, N.Y.* 146: 412 (1964).
79. Hodgkin, A.L., ve Keynes, R.D., The action of calcium on the electrical properties of squid axone. *J. Physiol. (London)* 138: 253 (1957).
80. Jorgensen, H., Hypercalcemia in adrenocortical insufficiency. *Acta Med. Scand.* 193: 175 (1973).
81. Jowsey, J. ve Simons, G.W., Normocalcemia in relation to cortisone secretion. *Nature* 217: 1277 (1968).
82. Kammermen, S. ve Canfield, R.E., Effect of porcine calcitonin on hypercalcemia in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31: 70 (1970).
83. Kaplan, E.L., Hill, B.J., ve Sizemore, G.W., Hypocalcemic, calcitoninlike factor from a Zollinger-Ellison tumor. *Surg. Forum* 24: 60 (1973).
84. Katz, B., Miledi, R., The timing of calcium action during neuromuscular transmission. *J. Physiol (London)* 189: 535 (1967).
85. Kessinger, A., Lemon, H.M., ve Foley, J.F., Hypercalcemia of malignancy. *Geriatrics* 27: 97 (1972).
86. Kirshner, N., ve Viveros, O.H., The secretory cycle in the adrenal medulla. *Pharmacological Rev.* 24: 385 (1972).
87. Kissebach, A.H., Tulloch, B.R., Hope-Gill, H.F., Clarke, P.V., Vydellingum, N., ve Fraser, T.R., Mode of insulin action. *The Lancet Jan.* 18: 144 (1975).

88. Kissebach, A.H., Vydellingum, N., Tulloch, B.R., Hope-Gill, H.F. ve Fraser, T.R., The role of Ca in insulin action. *Horm. Metab. Res.* 6: 247 (1974).
89. Kleinfeld, G., Acute fatal hypercalcemia: A complication in estrogen therapy of metastatic breast cancer. *J.A.N.A.* 181: 1137 (1962).
90. Kolts, B.E., Herbst, C.A. ve McGuigan, J.E., Calcium and secretionstimulated gastrin release in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann.Int. Med.* 81: 758 (1974).
91. Kotchen, T.A., Maull, K.I., Luke, R., Rees, D., ve Flamenbaum, W., Effect of acute and chronic calcium administration on plasma renin. *J.Clin.Invest.* 54: 1279 (1974).
92. Krahl, M.E., Insulin-like and anti-insulin effects of the cheleting agents on the adipose tissue. *Fed.Proc.* 25: 932 (1966).
93. Kraicer, J., Milligan, J.V., Gosbee, J.L. ve Conrad, R.G., In vitro release of ACTH: Effects of potassium, calcium and corticosterone. *Endocrinol.* 85: 1144 (1969).
94. Kumar, M.A., Foster, G.V., ve McIntyre, I., Further evidence for calcitonin. A rapid-acting hormone which lowers plasma calcium. *Lancet* ii, 480 (1963).
95. Lacy, P.E., Beta cell secretion—from the standpoint of a pathobiologist. *Diabetes* 19: 895 (1970).
96. Larkins, R.G., MacAuley, S.J., Colston, K.W., Evans, I.N.A., Galante, L.S., ve MacIntyre, I. Regulation of vitamine-D metabolism without parathyroid hormone. *The lancet* August II: 289 (1973).
97. Laron, Z., ve Rosenberg, Th, Inhibition of insulin release and stimulation of growth hormone release by hypocalcemia in a boy. *Hormone Metab. Res.* 2: 121 (1970).
98. Lazarus, N.R., ve Davis, B., Model for extrusion of insulin β -granules. *The Lancet*. Jan. 18: 143 (1975).
99. Lazor, M.Z., ve Rosenberg, L.E., Mechanism of adrenal-steroid reversal of hypercalcemia in multiple myeloma. *New Engl. J. Med.* 270: 749 (1964).
100. Lefkowitz, R.J., Roth, J., ve Pastan, I., Effect of Ca on ACTH stimulation of the adrenal. Separation ofhormone binding adenyl cyclase activation. *Nature* 228: 864 (1970).

