

# D.D.A.V.P. (1-Desamino-8-D, Arginine Vasopressin)'nin Fibrinolitik Aktiviteye Etkisi ve Etki Mekanizmasında Reseptörlerin Rolünün Araştırılması

Kasım ÖZLÜK\*

## ÖZET

*Kan pıhtısının parçalanma ve eritilme mekanizmasına fibrinolizis denir. Bu çalışmamızda vasopressinin sentetik bir türevi olan D.D.A.V.P.'nin fibrinolitik sistem üzerine etkisi ve etki mekanizmasında reseptörlerin rolü araştırıldı. Bütün deneyler köpekler üzerinde yapıldı. Alfa ve beta reseptörleri ayrı ayrı blokerlerle bloke edilerek, D.D.A.V.P. enjeksiyonu ile aktivite dereceleri E.E.Z. (Öglobulin erime zamanı) ve Fibrin Plak yöntemiyle ölçüldü. Sonuç olarak D.D.A.V.P.'nin fibrinolitik sistemi anlamlı bir şekilde aktivite ettiği ve reseptörlerin bloke edilmesinden sonra aktivasyonun anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi.*

## SUMMARY

### The Effect of D.D.A.V.P. on Fibrinolytic Activity and the Investigation of the Receptors' Roles on the Mechanism of Effect

*The mechanism of the split and lysis of the clotted blood is called fibrinolysis. In our study, the effect of D.D.A.V.P. (synthetic derivative of vasopressin) on fibrinolytic system and the roll of receptors on the mechanism of effect were investigated. All the work was carried out on dogs. After blocking alpha and beta receptors by different blockers the activity grades were measured and by applying E.L.T. (Euglobulin lysis time) and fibrin plate method, by means of D.D.A.V.P. injection. As a conclusion, it was observed that D.D.A.V.P. had activated the fibrinolytic system and after blocking the activation of the receptors had been decreased.*

\* Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Fibrinolizis olayı proteolitik bir olaydır. Aktif enzimi Plazmin'dir. Plazmin kanda aktif şeklinde bulunmaz. İnaktif bir şekli olan Plazminojen şeklinde bulunur. Plazmin gerektiğinde spesifik aktivatörlerle sıratle oluşturulur. İşlevlerini tamamladıktan sonra inhibitörlerle ortamdaki temizlenir. Normal koşullar altında kan pıhtılaşması ve fibrinolizis arasında homeostatik denge korunur. Bunun karşılığı patolojik olaylara neden olur.

Normal fizyolojik koşullarda plazminojen aktivasyonu iki yolla olur.

- 1- İntrinsik plazminojen aktivasyonu: Faktör XII nin aktivasyonu ile olur.
- 2- Ekstrinsik plazminojen aktivasyonu: Aktivatörler yoluyla plazminojenin aktivasyon şeklidir. Aktivatörler plazminojendeki peptid bağlarını hidrolize eden özel proteolitik enzimlerdir. Plazminojen aktivatörleri doğal olarak dolanan kanda kan aktivatörleri şeklinde bulunur. Bunların kaynağının damar endoteli olduğu gösterilmiştir<sup>1,2,3</sup>. Kan aktivatörleri, diffüzyon ve absorpsiyon yoluyla pıhtı içine girmekte ve pıhtı içindeki plazminojeni plazmine çevirerek pıhtının erimesini başlatmaktadır. Kan aktivatörlerinin endotel hücrelerinden salgılanmasının adrenerejik bir mekanizma ile olduğu gösterilmiştir. Adrenalin enjeksiyonunda<sup>4,5</sup>, Vasopressin<sup>5</sup> ve Vasopressin'in sentetik bir türevi olan D.D.A.V.P. (1, desamino-8-D, arginine Vasopressin)'nin aktivatör salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Aktivatörler birçok vücut dokusunda da doku aktivatörleri şeklinde bulunur. Aktivatör aktivitesi dokuların fonksiyonel durumu ile ilişkilidir.

Böbreğin pelvis bölgesinde, böbrek epitel hücrelerinden salgılanan bir aktivatör bulunmuştur. İdrarda saf olarak elde edilen bu aktivatörlere ürokinaz denmiştir.

Canlı organizmada homeostatik dengeyi sağlayabilmek için aktive edici sistem yanında inhibe edici sistem de vardır. İnhibe edici sistemi aktive eden ajanlara inhibitör denmektedir. İnhibitörler plazma globulinleri ve doku inhibitörleri şeklindedir<sup>6,7</sup>.

