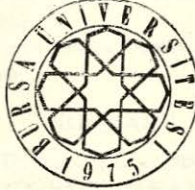


BURSA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Supplementum No.: 12

**Ketamin ve Pentobarbital'in
Sıçan Böbrek Üstü Bezlerinde
Tirozin Hidroksilaz Aktivitesine Etkileri**



**PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ
DR. GÜRAYTEN ÖZYURT
1980**

Ketamin ve Pentobarbital'in Sıçan Böbrek Üstü Bezlerinde Tirozin Hidroksilaz Aktivitesine Etkileri

Dr. Gürayten ÖZYURT (*)

ÖZET

Kalp-damar sisteminde uyarıcı etki yapan Ketamin'le depresyon yapan Pentobarbital'in Tirozin hidroksilaz aktivitesine etkileri araştırıldı. Kg/100 mg. Ketamin Kg/30 mg. Pentobarbital 10'ar sıçandan oluşan gruplara periton içine injekte edildi. Tirozin hidroksilaz aktivitesi böbrek üstü bezlerinde radyo enzimatik yöntemle ölçüldü.

Gerek Ketamin, gerekse Pentobarbital enzim aktivitesine anlamlı bir değişiklik yapmadı ($p > 0.05$) ($p > 0.05$).

Bu sonuçlardan, Ketamin'in katekolamin sentezine etkisinin henüz açıklık kazanamadığı düşünülmeye varıldı.

SUMMARY

EFFECTS OF KETAMINE and PENTOBARBITAL ON TYROSINE HYDROXYLASE ACTIVITY IN RAT ADRENAL GLAND

The effects on the tyrosine hydroxylase activity of Ketamine and Pentobarbital were studied in the rat adrenal gland. Ketamine causes cardiovascular stimulation presumably, but Pentobarbital has depressant effect.

100 mg./kg. Ketamine and 30 mg./kg. Pentobarbital were injected intraperitoneally on two rat groups.

Tyrosine hydroxylase activity in adrenal gland was measured using by radio enzymatic method.

Both Ketamine and Pentobarbital did not change the activity of tyrosine hydroxylase activity significantly ($p > 0.05$), ($p > 0.05$).

The effect of Ketamine on the synthesis of catecholamine cannot be understood clearly from these results.

(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü
Öğretim Üyesi

Anestezi uygulamasının başladığı yıllardan bugüne değin kullanılan hemen her anestezi maddenin kalp-damar sisteminde depresyon yapma etkisi ile karşılaşmıştır. Bu depresyonun istenmeyen sonuçları, ameliyat öncesi devreyi güçlükle kompanse eden ve fizyolojik rezervleri azalmış kritik hastaların anestezi induksiyonunda ortaya çıkmaktadır.

Hızlı induksiyon sağlaması ve kalp-damar sisteminde uyarıcı etkisi ile Ketamin induksiyon ajanı olarak anestezi alanında son 10 yılda özel bir yere sahip olmuştur. Anestezi literatüründe, fensiklidin ve sikloheksaminle birlikte Disosiatif Anestezikler grubunu oluşturmaktadırlar (CI-581) diye kısaca adlandırıldığı gibi, Ketaject adı ile de anılan hızlı etkili, damar içi ve kas içi uygulanımı olan bir anestezi madde. Kuvvetli analjezik özelliğine karşın farinks ve larinks reflekslerine etki etmemekte, iskelet kası tonusunu ya hiç değiştirmemekte veya çok az arttırmaktadır. Kalp-damar ve solunum sistemlerini uyarmakta, normotensif kişilerde sistolik kan basıncında 20-40 mm. Hg.lık yükselmeye neden olmakta, bunu daha geç ve daha az olmak üzere diastolik basıncıdaki yükselme izlemektedir. Ayrıca Ketamin anestesisi sırasında beyin kan akımında ve beyin oksijen tüketiminde de artma görülmektedir¹.