101. Littledike, E.T., Witzel, D.A., ve Whipp, S.C. Evidence for inhibition of insulin release in spontaneous hypocalcemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 129: 135 (1968).
102. Lockefer, J.H., Hackeng, H.L., ve Birkenhager, J.C. Parathyroid hormone secretion in disorders of calcium metabolism studied by means of EDTA. *Acta Endocrinol.* 75: 286 (1974).
103. Lawrence, G.D., Loeffler, R.G., Martin, L.G., ve Connor, T.B. Immobilization hypercalcemia. *J. Bone and Joint Surg.* 55-A: 87(1973).
104. Malaisse-lagae, F., ve Malaisse, W.L., The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. III. uptake of calcium by isolated islets of Langerhans. *Endocrinology* 88: 72 (1971).
105. Malaisse, W.J. Role of calcium in insulin secretion. *Israel J. Med. Sci.* 8: 244 (1972).
106. Malaisse, W.J. Insulin secretion: Multifactorial regulation for a single process of release. *Diabetologia* 9: 167 (1973).
107. Malaisse, W.J., Brisson, G., Malaisse-Lagae, F. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. I. Interaction of epinephrine and alkaline earth cations. *J. Lab. Clin. Med.* 76:89 (1970).
108. Malaisse, W.J., ve Malaisse-Lagae, F. A possible role for calcium in the stimulus-secretion coupling for glucose-induced insulin secretion. *Acta Diabet. Lat.* 7: (suppl) : 264 (1970).
109. Malaisse, W.J., ve Malaisse, Lagae, F. Biochemical, pharmacological and physiological aspects of the beta cell's adenylylase-phosphodiesterase system. in: Falkmer, s., Hellman, B., Taljedal I.B. *The structure and metabolism of the pancreatic islets*, P. 435-443. Oxford: Pergamon Press (1970).
110. Malaisse, W.J., Malaisse, F., ve Brisson, G. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. II. Interaction of alkali and alkaline earth cations. *Horm. Metab. Res.* 3: 65 (1971).
111. Martin, J.T., Robinson, C.J., ve McIntyre, I., The mode of action of thyrocalcitonin. *Lancet* I: 900 (1966).
112. Meyer, V.L., Marchand, J., ve Malaisse, W.J.. The effect of calcium and magnesium on glucagon secretion. *Endocrinology.* 93: 1360 (1973).
113. Miledi, R., ve Slater, C.R. The action of calcium on neuronal synapses in the squid. *J. Physiol. (London)* 184: 473 (1966).

114. Milne, M.D., Observation on the action of parathyroid hormone. *Clinical Science* 10: 471 (1951).
115. Milner, R.D.G., ve Hales, C.N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas in vitro. *Diabetologia* 3: 47 (1967).
116. Muirhead, W., Hormonal treatment of hypercalcemia caused by bone metastases. *Canad. Med. Ass. J.* 97: 569 (1967).
117. Munson, P.L., Biological assay of parathyroid hormone in the parathyroids, 94-113 Greep, R.C., Talmage, R.V., eds., Thomas, Springfield, Ill., (1961).
118. Munson, P.L., ve Gray, T.K., Function of thyrocalcitonin in normal physiology. *Fed. Proc.* 29: 1206 (1970).
119. Paloyan, E. Paloyan, D., ve Harper, P.V. The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism. *Surgery* 62: 167 (1967).
120. Paloyan, E., Paloyan, D., ve Harper, P.V. Glucagon induced hypocalcemia. *Metabolism* 16: 35 (1967).
121. Parsons, J.A., Calcium requirement for prolactin secretion by rat adenohypophyses in vitro. *Amer. J. Physiol.* 217: 1599 (1969).
122. Parsons, J.A., Effects of cations on prolactin and growth hormone secretion by rat adenohypophyses in vitro. *J. Physiol. (England)* 210: 973 (1970).
123. Parsons, J.A., Neer, R.M., ve Potts, J.T., Initial fall of plasma calcium after intravenous injection of parathyroid hormone. *Endocrinology* 89: 735 (1971).
124. Parsons, J.A., ve Robinson, C.J., Calcium shift into bone causing transient hypocalcemia after injection of parathyroid hormone. *Nature* 230: 581 (1971).
125. Patrick, R.L., ve Kirshner, N., Effect of stimulation on the levels of tyrosine hydroxylase, dopamin- β -hydroxylase and catecholamines in intact and denervated rat adrenals. *Mol. Pharmacol.* 7: 87 (1971).
126. Patt, H.M., ve Luckhardt, A.B., Relationship of a low blood calcium to parathyroid secretion. *Endocrinology*, 31: 384 (1942).
127. Peach, M.J., Stimulation of release of adrenal catecholamine by adenosine 3-5-cyclic monophosphate and theophylline in the absence of extracellular Ca²⁺. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 69: 834 (1972).