Fibrinolitik dengeyi sağlamada karaciğerin çok önemli rolü bulunmaktadır. Karaciğer bir taraftan inhibitör üretmekle inhibisyonda rol oynarken diğer taraftan aktivatör eliminasyonu ile homeostatik dengede önemli rol oynar.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneylerimizde 14-34 kg. ağırlığında 8 adet köpek kullanıldı. Her köpek birer hafta ara ile dört defa kullanıldı. Deneyler 4 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol grubu (serum fizyolojik enjeksiyonu ile)
2. Grup: D.D.A.V.P. enjeksiyonu,
3. Grup: Alfa reseptör blokerinden sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu,
4. Grup: Beta reseptör blokerinden sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu'nun etkileri araştırıldı.

Kan alınması ve enjeksiyon sırasında anestezi yapılmadı. Hayvanın strese kapılmamasına özen gösterildi.

Yaptığımız ön çalışmada 0,25 µg/kg D.D.A.V.P. intravenöz olarak enjekte edildi. Bu doza fibrinolitik cevap E.E.Z. yöntemi ile ölçüldü. Enjeksiyondan 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 ve 40 dakika sonra alınan kan örneklerinde fibrinolitik aktivitenin 30. dakikada en yüksek olduğu ve 45. dakikada da devam ettiği görüldü. Bu ne-

denle D.D.A.V.P. enjeksiyonundan 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde aktivite araştırıldı.

Kullanılan ilaçların dozları ön çalışmalar ve literatür bilgilerine göre saptandı. Fibrinolitik aktivasyon için D.D.A.V.P. 0,25 µg/kg<sup>8.4.5</sup>. Alfa reseptör blokleri Regitine (Phentolamine) 0.750 mg/kg<sup>9.10</sup>. Beta reseptör blokleri propranolol 1 mg/kg<sup>11.10</sup>. Etkili minimal dozları kullanıldı.

Plazma plazminojen aktivatörleri E.E.Z. (Euglobulin Erime Zamanı)<sup>12</sup> ve fibrin plak yöntemiyle<sup>13</sup>, Fibrinojen de CaCl<sub>2</sub> ile çöktürülerek ölçüldü.

## BULGULAR

Kontrol grubu olarak serum fizyolojik enjeksiyonundan 30 dakika sonra başlangıç seviyesine göre: % Fibrinojen (mg) değerlerinde % 0.33 oranında bir azalma olmuştur (p > 0.50) (Tablo: I, Grup: I). E.E.Z. değerlerinde % 0.54 oranında bir azalma bulunmuştur (p > 0.50) (Tablo: II, Grup: I) (E.E.Z. değerlerinde azalma aktivasyonu gösterir). Fibrin plak değerlerinde ise % 0.76 oranında bir artma görülmüştür (0.20 < p < 0.50) (Tablo: III, Grup: I) (Fibrin plakta artma aktivasyonu gösterir).

D.D.A.V.P. Enjeksiyonundan 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde; Fibrinojen değerinde % 9.85 oranında bir azalma olmuştur (0.005 < p < 0.01) (Tablo: I, Grup: II). E.E.Z. değerlerinde % 33.93 oranında dakika cinsinden bir azalma olmuştur (p < 0.001) (Tablo: II, Grup: II). Fibrin plaktaki erime alanında % 26.92 oranında bir artma görüldü (p < 0.001) (Tablo: III, Grup: II).

Tablo: I  
D.D.A.V.P. ve Reseptör Blokerleri Enjeksiyonunun % Fibrinojen Değeri Üzerine Etkisi (M.gr)

D deney No.	GRUP I		GRUP II		GRUP III		GRUP IV	
	Serum Fizyolojik		D.D.A.V.P.		Alfa Reseptör Blokeri + D.D.A.V.P.		Beta Reseptör Blokeri + D.D.A.V.P.	
	Önce*	Sonra**	Önce*	Sonra**	Önce*	Sonra***	Önce*	Sonra***
1	310	317	352	308	408	380	387	342
2	440	436	365	282	343	357	390	414
3	343	327	378	363	379	366	388	329
4	369	354	465	400	402	373	367	334
5	375	386	397	374	366	349	389	398
6	395	386	452	420	379	373	360	359
7	352	360	362	305	630	552	394	387
8	364	372	376	385	370	357	336	316
$\bar{X}$	368.5	367.25	393.37	354.62	409.62	388.37	376.37	359.87
SD	± 38.20	± 37.44	± 42.45	± 50.14	± 91.32	± 66.90	± 20.29	± 35.82
SE	± 13.5	± 13.23	± 15.00	± 17.72	± 32.27	± 23.64	± 7.17	± 12.66
t	0.31		3.68		2.25		1.6	
P	P > 0.50		0.005 < P < 0.01		0.05 < P < 0.10		0.10 < P < 0.20	

