

RESERPİNDEN SONRA KALP VE BEYİNDE MEYDANA GELEN
KATEKOLAMİN BOŞALMASININ GERİ DÖNME ZAMANINA
SOĞUK STRESİNİN ETKİSİ

Dr. İsmail H. Ulus^(x)

Dr. Burhan K. Kıran^(xx)

ÖZET

Reserpin verilen kobaylarda kalp ve beyin katekolamin seviyeleri zerkten sonraki çeşitli günlerde tayin edildi. Bir grup kobay her gün 8 saat + 4°C de tutularak soğukta kalmanın katekolamin miktarlarının normale dönme zamanına etkisi incelendi. Soğukta tutulan kobaylarda katekolamin seviyeleri hem kalpte ve hem de beyinde daha erken artmağa başladı ve daha kısa sürede sabit bir seviyeye ulaştı. Bununla beraber soğuğa maruz kalındığı sürece katekolaminlerin başlangıç seviyelerine dönemediği tespit edildi. Sonuçlar katekolamin sentezindeki düzenleyici mekanizmalar açısından tartışıldı.

SUMMARY

The effect of cold stress on the catecholamine recovery time in guinea-pig heart and brain after reserpine-induced depletion.

Tissue concentrations of catecholamine in heart and brain have been examined after 2.5 mg/kg reserpine i.p. daily for 3 consecutive days. One group of animals have been exposed to cold stress. In this animals the recovery rate was faster than control animals. But the catecholamine levels didn't return to beginning value in this group.

(x) Bursa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji
Kürsüsü Asistanı

(xx) Bursa Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji
Kürsüsü Başkanı-Doçent Doktor.

Reserpin verilmesinden sonra adrenerjik sinirlerle innerve çeşitli periferik dokularda, sürrenal medullasında, ganglionlarda ve merkez sinir sisteminde meydana gelen katekolamin boşalması zerkten sonraki hemen ilk günlerde geri dönmeye başlar ve dokudan dokuya önemsiz farklar göstererek 3-5 haftada tamamlanır⁽¹⁾. Hayvanın çeşitli şekilde stres altında tutulması veya asetilkolin zerk edilmesi, reserpin zerkinden sonra sürrenal medullasında düşmüş katekolamin seviyelerinin normale dönüşünü hızlandırmıştır⁽²⁾

Biz bu çalışmada soğukta tutulmanın kobaylarda beyin ve kalp dokusunda katekolamin seviyelerinin normale dönüş hızına etkisini inceledik.

MATERYAL VE METOD

350-450 g ağırlığındaki kobaylara periton içine ve 3 gün 2.5 mg/kg reserpin zerk ettik. Son zerkten 24 saat sonra bazı kobaylar öldürüldü ve katekolamin tayini için kalp ve beyinleri çıkarıldı. Geri kalan kobaylar iki gruba ayrıldı ve bunlardan bir grubu normal oda hararetinde (20-23°C) muhafaza edildiler. İkinci gruptaki kobaylar ise her gün 8 saat (9.00-17.00 arası) + 4°C de muhafaza edildiler. Her iki gruptaki kobaylardan bazıları 3., 5. ve 10. günler öldürüldü ve kalp-beyin katekolaminleri tayin edildi. 10. günden sonra soğukta tutulan grupta bu işlem kaldırıldı ve 20. gün bütün kobaylar öldürüldü.

Katekolamin tayinleri için Anton ve Sayre'nin tarif ettiği metodlar kullanıldı^(3,4)

İstatiki analizler Student'in "t" testine göre yapılmıştır⁽⁵⁾.