Uygulamaya girdiği günlerden bu yana, genel durumu bozuk hastaların induksiyonunda Ketaminden iyi sonuçlar alınmıştır². Yaşlı hastaların anestesisinde en uygun anestezi madde olduğu kanısına varılan çeşitli yayınlar yapılmıştır³⁻⁵. Ayrıca Ketamin, çeşitli anestezi maddelerde kombine edilerek riskli hastaların anestesisinde kullanılmaya başlanmıştır⁶.

Güçlü analjezik özelliği yanında arteriyel kan basıncı ile nabız hızında anlamlı yükselmelere neden olması Ketamin anestesinin özellikle riskli hastalarda bir avantaj olarak belirlenen ayrıcalığıdır⁷. Bu özelliğinin nedenlerini araştıran Baraka, A. ve arkadaşları⁸, sağlıklı 3 kişide Ketamin uygulamasından sonra, plasma adrenalin ve noradrenalin düzeyinde artış bulmuşlar ve bu artışın hipertansiyon ve taşikardi ile aynı sürelerde geliştiğini bildirmişlerdir.

Katekolaminlerin düzeyinde görülen bu artış, sentezin hangi basamağındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır? Bu görüş açısından Tirozin'in Tirozin hidroksilaz enzimi yardımıyla DOPA'ya dönüştürüldüğü sentez düzeyinde Ketamin'in Tirozin Hidroksilaz aktivitesine etkisini incelemeyi düşündük.

Ayrıca deneysel çalışmalarda hatta katekolamin araştırmalarında anestezi madde olarak geniş kullanım alanı olan Pentobarbital'in Tirozin hidroksilaz aktivitesine nasıl etki ettiği bizi düşündüren bir başka konu idi.

Oksibarbitürat kimyasal grubundan olan Pentobarbital başka bir sınıftandır. Maya göre hızlı etkili anestezi olarak kabul edilmektedir. Antikonvülsan etkisi, merkez sinir sisteminde genel depresyon yapma özelliğine bağlanmaktadır. Hipnotik dozda solunum hızında azalmaya neden olmaktadır. Anestezi dozlarında bazal metabolizma hızını düşürmekte, oksijen tüketimini azaltmaktadır. Yüksek dozlarda bütün düz kasları ve ısı düzenleyici merkezi deprese etmektedir. Serebrospinal sıvı basıncını da yükseltmektedir⁹. Barbitüratların bilinen bir başka özelliği de, ven içine uygulandıklarında kan basıncında düşmeye neden olmalarıdır¹⁰. İnsanda intravenöz Barbitürat verilmesinin Adrenalin ve Noradrenalin yoğunluğunda anlamlı değişmeye neden olmadığı Price, H.L. ve arkadaşları¹¹ tarafından bulunmuştur.

Böylece bu çalışma ile bazı özellikleri ile benzer ancak kalp-damar sisteminde değişik etkilere sahip iki ayrı gruptan anestezi maddenin sıçan böbrek üstü bezinde Tirozin hidroksilaz aktivitesine etkilerini ve katekolamin sentezinde ne tür rol oynadıklarını saptamaya çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezinden sağlanan *Rattus Norvegicus* Albino suşundan F-8 generasyonunda ağırlıkları 210-290 gr. arasında değişen erkek sıçanlar kullanıldı.

On'ar sıçandan oluşan 2 gruptan 1 inci gruba Kg/100 mg. Ketamin, 2 nci gruba Kg/30 mg. Pentobarbital periton içine injekte edilerek anestezi verildi.

Gruplarda uygulanan Ketamin ve Pentobarbital dozları yaklaşık 1 saatlik anestezi devresi oluşturmuştur.