\* — Başlangıç seviyesi

\*\* — Enjeksiyondan 30 dakika sonraki seviyesi

\*\*\* — Reseptör blokerleri enjeksiyonundan 10 dakika sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu yapılarak kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

**Tablo: II**  
**D.D.A.V.P. ve Reseptör Blokerleri Enjeksiyonunun E.E.Z. (Euglobulin Erime Zamanı) Üzerine Etkisi (Dakika)**

D deney No.	GRUP I		GRUP II		GRUP III		GRUP IV	
	Serum Fizyolojik		D.D.A.V.P.		Alfa Reseptör Blokeri + D.D.A.V.P.		Beta Reseptör Blokeri + D.D.A.V.P.	
	Önce*	Sonra**	Önce*	Sonra**	Önce*	Sonra***	Önce*	Sonra***
1	39	40	32	20	49	40	64	49
2	43	42	30	18	48	39	31	30
3	34	32	39	19	35	28	38	27
4	52	53	53	40	53	44	52	42
5	64	64	40	28	33	26	55	45
6	52	51	47	33	31	23	35	27
7	44	45	55	41	56	39	68	62
8	36	35	31	17	42	28	58	47
$\bar{X}$	45.5	45.25	40.87	27	43.37	33.37	50.12	41.12
SD	± 9.98	± 10.44	± 9.87	± 9.96	± 9.53	± 7.92	± 13.83	± 12.36
SE	± 3.53	± 3.68	± 3.49	± 3.52	± 3.37	± 2.80	± 4.89	± 4.37
t	0.60		14.81		7.87		6.3	
P	P > 0.50		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001	

\* — Başlangıç seviyesi

\*\* — Enjeksiyondan 30 dakika sonraki seviyesi

\*\*\* — Reseptör blokerleri enjeksiyonundan 10 dakika sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu yapılarak kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

**Tablo: III**  
**D.D.A.V.P. ve Reseptör Blokerleri Enjeksiyonunun Fibrin Plak Üzerine Etkisi (mm<sup>2</sup>)**

D deney No.	GRUP I		GRUP II		GRUP III		GRUP IV	
	Serum Fizyolojik		D.D.A.V.P.		Alfa Reseptör Blokeri + D.D.A.V.P.		Beta Reseptör Blokeri + D.D.A.V.P.	
	Önce*	Sonra**	Önce*	Sonra**	Önce*	Sonra***	Önce*	Sonra***
1	58	60	66	74	80	90	54	65
2	108	110	63	77	70	86	88	90
3	80	77	36	64	72	81	104	130
4	154	150	48	64	90	99	90	90
5	117	120	62	70	88	99	63	64
6	81	81	56	63	77	80	117	120
7	95	99	56	72	100	100	80	82
8	88	90	81	110	70	90	88	92
$\bar{X}$	97.62	98.37	58.5	74.25	80.87	90.62	85.5	91.62
SD	± 28.86	± 28.18	± 13.21	± 15.31	± 10.86	± 8.00	± 20.31	± 23.43
SE	± 10.27	± 9.96	± 4.67	± 5.41	± 3.84	± 2.85	± 7.18	± 8.28
t	0.73		5.12		4.29		1.98	
P	0.20 < P < 0.50		P < 0.001		0.001 < P < 0.005		0.05 < P < 0.10	

\* — Başlangıç seviyesi

\*\* — Enjeksiyondan 30 dakika sonraki seviyesi

\*\*\* — Reseptör blokerleri enjeksiyonundan 10 dakika sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu yapılarak kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

Alfa reseptör blokeri enjeksiyonundan 10 dakika sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu yapıp 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde başlangıç seviyesine göre Fibrinojen değerinde % 5.18 oranında bir azalma saptanmıştır ( $0.05 < p < 0.10$ ) (Tablo: I, Grup: III). E.E.Z. değerinde de % 23.05 oranında bir azalma olmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo: 2, Grup: III). Fibrin plak değerinde ise % 12.05 oranında bir artma olmuştur ( $0.001 < p < 0.005$ ) (Tablo: III, Grup: III).