SONUÇLAR

Toplam 7.5 mg/kg reserpin zerkinden sonra ileri derecede azalan kalp noradrenalinini, beyin noradrenalin ve dopamini soğuk stresi altında bulunan kobaylarda 3. ve 5. günlerde- oda şartlarında muhafaza edilen kobaylara göre anlamlı olarak artmaktadır. Bu özellikle 5. gün yapılan tayin sonuçlarında çok açık olarak görülmektedir. 10. gün yapılan tayinlerde ise beyin katekolaminleri normal kobaylarda kontrol değerlerin de üstünde bir seviyeye ulaşmıştır. Kalpte de normal kobayların noradrenalin seviyesi soğukta tutulanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber 10. günkü noradrenalin seviyeleri başlangıç seviyesinin ancak yarısı kadardı. 20. gün yapılan tayinlerde beyin noradrenalin ve dopamin seviyeleri 10. güne göre daha düşük ve fakat kontrol değerlere göre daha yüksek idi. 10. günden itibaren soğukta tutma işleminden vaz geçilen kobaylarda da beyin katekolamin seviyeleri başlangıç değerlerinden oldukça yüksek bulundu. Sonuçlar Tablo- 1 ve Tablo - 2 de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Özellikle ilk günlere ait sonuçlar gözönüne alındığında soğuk stresinin beyinde ve kalpte reserpinle meydana gelen boşalmanın düzelmesini hızlandırdığı görülmektedir. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki, asetilkolinle veya ortamda K^+ arttırmakla^(2,6) veya adrenerjik sinirlerde refleks olarak uyarılmaya sebep olan bazı stresler⁽⁷⁾ uygulayarak veya kan basıncını düşürücü bazı işlemlerle(reserpin, 6-hidroksid opamin, fenoksibenzamin zerki ve sinoaortik denervasyon gibi)^(8,9,10) katekolamin sentezinden sorumlu tirozin hidroksilaz ve dopamin beta-hidroksilaz enzimlerinin aktivitelerini arttırmak mümkündür. Biz bu çalışmamızda enzim aktivitelerine bakmamış olmakla beraber, soğukta tutulan kobaylardaki ilk günlere ait daha süratle geriye dönme buna bağlı olabilir.

Tablo: 1-Reserpin Zerkinden Sonra Soğukta ve Oda Hararetinde Muhafaza Edilen Kobaylarda Kalp Noradrenalin Seviyeleri Değerler 4 Sonucun Ortalaması \pm S.H Olarak İfade Edilmiştir

	N o r a d r e n a l i n ($\mu\text{g/g}$)			
	Oda Hararetinde		Soğukta	
Kontrol (reserpin almamış)	2.900 \pm 0.180		—	
1. gün	0.011 \pm 0.000		—	
3. gün	0.080 \pm 0.006		0.225 \pm 0.080 ^b	
5. gün	0.165 \pm 0.015		0.295 \pm 0.030 ^a	
10. gün	1.070 \pm 0.095		0.545 \pm 0.230 ^c	

Tablo: 2-Reserpin Zerkinden Sonra Soğukta ve Normal Oda Şartlarında Muhafaza Edilen Kobaylarda Beyin Noradrenalin ve Dopamin Miktarları, Değerler 4-6 Deneyin Ortalaması \pm S.H. olarak ifade Edilmiştir.

	Noradrenalin (ng/g)		Dopamin (ng/g)	
	Oda Hara.	Soğukta	Oda Hara.	Soğuk.
Kontrol (reserpin almamış)	186 \pm 16		573 \pm 128	
1. gün	11 \pm 00		68 \pm 13	
3. gün	46 \pm 13	60 \pm 12	75 \pm 18	89 \pm 15
5. gün	129 \pm 9	172 \pm 9 ^a	165 \pm 20	243 \pm 18 ^b
10. gün	275 \pm 10	186 \pm 21	334 \pm 17	228 \pm 29
20. gün	242 \pm 17	273 \pm 43	479 \pm 26	509 \pm 51

a = $p < 0.005$; b = $p < 0.0125$; c = $p < 0.0025$

Soğukta tutulan kobaylarda ilk günlerdeki süratli artışa rağmen kalpte ve beyinde katekolamin seviyelerinin normale ulaşamadığı görülmektedir. Bu beklenen bir durumdu. Şöyle ki, başlangıçtaki süratli artıştan sorumlu tuttuğumuz enzim aktivitelerindeki artışı sağlayan adrenerjik sinirlerdeki refleks olarak uyarılma artışı adrenerjik sinir sonlarından devamlı ve ileri derecede katekolamin salgılanmasına sebep olur. Böylece sentez artmış olmasına rağmen, sentez artışını sağlayan faktör aşırı derecede boşalmaya yol açtığı için normale dönme zorlaşır. Nitekim beyinde yaptığımız çalışmada 5. ve 10. günler arasında bir artma olmamasına karşılık 10. günden sonra soğuk stimulusunu kestığımızda 20.gün değerlerinde anlamlı bir yükselme elde ettik (Bak Tablo-2).