128. Peron, F.G. ve McCarthy, J.L. in McKerns, K.W. (editor), Functions of adrenal cortex, vol I, Appleton-Century-Crofts. New York, P.261. (1968).
129. Peterson, C.R., Drugs for the treatment of hypercalcemia. Postgrad. Med. J. 50: 158 (1974).
130. Poisner, A.M., ve Douglass, W.W., The need of calcium in adrenomedullary secretion evoked by biogenic amines, polypeptides, and muscarinic agents. Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 123: 62 (1966),
131. Ponchon, G., Kennan, A.L., ve DeLuca, H.F., Activation of vitamin D by the liver. J.Clin. Invest. 48: 2032 (1969).
132. Raman, A., The effect of glucagon on plasma calcium ion activity in the monkey. Quart.J.Exp.Physiol.55: 271 (1970).
133. Ramberg, C.F., Mayer, G.P., Kronfeld, D.S., Aurbach, G.D., Sherwood, L.M., ve Potts, J.T., Plasma calcium and parathyroid hormone responses to EDTA infusion in the cow. Amer. J.Physiol. 213: 878 (1967).
134. Randle, P.J., Denton, H.M., ve Pask, H.T., In calcium and cell regulation (edited by R.M.S.Smellie); P.75. London, 1974.
135. Rasmussen, H., Cell communication, calcium ions, and cyclic adenosine monophosphate. Science 170: 404 (1970).
136. Rasmussen, H., Wong, M., Bikle, D., ve Goodman, D.B.P., Hormonal control of the renal conversion of 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol. J.Clin.Invest. 51: 2502 (1972).
137. Reeder, D.D., Jackson, B.M., Ban, J., Clendinnen, B.G., Davidson, W.D., ve Thompson, J.C., Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentrations in man. Ann. Surg. 172: 540 (1970).
138. Roof, B.S., Gordan, G.S., Goldman, L., ve Piel, C.P., Person and Yallow's radioimmuncassay for parathyroid hormone: A clinical progress report. The Mont Snai J. Med, 40: 433 (1973).
139. Rubin, R.P., The metabolic requirement for catecholamine release from the adrenal medulla. J. Physiol. (G.B.) 202: 179 (1969).
140. Rubin, R.P., The role of energy metabolism in calcium-evoked secretion from the adrenal medulla. J. Physiol. (London) 206: 181 (1970).

141. Rubin, R.P., Cohen, M.S., Harman, S.M., ve Roer, E. The localization of adrenaline-rich medullary chromaffin cells adjacent to the adrenal cortex. *J. Endocr.* 41: 541 (1968).
142. Russel, J.T., Hansen, E.L., ve Thorn, N.A., Calcium and stimulus-secretion coupling in the neurohypophysis. *Acta Endocrinol* 77: 443 (1974).
143. Russel, J.T., ve Thorn, N.A., Effect of lanthanum and oligomycin and cyanide on release of vasopressin from isolated rat neurohypophysis. *Acta. Physiol. Scand.* 84: 334 (1972).
144. Russel, J.T., ve Thorn, N.A., Ca and stimulus-secretion coupling in the neurohypophysis. *Acta Endocrinol. (kbh)* 76: 471 (1974).
145. Samli, M., ve Geschwind, I.I., Some effects of energy-transfer inhibitors and of Ca^{2+} free, or K⁺-enhanced media on the release of luteinizing hormone from the rat pituitary gland in vitro. *Endocrinol.* 82: 225 (1968).
146. Sandow, A., Excitation-Contraction coupling in muscular response. *Yale J. Biol. Med.* 25: 176-2d (1952).
147. Schulak, J.A., ve Kaplan, E.L., Gastrin-induced hypocalcemia in thyroparathyroidectomized rats. *Metabolism* 23: 1103 (1974).
148. Sherwood, L.M., Lundberg, W.B., Targonik, J.H., Rodman, J.S., ve Seyfer, A., Synthesis and secretion of parathyroid hormone in vitro. *Amer. J. Med.* 50: 658 (1971).
149. Sherwood, L.M., Mayer, G.P., Ramberg, C.F., Kronfeld, D.S., Aurbach, G.D., ve Potts, J.T., Regulation of parathyroid hormone secretion proportional control by calcium, lack of effect of phosphate. *Endocrinology* 83: 1043 (1968).
150. Sherwood, L.M., Potts, J.T., Care, A.D., Mayer, G.P., ve Aurbach, G.D. Evaluation of radioimmunoassay of factors controlling the secretion of parathyroid hormone. *I. Nature (London)* 209: 52 (1966).
151. Sigurdsson, G., Woodhouse, N.J.Y., Taylor, S., ve Joplin, G.F. Stilbestrol diphosphate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *Brit. Med. J. Jan.* 6: 27 (1973).
152. Steer, M.L., Atlas, D., ve Levitski, A., Interrelations between β -adrenergic receptors, adenylate cyclase and calcium. *New Engl. J. Med.* Feb. 20: 409 (1975).