Beta reseptör blokeri enjeksiyonundan 10 dakika sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu yapıp 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde, başlangıç seviyesine göre fibrinojen değerinde % 4.27 oranında bir artma gözlemlendi ( $0.10 < p < 0.20$ ) (Tablo: I, Grup: IV). E.E.Z. değerlerinde ise % 17.95 oranında bir azalma olmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo: II, Grup: IV). Fibrin plak değerlerinde ise % 7.15 oranında bir artma saptanmıştır ( $0.05 < p < 0.10$ ) (Tablo: III, Grup: IV).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu insanlar üzerinde olup hayvan deneylerine fazla bir ağırlık verilmiştir.

Plazminojen aktivatör aktivitesi ve plazmin aktivitesi birlikte veya ayrı ayrı olarak en iyi şekilde fibrin plak yöntemiyle gösterilmiştir. Bu hassas ve tam sonuç veren bir testtir. Fibrinolitik aktivasyonda, aktivatör seviyelerine tam olarak paralel sonuç veren bir diğer test de E.E.Z. dir. Bu test aktivatör ve Serbest Plazmin seviyesini birlikte göstermektedir<sup>1,2</sup>.

Manucci ve arkadaşları<sup>5</sup> yaptıkları çalışmada 0,5 µg/kg. ve 0,20 µg/kg D.D.A.V.P. kullanmışlar ve dozlar arasında sabit bir aktivasyon gözlemişlerdir. Aktivasyonun 30. dakikada en yüksek seviyeye çıkıp 90 dakikaya kadar aynı seviyede kaldığını göstermişlerdir.

John D. Gash<sup>8</sup> insanlarda yaptığı çalışmada 10 µg/kg D.D.A.V.P. yi 30 dakika boyunca serum fizyolojik içersinde enjekte etmiş ve enjeksiyonu'nun bitiminden 30 dakika sonra da aktivasyonun en yüksek olduğunu E.E.Z. ve Fibrin Plak yöntemiyle göstermiştir.

Gader, A.M.A. ve arkadaşları<sup>4</sup> yaptıkları çalışmada 10 µg/kg D.D.A.V.P. yi intravenöz olarak sağlıklı insanlara enjekte etmişler, plazminojen aktivatörlerini E.E.Z. ve Fibrin Plak yöntemiyle ölçmüşlerdir. Aktivasyonun 15. dakikada artmaya başladığını 30. dakikada en yüksek seviyeye çıktığını ve 90. dakikaya kadar devam ettiğini göstermişlerdir.

Yapılan çalışmamızda, serum fizyolojik enjeksiyonu'nun aktivasyona anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. D.D.A.V.P. enjeksiyonundan 30 dakika sonra E.E.Z. yöntemiyle % 33.93 Fibrin Plak yöntemiyle de % 26.92'lik bir aktivasyon görüldü. Alfa reseptör blokerinden sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu ile aktivite E.E.Z. yöntemiyle % 23.05 fibrin plak yöntemiyle de % 12.05 olmuştur. Beta reseptör blokerinden sonra D.D.A.V.P. enjeksiyonu ile E.E.Z. yöntemiyle % 17.95 Fibrin Plak yöntemiyle de 7.15'lik bir aktivite olmuştur.

Bu değerlerden anlaşılacağı gibi D.D.A.V.P. nin fibrinolitik sisteme etkisi reseptörlerin bloke olması ile azalmaktadır. Bu nedenle reseptörlerin fibrinolitik siste-

min aktivasyonunda önemli rollerinin olduğunu söyleyebiliriz.

Desnoyers ve arkadaşları<sup>11</sup> sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda, alfa ve beta reseptörleri stimulan maddelerle uyarılmışlar. Plazminojen aktivatörlerini E.E.Z. yöntemiyle ölçmüşler ve aktivatörlerde % 30 artma göstermişlerdir.

Cash<sup>8</sup> insanlarda yaptığı çalışmada beta reseptörleri bloke edip adrenalin ile fibrinolitik sistemi aktive etmiş, aktivitenin azaldığını fakat tam olarak kaybolmadığını göstermiştir.