Her iki gruba da söz edilen dozlarda anestezi madde uygulaması 24 saatlik aralarla üç kez yinelenmiştir. Son anestezi bitiminden 48 saat sonra sıçanlar giyotinle başları kesilerek öldürüldüler. Böbrek üstü bezleri iki tarafta sıratle çıkarılarak buzda soğutulan cam üzerinde çevre dokulardan temizlendi. Böbrek üstü bezleri kuru buz üzerinde derhal dondurulup ölçümler yapılabildiği için -76°C de korundu.

Kontrol grubu olarak seçilen 5 sıçana 1,5 cc. serum fizyolojik periton içine injekte edildi. Serum fizyolojik injeksiyonu 24 saat ara ile 3 gün yinelenmiştir. Sıçanlar son injeksiyondan 48 saat sonra başları giyotinle kesilerek öldürüldü. Böbrek üstü bezleri sıratle çıkarılarak diğer grup sıçanlarda yapılan işlemler uygulandı.

TİROZİN HİDROKSİLİZ AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ

Tirozin hidroksilaz aktivitesi, Waymire ve arkadaşlarının^{1,2} tanımladıkları yöntemin bir modifikasyonu ile ölçüldü.

Bu yöntem; katekolamin sentezinde L-(1-14 C) Tirozin'in Tirozin hidroksilaz yardımıyla DOPA'ya, DOPA'nın da DOPA-dekarboksilaz tarafından Dopamin'e çevrilmesi sırasında açığa çıkan CO_2 in sayılması esasına dayanmaktadır.

0,05 Mol, pH = 6 ve % 0.2 Triton x-100 bulunan Tris-Asetat tamponununun 1 ml. sinde böbrek üstü bezi homojenize edildi. Homojenat 10 dakika 2000 rpm de santrifüj edildi. Ölçüm için 50 μl . supernatant kullanıldı. Örnekler 37°C de 2 dakika ön-inkübasyondan sonra, yaklaşık 100000 cpm L-(1-14 C) Tirozin bulunan ölçüm ortamınının 60 ml. si eklenmesi ile reaksiyon başlatıldı. Tüplerin ağzı, içinde 0.2 ml. Protosol emdirilmiş filtre kağıtlı tıpa ile kapatıldı.

30 dakika sonra tüplere dana sürrenal bezinden hazırlanmış 10 μl . Dopa d-karboksilaz ve ko faktör olarak Pridoksal fosfat karışımı eklendi, 30 dakika 37°C de inkübe edildi.

Reaksiyon % 10 triklor aseto asetik asid'in 0.5 ml. si ile durduruldu. Asidifiye ortam iki saat süre ile çalkalandı ve 14CO_2 in filtre kağıdındaki protosol'de toplanması beklendi. Sonra süzgeç kağıtları 10 ml. toluen bulunan sayım şişelerine alındı ve Liquid Scintillation Spectrometer (Packard Tricarb, Model 3385) ile sayıldı. Blanklar kaynamış supernatant sıvıdan hazırlandı.

Enzim aktiviteleri 1 saatte gland başına meydana gelen n mol $^{14}\text{CO}_2$ olarak hesaplandı. Sonuçlar Student-t-testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Ketamin uygulanan sıçanların böbrek üstü bezlerinde gland başına meydana gelen n mol $^{14}\text{CO}_2$ değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1— Ketamin Grubu Sıçanların Böbrek Üstü Bezlerinde Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi Değerleri (n mol. $^{14}\text{CO}_2$ /saat/gland)

Grup No.	Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi
1	19.38
2	11.98
3	23.10
4	15.68
5	19.14
6	24.40
7	21.49
8	16.19
9	22.53
10	15.44

Tablo 2'de Pentobarbital grubu sıçanların böbrek üstü bezlerinde Tirozin hidroksilaz aktivitesi değerleri gösterilmiştir.