153. Stern, P.H., ve Bell, N.H., Effects of glucagon on serum calcium in the rat and on bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, 87: 111 (1970).
154. Stoerk, H.C., Peterson, A.C., ve Jelinck, V.C.: The blood calcium lowering effect of hydrocortisone in parathyroidectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 114: 690 (1963).
155. Sutherland, E.W., Robinson, G.A., ve Butcher, R.W., Some aspects of the biological role of adenosine 3,5-monophosphate (cyclic AMP). *Circulation* 37: 279 (1968).
156. Swaroop, S., ve Krant, M.J. Rapid estrogen-induced hypercalcemia. *J.A.M.A* 223: 913 (1973).
157. Talmage, R.V., Anderson, J.J.B., ve Kennedy, J.W., Separation of the hypocalcemic and hypophosphatemic actions of calcitonin with disodium ethane-1-hydroxy-1,1- diphosphate. *Endocrinology* 94: 413 (1974).
158. Tanaka, Y., Frank, H., ve DeLuca, H.F. Biological activity of 1,25-dihydroxyvitamine D₃ in the rat. *Endocrinology* 92: 417 (1973).
159. Tashjian, A.H., Howland, D.G., Melvin, K.E.W., ve Hill, C.S., Immunoassay of human calcitonin. *New Engl. J. Med.* 283: 890 (1970).
160. Treacher, R.J., Bioassay of parathyroid hormone in rate by determination of plasma calcium, urinary 32 P excretion and serum alkaline phosphate. *J. Endocrinol.* 35: 229 (1966).
161. Trudeau, W.L., ve McGuigan, J.E., Effects of calcium on serum gastrin levels in the Zollinger-Ellison syndrome. *New Engl. J. Med.* 281: 862 (1969).
162. Vale, W., Burgus, R., ve Guillemin, R.: Potassium-induced stimulation of thyrotropin release in vitro. Requirement for presence of calcium and inhibition by thyroxine. *Experientia* 23: 855 (1967).
163. Walser, M., Robinson, B.H.B., ve Duckett, J.W.: The hypercalcemia of adrenal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 42: 456 (1963).
164. Wakabayashi, K., Kamberi, I.A., ve McCann, S.M.: In vitro response of the rat pituitary to gonadotrophin-releasing factors and to ions. *Endocrinology* 85: 1046 (1969).
165. West, T.E.T., O'riordan, J.L.H., Copp, D.H., Rates, R.F.L., ve Care, A.D., The effect of hypocalcemia on the secretion of calcitonin. *J. Endocrinol.* 56: 463 (1973).

166. Williams, G.A., Bowser, E.N., ve Henderson, W.J., Mode of hypocalcemic action of glucagon in the rat. *Endocrinology* 85: 537 (1969).
167. Williams, G.A., Peterson, W.C., Bowser, E.N., Henderson, W.J., Hargis, G.K. ve Martinez, N.J.: Interrelationship of parathyroid and adrenocortical function in calcium homeostasis in the rat. *Endocrinol.* 95: 707 (1974).
168. Witzel, D.A., ve Littledike, E.T. Suppression of insulin secretion during induced hypocalcemia. *Endocrinology*: 93: 761 (1973).
169. Littledike, E.T., Witzel, D.A., ve Whipp, S.C. Evidence for inhibition of insulin release in spontaneous hypocalcemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 129: 135 (1968).
170. Yasuda, K., Hurokava, Y., Okuyama, M., Kikuchi, M., ve Yoshinaga, K. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders. Effect of serum calcium on insulin release. *New Engl. J. Med.* 292: 501 (1975).
171. Ziegler, R., Telib, M., ve Pfeiffer, E.F., The secretion of calcitonin by the perfused ultimobranchial glands of the hen. *Horm. Metab. Res.* 1: 39 (1968).
172. Zileli, M.Ş., Çağlar, Ş., Ürünay, G., Güner, T., Müftüoğlu, E., ve Kanra, G. Localization of the hypocalcemic factor in the pituitary glands. *Experientia* 24: 1263 (1968).
173. Zileli, M.Ş., ve Gedik, O. Influence of reserpine on high calcium perfusion of thyro-parathyroid glands in dogs. *Endocrinology: Baskıda* (Ocak 1976).
174. Zileli, M.Ş., Güner, T., ve Adalar, N. Evidence for a hypocalcemic factor in the hypothalamus. *Experientia* 27: 204 (1971).
175. Zileli, M.Ş., Kanra, G., Ürünay, G., Güner, T., ve Çağlar, Ş. Evidence for a hypocalcemic factor from pituitary gland. *Experientia* 24: 960 (1968).
176. Zimmerman, G., ve Fleischer, N. Role of calcium ions in the release of ACTH from rat pituitary tissue in vitro. *Endocrinol.* 87: 426 (1970).