Bütün yapılan çalışmalar, çalışmamızı destekler nitelikte olup fibrinolitik sistemin aktivasyonunda reseptörlerin etken olduğunu, Beta reseptörlerinin Alfa reseptörlerinden daha fazla etkili olduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. CHAKRABARTI, D., BIRKS, P.M., FEARNELEY, G.R.: Origin of blood fibrinolytic activity from veins and its bearing on the fate of the venous thrombi, *Lancet*, 1: 2188, 1963.
2. TODD, A.S.: The histological localization of fibrinolysin aktivatör. *J. Path. Bact.*, 78: 281-283, 1959.
3. FEARNELEY, G.R.: Fibrinolytics and antifibrinolytics (Ed: Fritz Marward). Edward Arnold Publishers, London. 1978, 12-13.
4. GADER, A.M.A., DA COSTA, J., JOHN, D. CAHS: A New vasopressin analogue and fibrinolysis. *Lancet*, II: 1417, 1973.
5. MANNUCCI, P.M., ABERG, M., NILSSON, I.M., ROBERTSON, B.: Mechanism of plasminogen aktivator and factor VIII Increase after vasoactive drugs. *Brit. J. Haemat.*, 30: 81, 1975.
6. SCHWICK, H.G., HEIMBURGAR, N., HAPUT, H.: Purification and chemical physical properties of some proteinase inhibitors of plasma. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 18: 302-306, 1967.
7. COLLEN, D.: Identification and some properties of a new fastreacting plasmin inhibitor in human plasma. *Eur. J. Biochem.*, 34: 396, 1975.
8. CASH, J.D.: Neurohumoral pathways associated with the release of Plasminogen aktivator in Man. *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, 1: 97-107, 1975.
9. GREEN, H.D.: Comparison in man of adrenergic blockade produced by dibenzylamine, ilidar, priscoline, and regitine. *Circulation*, 15: 47-53, 1957.
10. INGRAM, G.I.C., VAUGHAN, JONES, R.: The rise in clotting factor VIII induced in man by adrenaline: Effect of Alfa and Beta-Blockers, *J. Physiol.*, 187: 477, 1966.
11. DESNOYERS, P., ANSTETT, M., LABAUME, J., SCHMITT, H.: Effect of Alfa and Beta-Adrenoreceptor stimulating and blocking agents of fibrinolytic activity in rats. *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*. 1: 367-374, 1975.
12. COPLEY, A.E., NIEVIAROWSKI, S., MARSCHAL, J.: A micro method of euglobulin fibrinolysis in plasma of human subjects and laboratory animals. *J. Clin. Med.*, 53: 468, 1959.

13. CHAKRABARTI, R., BIELAWIEC, M., EVANS, J.F., FEARNLAY, G.R.:  
Methodological study on a recommended technique for determining the  
euglobulin lysis time. J. Clin. Path., 21: 698, 1968.

Yard. Doç. Dr. Kasım ÖZLÜK  
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
BURSA

## Promotör Robotlerin Dünyâ Üstünlüğünden Korunması

Yazarın Adı  
Yazıldığı Yıl

ÖZET

Yazarın bu eserinde, dünya üstünlüğünü korumak için, robotlerin dünyâ üzerindeki etkilerini incelemiştir. Robotlerin dünyâ üzerindeki etkilerini incelemek için, yazarın bu eserinde, robotlerin dünyâ üzerindeki etkilerini incelemiştir. Robotlerin dünyâ üzerindeki etkilerini incelemek için, yazarın bu eserinde, robotlerin dünyâ üzerindeki etkilerini incelemiştir.

YAZARIN ADI

### Physiological Test Following in 70- Centric Infant

This study was undertaken to determine the normal physiological response of the infant to the test of the physiological test following in 70-centric infant. The test was given to 10 infants, the age range being 12 months to 18 months. The test was given to 10 infants, the age range being 12 months to 18 months. The test was given to 10 infants, the age range being 12 months to 18 months.

The results of the test were as follows: The normal physiological response of the infant to the test of the physiological test following in 70-centric infant was as follows: The normal physiological response of the infant to the test of the physiological test following in 70-centric infant was as follows.

The test was given to 10 infants, the age range being 12 months to 18 months. The test was given to 10 infants, the age range being 12 months to 18 months. The test was given to 10 infants, the age range being 12 months to 18 months.