Sonuçlarımızın gösterdiği diğer bir husus, beyin katekolaminlerindeki geri dönmenin kalbe göre daha süratli olmasıdır. Kalpte 10. günde normalin yarısı kadar bir seviye elde edilirken, beyinde 5. günde bile normal noradrenalin seviyesi elde edilebilmektedir. Reserpinden sonra adrenerjik nöronlardaki noradrenalin seviyesinin normale dönüşü önce nöronun gövdesinden başlamakta ve en sonunda sinir uçlarının sonlandığı dokularda tamamlanmaktadır⁽¹¹⁾. Bilinmektedir ki, adrenerjik sinirlerde aminlerin depolandığı granüller nöronun gövdesinde sentez edilmekte ve bu granüller akson boyunca uçlara taşınmaktadır^(1,11). Kalp ve beyin arasındaki yukarıda belirttiğimiz fark bu taşınma olayının bir sonucudur. Beyinde nöron ve uçlar bir arada bulunur iken kalpte sadece adrenerjik uçlar vardır ve granüllerin buraya kadar taşınması gerekmektedir.

Dikkati çeken diğer bir husus da beyinde nörodrenalin seviyelerinin normalinde üstüne ulaşması ve tekrar düşmeğe başlamasıdır. Bu muhtemelen başlangıçta fazla miktarda

granül sentez edilmesine takibinde kontrol mekanizmalarının işlemeye başlaması sonucu normale dönüşe bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Haggendal, J., Dahlstrom, A.: *The recovery of noradrenaline in adrenergic nerve terminals of the rat after reserpine treatment. J. Pharm. Pharmac., 23: 81, 1971*
2. Patrick, R.L., Kirshner, N.: *Acetylcholine- induced stimulation of catecholamine recovery in denervated rat adrenals after reserpine-induced depletion. Molecular Pharmacology, 7: 389, 1971*
3. Anton, A.H., Sayre, D.F.: *A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines: J. Pharmacol. Exp. Ther., 138: 360, 1962*
4. Anton, A.H., Sayre, D.F.: *The distribution of dopamine and dopa in varicus animals and a method for their determination in diverse biological material. J. Parmacol. Exp. Ther., 145: 326, 1964*
5. Snedecor, G.W. : *Statistical methods, 5. Ed. The Iowa State University Press Ames, Iowa, 1956, Sayfa: 73,88,91*
6. Mackay, A.V.P., Iversen, L.L.: *Trans-synaptic regulation of tyrosine hydroxylase activity in adrenergic neurones: Effect of potassium concentration on cultured sympathetic ganlia. Naunyn-Schmiedeberg's Adch. Pharmacol. 272: 225, 1972*
7. Kvetnansky, R., Gewirtz, G.P., Weise, V.K., Kopin, I.J.: *Neuronal and hormonal control of elevation of ad-reneal tyrosine hydroxylase, dopamine- oxidase and phenylethanolamine-N- methyl transferase during immobilisation of rats. Fed. Proc. 29: 277 Abs. 1970*

8. Muleller, R.A., Thoenen, H., Axelrod, J.: Increase in tyrosine hydroxylase activity after reserpine administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 169: 74, 1969
9. Thoenen, F., Mueller, R.A., Axelrod, J.: Increased tyrosine hydroxylase activity after drug-induced alteration of sympathetic transmission. *Nature*, 221: 1264, 1969
10. Thoenen, H., Mueller, R.A.: Trans-synaptic induction of noradrenaline levels after reserpine compared with the life-span of amine storage granules in rat and rabbit. *J. Pharm. Pharmacol.*, 18: 750, 1966