Tablo 2— Pentobarbital Grubu Sıçanların Böbrek Üstü Bezlerinde Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi Değerleri (n. mol $^{14}\text{CO}_2$ /saat/gland)

Grup No.	Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi
11	12.93
12	15.06
13	16.25
14	19.11
15	16.81
16	16.69
17	18.79
18	20.75
19	15.27
20	15.41

Serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu sıçanların böbrek üstü bezlerin Tirozin Hidroksilaz aktivitesi ise Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo: 3— Kontrol Grubu Sıçanların Böbrek Üstü Bezlerindeki Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi Değerleri (n. mol ¹⁴CO₂/saat/gland)

Grup No.	Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi
21	18.10
22	20.08
23	21.10
24	21.60
25	14.08

Ketamin, Pentobarbital ve kontrol gruplarının Tirozin Hidroksilaz aktivitesi ortalamaları ise Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo: 4— Çalışma Gruplarının Böbrek Üstü Bezlerinden Elde Edilen Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi Ortalamaları (n. mol ¹⁴CO₂/saat/gland)

Gruplar	Tirozin Hidroksilaz Aktivitesi
Ketamin grubu	18.93 ± 4.02
Pentobarbital	17.01 ± 2.48
Grubu	
Kontrol Grubu	18.99 ± 3.06

Ketamin ve Pentobarbital uygulanan deney hayvanlarının Tirozin Hidroksilaz aktivitelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo: 5— Çalışma Gruplarının Tirozin Hidroksilaz Aktivitelerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Gruplar	t
Ketamin — Kontrol	0.03
Pentobarbital — Kontrol	1.26

TARTIŞMA

Ketamin'in kalp-damar sisteminde uyarıcı etkisinin tartışması günümüzde de süren yorumlara neden olmuştur. Bazı yazarlar, daha öncede belirttiğimiz gibi yazarlarından söz ederken; diğerleri ise daha dikkatli kullanılması gerektiği konusunda uyarıcı yayınlarda bulunmuşlardır. Örneğin Sams, J.H. ve Mullen, J.G.¹³, Ketamin uygulaması sırasında Laringospasma bağlı "kardiak arrest" olayını bildirmişler ve anestezi için "Öylesine güvenli ki, tehlikeli olacak kadar" tanımlamasını yapmışlardır.

1973 yılında yapılan bir başka yayında ise Stanley, T.H.¹⁴; Halotan, Innovar ve Morfin uygulanan 3 grup hastada Ketamin'in sistolik, diastolik kan basıncı ile nabız hızında yaptığı değişiklikleri incelemiştir. Ketamin verilmesinden 3 dakika sonra sistolik ve diastolik basınçların Halotan grubunda anlamlı olarak düştüğü, Innovar grubunda değişmediği, Morfin grubunda ise yükseldiği bulunmuştur. Nabız hızı Morfin grubunda artmış, diğer iki grupta değişmemiştir. Yazar, Ketamin'in myokard deprasyonu yapan anestezi maddelerle çok dikkatli kombine edilmesi gerçeğine dikkati çekmiştir.

Bir grup araştırmacı Ketamin'in kalp-damar sistemine uyarıcı etkisini, tiramini benzer şekilde depolardan katekolamin boşaltmasına bağlamışlardır^{15,16}.

Diğer bir araştırma grubu ise İmipramin'in etkisi gibi Ketamin'in de sempatik sinir uçlarından salıverilen noradrenalin'in geri tutulmasını inhibe ettiğini ileri sürmüşlerdir¹⁷.

Çeşitli kalp ameliyatı geçiren 12 hastada Diazepam-Ketamin induksiyonu ile plasma noradrenalin ve adrenalin yoğunluğu ile kardiak parametreleri araştıran Kumar, S.M. ve arkadaşları¹⁸ noradrenalin yoğunluğunda anlamlı bir artış olmadığını, adrenalin yoğunluğunun ise anlamlı olarak düştüğünü belirtmişlerdir. Gerek kalp hızında, gerekse sistolik ve diastolik kan basınçlarında ise anlamlı bir değişiklik bulunmamışlardır.