Köpeklerde Tiroid ve Paratiroidlerin Hiperkalsemik Kanla Perfüzyonuna Reserpine'inin Etkisi

M.Ş. ZİLELİ* ve O. GEDİK*

GİRİŞ

Daha önce yapılmış çalışmalar gonadotropinlerin (1-5), prolaktinin (2, 6-14), growth hormonun (15-19) ve melanosit stimüle edici hormonun (20, 21) sekresyonlarını ayarlama da hipotalamusta bulunan sempatik tonus merkezinin mühim rol oynadığını göstermiştir. Insulin (22-26), glukagon (27-32) ve paratiroid hormon (33-35) gibi hipofiz dışından salgılanan bazı hormonların sekresyonlarını ayarlama da katekolaminler (KA) mühim rol oynamaktadırlar.

Biz tiroid ve paratiroidleri kalsiyumdan zengin kanla perfüze etmekle ortaya çıkan Ca düşürücü etkiyi, bu glandlardaki sempatik tonusu supresse etmekle, bloke edebileceğimizi düşündük ve hipotezimizi doğrulamak için bu çalışmayı yaptık.

MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışmada her iki cinse ait 22 sağlıklı erişkin mongrel köpek kullanılmıştır. Köpekler iki gruba ayrılmıştır. Ortalama ağırlıkları 11.9± 0.67 kg. olan Grup 1'deki köpekler kontrol olarak kullanılmışlardır. Ortalama ağırlıkları 13.7±0.76 kg. olan Grup 2'deki hayvanlara ise deneye başlamadan 16 ve 2 saat evvel periton yolu ile kilogram başına 0.2 mg. reserpine injekte edilmiştir. Hayvanlar bütün gece aç bırakılmışlardır. Anestezi intravenöz, 30 mg/kg., sodium pentobarbital verilerek yapılmıştır. Uzunlamasına bir insizyonla boyun açılmış, tiroid ve paratiroidler görüldükten sonra proksimal tarafından sol karotid arter kanüle edilmiş ve sonra perfüzyon pompasına bağlanmıştır. Tiroid arter'in laryngeal ve muskular kolları bağlanmıştır. Sağ tiroid lobu ve sağ paratiroidler çıkarılmıştır. Pompa çalışırken karotid arter tiroid arterin çıktığı yerin proksimal ve distal yönlerinden bağlanmıştır. Böylece sol tiroid lobu ve sol paratiroidler yalnız perfüzyon pompasından gelen kanı almışlardır. Tiroid ve paratiroidlerin kısa bir zaman için bile olsa kansız kalmasına dikkat edilmiştir. İnfüzyon için kullanılacak kan donör köpeklerden

* Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi, Dahiliye Bölümü, ANKARA

heparinli steril şişelere alınmış ve içine kalsiyum klorür konularak kalsiyum seviyesi yükseltilmiştir, böylece grup I ve 2 deki köpeklere perfüze edilen kanın sırasile 16.9 ± 0.2 ve 16.6 ± 0.3 mg % Ca ihtiva etmesi temin edilmiştir. Kalsiyumdan zengin kandan karotid artere 2 ml/dak. verilmiş ve bu hızda olmak üzere perfüzyona 120 dakika müddetle devam edilmiştir. Sol femoral arter kanüle edilerek bir civalı monometreye bağlanmış ve sistolik kan basıncını ölçmek için kullanılmıştır. Sağ femoral ven kanüle edilerek örneklemeler için kullanılmıştır. Muntazam aralıklarla sistolik kan basıncı ve nabız sayısı kaydedilmiştir. Kalsiyum tayini için femoral venden 0, 5, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120 inci dakikalarda takriben 5 er ml. kan çekilmiştir. Plazma Ca'u Perkin-Elmer Atomic Absorption spectrophotometer cihazı ile tayin edilmiştir.

İstatistik analizlerinde ortalamalar arasındaki farklar Student'in "t" testi (36) ile bulunmuştur.

BULGULAR

Reserpine almış olan hayvanlar anestezi ve operasyona kontrol hayvanlar kadar iyi tolerans göstermişlerdir. Kan basıncı ve nabız adedi iki grupta mühim bir fark göstermediği gibi, iki grup arasında mühim bir sirkülatuvar fark müşahade edilmemiştir, $p > 0.05$ (Tablo 1). Grup I deki hayvanların sol tiroid ve paratiroidlerinin hiperkalsemik kanla perfüzyonu periferel kan plazma Ca seviyesinde bariz bir düşüş husule getirmiştir, ($p < 0.001$.) Diğer taraftan Grup 2 deki köpeklerin tiroid ve paratiroidlerinin hiperkalsemik kanla perfüzyonu periferel kan plazma Ca seviyesinde mühim bir değişme yapmamıştır, ($p > 0.05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Hiperkalsemik kanla tiroid ve paratiroidleri perfüze ettikten sonra periferel kan plazma Ca seviyesinde bariz düşüş kaydetmemiz diğer araştırmacıların bulgularıyla uygun düşmektedir (37, 38). Birinci gruptaki deney neticesinin en makul tefsiri hiperkalsemik kanla perfüzyonun, kalsiyum düşürücü bir faktörün boşalamını (release) temin etmesi olabilir. Copp ve arkadaşları bu hipokalsemik faktöre Calcitonin ismini vermişlerdir (37). Tablo 2 ye dikkat edilirse glandların hiperkalsemik kanla perfüzyonu esnasında plazma Ca unun düşmesi 45 inci dakikadan itibaren ehemmiyet kazanmaktadır. Grup 2 deki hayvanların tiroid ve paratiroidlerinin hiperkalsemik kanla perfüzyonu ise periferel kan plazma Ca seviyesini önemli derecede değiştirmemiştir. Bu bulgular hiperkalsemik kanla tiroid ve paratiroidlerin perfüzyonu esnasında sirkülasyona verilen hipokalsemik faktörün reserpine tarafından bloke edildiğine dair kuvvetli bir delildir.

Reserpine hayvanlarda beyin ve periferel dokulardaki KA ve serotonin depolarını boşaltmaktadır (38-41). Bizim bulgularımız tiroid ve paratiroidler hiperkalsemik kanla perfüze edildikleri zaman bu glandlardan hipokalsemik faktörün sirkülasyona verilmesi için tiroid ve paratiroidlerle KA veya

serotonin veya her ikisinin normal depolarının bulunması gerektiğini göstermektedir.

Daha önce değindiğimiz gibi her iki gruptaki hayvanlarda deney esnasında kan basıncı ve nabız adedinde mühim bir fark olmadığına göre gruplardan birinde kan Ca unun düşmesi diğerinde düşmemesinden sirkülatuvar değişmeler sorumlu olamaz.

Tiroid ve paratiroidlerin hiperkalsemik kanla perfüzyonunun her iki gruptaki hayvanlarda paratiroid hormon boşalımını aynı derecede inhibe etmesi beklenen en makul bir neticedir. Böylece kontrol grup hayvanlardaki kan Ca u düşmesinden paratiroidlerin inhibe edilmiş olması sorumlu tutulamaz. Ayrıca bulgularımızda adrenerjik mekanizmaların rol alabileceği düşünülebilir, zira hipokalsemik hallerde KA boşalımı azalmaktadır (43-45); katekolaminlerin paratiroid hormon sekresyonunu stimüle edici etkisi olduğu bilinmektedir (33-35), Adrenerjik yolla husule gelen paratiroid hormon aktivitesinin kontrol hayvanlarımızdaki hipokalsemiden sorumlu olmaması gerekir, zira deneyimizde tiroid ve paratiroidler kanlarını yalnız perfüzyon pompasından gelen donör köpek kanından almaktadırlar. Diğer taraftan, glukagon sekresyonunun periferik kan Ca seviyesini etkilediği ihtimali düşünülebilir. Glukagon sekresyonunun hipokalsemik hallerde stimüle edildiği (46, 47). ve glukagonun hipokalsemi yaptığı (48, 49) bilinmektedir. Kontrol hayvanlarımızda husule getirilen hipokalseminin glukagon sekresyonunu stimüle etmesi ve salgılanan glukagonun da hipokalsemiyi daha bariz hale getirmesi beklenebilirse de, bu deneyde glukagonun etkisi hipokalsemiye bağlı olarak sekonder bir hadisedir, yani daha önce husule gelen hipokalsemiye bağlı olarak glukagon sekresyonu artmıştır. (Diğer bir çalışmada ise Gerich ve arkadaşları (50) ekstrasellüler Ca azalmasının glukagon sekresyonunu azalttığını göstermişlerdir ki bu takdirde glukagonun elde ettiğimiz hipokalsemiden hiç sorumlu olmaması gerekmektedir).