3 mg/kg. Ketamin'i damar içine vererek, kardiovasküler parametrelerle noradrenalin, adrenalin ve dopamin β -hidroksilaz (DBH) aktivitesini inceleyen Appel, E. ve arkadaşları da¹⁹, adrenalin ve noradrenalin yoğunluğunda anlamlı sayılan yükselme bulmuşlardır. Ancak plasma DBH - aktivitesinde değişiklik olmamıştır. Sempatik-nöronal ve sempatik-adrenal aktiviteyi arttırmada, Ketamin'in merkezi etkisinin neden olduğu sonucuna varmışlardır. Yazarlar, DBH aktivitesinin insanda sempatik aktivitenin gerçek indeksi olamayacağı kanısını da belirtmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada Ketamin uyguladığımız sıçanların böbrek üstü bezlerinde tirozin hidroksilaz aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik bulunmadık ($p > 0.05$).

Yine bu çalışmada, Pentobarbital uygulanan grubun tirozin hidroksilaz enzim aktivitesi de kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik göstermedi ($p > 0.05$).

Kumar ve arkadaşları¹⁸, Ketamin'den sonra plasma adrenalin düzeyinin düşmesini, anestezi ile birlikte bilinç kaybının adrenomedüller aktiviteyi azaltarak merkez sinir sistemine kimyasal ve duyuşsal uyarıların ulaşmamasına bağlamışlardır.

Gerek Ketamin grubundan, gerekse Pentobarbital uygulanan hayvanlardan alınan değerlerin yakın benzerlik göstermesi, katekolamin sentezinin bu basamağında Ketamin'in böbrek üstü bezinde etkin olmadığı kanısını vermektedir.

Kaynak taramasında gerek Ketamin, gerekse Pentobarbitalle yapılmış bir yavına rastlayamamız bizi başka bir değerle karşılaştırma yapma olanağından yoksun bırakmaktadır.

"Riskli hastalarda Ketamin tek başına mı, yoksa kombine edilerek mi induksiyonda kullanılmalı" tartışması bugünde devam ederken; Waxman, K. ve arkadaşlarının²⁰ yayınları ilgi çekicidir. Araştırmacılar, Ketamin induksiyonunun 12 kritik hastadan 6'sında ventrikül kontraktilitesini azaltıp 4'ünde kalp debisini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca pulmoner venöz karışımın arttığını ve oksijen tüketiminin düştüğünü gözlemişlerdir. Ameliyat öncesi streslerin, ağır hastaların Ketamin'e fizyolojik cevabı değiştirip yan etkileri ortaya çıkardığı kanısına varmışlardır.

Denilebilir ki; günümüzde Ketamin'in etkisinin katekolamin sentezinde hangi düzeyde olduğu sonucuna, henüz kesin olarak varılabilmemiş değildir.

SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonuçları sıçanların böbrek üstü bezinde Tirozin hidroksilaz aktivitesine Ketamin'in etki etmediği doğrultusundadır.

Bir diğer sonuç, Pentobarbital'in sıçanlarda böbrek üstü bezinin Tirozin hidroksilaz aktivitesinde değişiklik yapmadığından bu amaç için deney hayvanlarında güvenle kullanılabilirliğiğidir.