Bruce ve Care (42) ve Fisher ve arkadaşları (35) tarafından yapılan çalışmalar bizim deneysel bulgularımızı desteklemektedir. Bu araştırmacılar KA lerin reseptörleri aktive ederek Calcitonin sekresyonunu stimüle ettiğini ve reseptörlerin bloke edilmesi ile bu stimülasyonun inhibe edildiğini bulmuşlardır.

Bu çalışma ile calcitonin sekresyonunun katekolaminlere bağlı olduğunu ilk defa göstermiş oluyoruz.

Ö Z E T

Köpekte tiroid ve paratiroid glandların kalsiyumu yüksek kanla perfüzyonu sistemik plazma kalsiyum (Ca) seviyesinde bariz bir düşme yapmıştır ($p < 0.001$). Diğer taraftan hiperkalsemik kanın tiroid ve paratiroidlere infüzyonundan 16 ve 2 saat önce hayvanlara kilogram başına 0.2 mg, periton içi, reserpine injeksiyonu sistemik plazma Ca seviyesinde mühim bir değişme yapmamıştır, ($p > 0.05$). Bu bulgular tiroid ve paratiroidlerin kalsiyumdan zengin kanla perfüzyonuna cevap olarak boşalttıkları (release) hipokalsemik faktörün (calcitonin) boşalımını reserpine'in bloke ettiğini göstermektedir.

Tablo-1: Reserpine alan ve kontrol köpeklerde sistolik kan basıncı ve nabız adedi

		Dakika Olarak Zaman							
		0	5	15	30	45	60	90	120
Ortalama sis- tolik kan ba- sıncı mm. Hg. \pm SE	Grup I	107 \pm 2,0	105 \pm 2,8	105 \pm 2,5	106 \pm 2,7	107 \pm 2,6	104 \pm 2,2	106 \pm 2,0	105 \pm 2,0
	Grup II	105 \pm 3,8	105 \pm 3,8	105 \pm 3,7	106 \pm 3,5	108 \pm 3,7	108 \pm 3,8	105 \pm 2,6	105 \pm 2,9
Ortalama nabız adedi, dakika \pm SE	Grup I	107 \pm 3,0	106 \pm 3,3	106 \pm 3,3	107 \pm 3,3	105 \pm 3,6	107 \pm 3,7	108 \pm 3,6	107 \pm 3,7
	Grup II	108 \pm 2,3	108 \pm 2,3	108 \pm 2,4	107 \pm 2,5	107 \pm 2,4	108 \pm 2,6	108 \pm 2,4	107 \pm 2,6

P kıymetleri bulunan kıymetlerin kendi kontrolleri (0 dak.) ve gruplar arasındaki mukayeseyi göstermektedir, $p > 0.05$.

Tablo-2: Daha önce reserpine injekte edilen ve edilmeyen hayvanlarda sol tiroid ve paratiroidlerin hiperkalsemik kanla perfüzyonunun periferik kan plazma kalsiyum seviyesine etkisi.