Bir başka deyişle, Katekolamin araştırmalarında anestezi madde olarak Ketamin uygulanması da mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. DUNDEE, J. W., WYANT, G.M.: Dissociative Anesthesia, Intravenous Anesthesia, Chapter 11, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1974, p. 220-223.
2. NETTLES, D.C., HERRIN, T.J., MULLEN, J.G.: Ketamine induction in poor-risk patients. Anesth. Anal., 52: 59-64, 1973.
3. HIOTAKIS, K., LIST, W.F.: Ketalar in geriatric poor-risk patients. Anaesthetist 20: 475-478, 1971.
4. LORHAN, P.H., LIPMANN, M.: A Clinical appraisal of the use of Ketamine Hydrochloride in the aged. Anesth. Anal., 50: 448-451, 1971.
5. CHARI, P., PANDIT, S.K.: Ketamine as an induction agent in anesthesia for closed mitral valvotomy. Surv. Anesth., 18: 56, 1974.
6. ÖZYURT, G., ÖZCAN, B.: Riskli hastalarda Ketamin-Fentanyl kombinasyonundan elde edilen sonuçlar. Bursa Tıp Fakültesi Dergisi, Sayı: 1-2-3-4, Yıl: 5, 17-20, 1978.

Not: Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeği geçen Farmakoloji Kürsüsü mensuplarına teşekkürlerimi sunarım.

7. MOSTERT, J.W., MOORE, R.H., EVERS, J.L., HOBICA, G.H., MURPHY, G.P.: Similar hemodynamic and metabolic responses to Ketamine and Glucagon, 3: 326-332, 1972.
8. BARAKA, A., HARRISON, T., KACHACHI, T.: Catecholamine levels after Ketamine Anesthesia in man. *Anesth. Anal.*, 52: 198-200, 1973.
9. COLLINS, V.J.: Barbiturates, Principles of Anesthesiology, Chapter 75, Lea and Febiger Comp. Second Edition., Philadelphia, 1976, p. 1356-1361.
10. FOSTER, C.A.: Sedative and Hypnotic Drugs, Chapter 22, Wylie, W.D., Churchill-Davidson, H.C., A Practice of Anesthesia, Second Edition, Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., 1966, p. 837.
11. PRICE, H.L., LINDE, H.W., JONES, R.E., BLACK, G.W., PRICE, M.L.: Sympathoadrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics, *Anesthesiol.*, 20, 563, 1959.
12. WAYMIRE, J.C., BJUR, R., WEINER, N.: Assay of Tyrosine hydroxylase by coupled decarboxylation of dopa formed from (1-14 C) L-Tyrosine, *Analyt. Bioch.* 43: 588-600, 1971.
13. SAMS, J.H. MULLEN, J.G.: New anesthetic agents and old complications. *Journal of the Mississippi State Medical Association*, 12: 391-396, 1971.
14. STANLEY, T.H.: Blood-pressure and pulse rate responses to Ketamine during general anesthesia, *Anesthesiol.*, 39: 648-649, 1973.
15. VIRTUE, R.W., ALANIS, J.M., MORI, M., LAFARGUE, R.T., VOGEL, J.H.K. MATCALF, D.R.: An anesthetic agent: 2-orto-chlorophenyl-2-methylaminocyclohexanone HCl (CI-581), *Anesthesiol.*, 28: 823-833, 1967.
16. CHANG, P., CHAN, K.E., GANENDRAN, A.: Cardiovascular effects of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylaminocyclohexanone (CI-581) in rats. *Br. J. Anaest.* 42: 391-395, 1969.
17. TRABER, D.L., WILSON, R.D., PRIANO, L.L.: Blockade of the hypertensive response to Ketamine, *Anesth., Anal.*, 49: 420-426, 1970.
18. KUMAR, S.M., KOTHARY, S.P., ZSIGMOND, E.K.: Plasma free norepinephrine and epinephrine concentration following Diazepam-Ketamine induction in patients undergoing cardiac surgery, *Act. Anaes. Sc.*, 22: 593-600, 1978.
19. APPEL, E., DUDZIAK, R., PALM, D., WNUK, A.: Sympathoneuronal and symphatoadrenal activation during Ketamine anesthesia, *Eur. J. Clin. Phar.*, 16: 91-95, 1979.
20. WAXMAN, K., SHOEMAKER, W.C., LIPPMAN, M.: Cardiovascular effects of anesthetic induction with Ketamine, *Anesth. Anal.* 59: 355-358, 1980.