Gruplar	Köpek adedi	Ağırlık kg.	İnfüze edilen kandaki ca seviyeleri mg/100ml	Sistemik kan plazmasının ortalama Ca seviyeleri, mg/100 ml \pm SE							
				Dakika olarak zaman							
			SE	0	5	15	30	45	60	90	120
I	20	11.90 \pm 0.67	16.90 \pm 0.21	9.80 \pm 0.16	9.70 \pm 0.17	9.80 \pm 0.19	9.50 \pm 0.17	9.10* \pm 0.17	8.80** \pm 0.70	8.50** \pm 0.14	8.40** \pm 0.13
II	12	13.70 \pm 0.76	16.60 \pm 0.25	9.60 \pm 0.14	9.60 \pm 0.14	9.60 \pm 0.16	9.40 \pm 0.13	9.50 \pm 0.16	9.50 \pm 0.15	9.50 \pm 0.14	9.60 \pm 0.17

P kıymetleri kendi kontrolleri ile mukayese edilmiştir. x $p < 0.05$,
xx $p < 0.001$.

Kaynaklar

- 1- Cappola, J.A., R.G. Leonardi, ve W. Lippmann, *Endocrinology* 78:225, 1966.
- 2- Kamberi, I.A., R.S. Mical ve J.C. Porter, *Endocrinology* 88-1003, 1971.
- 3- Keller, P.J., ve W. Lichtensteiger, *J Physiol* 219: 385, 1971.
- 4- Miyachi, Y., R.S. Mecklenburg ve M.R. Lipsett, *Endocrinology* 93:492, 1973.
- 5- Leonardelli, J. ve M.P. Dubois, *Annales d'Endocrinologie* 35:639, 1974.
- 6- Donoso, A.O., W. Bishop, C.P. Fawcett, L. Krulich ve S.W. McCann, *Endocrinology* 89: 774, 1971.
- 7- Malarkey, W.B., L.S. Jacobs ve W.H. Daughaday, *N Engl J Med* 285: 1160, 1971.
- 8- Kleinberg, D.L., G.L. Noel ve A.G. Frantz, *J Clin Endocrinol Metab* 33: 873, 1971.
- 9- Turkington, R.W., *J Clin Endocrinol Metab* 34: 306, 1972.
- 10- Ojeda, S.R., P.G. Harms ve S.M. McCann, *Endocrinology* 94: 1650, 1974.
- 11- Shaar, C.J. ve J.A. Clemens, *Endocrinology* 95: 1202, 1974.
- 12- Takahara, J., A. Arimura ve A.V. Schally, *Endocrinology* 95: 1490, 1974.
- 13- Macleod, R.M. ve J.E. Lehmyer, *Endocrinology* 94: 1077, 1974.
- 14- Davis, S.I. ve M.L. Borger, *Endocrinology* 92: 303, 1973.

- 35- Fischer, J.A., J.W.Blum, U.Binswanger, Clin Res 21: 623, 1973.
(Abstract).
- 36- Snedecor, G.W., Statistical Methods, ed. 5, Iowa State University
Press, Ames, Iowa, 1959, P.239.
- 37- Copp, D.H., A.G. Davidson ve B.A.Cheney, Proc Canad Fed Biol
Soc 4: 17, 1961.
- 38- Copp, D.H., E.C.Cameron, B.A.Cheney, A.G.F. Davidson ve K.G.
Henze, Endocrinology 70: 638, 1962.
- 39- Shore, P.A., L.Silver, ve B.B.Brodie, Science 122: 284, 1955.
- 40- Hess, S.M., H.Connamacher, M.Ozaki ve S.Udenfriend, J.Pharmacol
Exp Ther 134: 129, 1961.
- 41- Axelrod, J. ve R.Weinshilboun, N. Engl J Med 287: 237, 1972.
- 42- Bruce, B.J.B., ve A.D.Care, J Endocrinol 46: xi-xii, 1969.
- 43- Peach, M.J., Proc.Nat Acad. Sci, U.S.A. 69: 834, 1972.
- 44- Rubin, R.P., J Physiol (London) 206: 181, 1970.
- 45- Kirshner, N., ve O.R.Viveros, Pharm Rev. 24: 385, 1972.
- 46- Meyer, V.L., J.Marchand ve W.J.Malaisse, Endocrinology 93: 1360,
1973
- 47- Kuzuya, T., H.Kajinuma ve T.Ide, Diabetes 23: 55, 1974.
- 48- Hattner, R.S., D.S. Bernstein, M.A.Aliapoulios, D.George ve
E.Rose, Acta Endocrinol 64: 726, 1970
- 49- Stern, P.H. ve N.H.Bell, Endocrinology 87: 111, 1970.
- 50- Gerich, J.E., B.J.Frankel, R.Fanska, L.West, P.H.Forsham ve
G.M. Grodsky, Endocrinology 94: 1381, 1974.