

FENİLETİLAMİNİN SIÇAN KAN ŞEKERİ DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. Z. Nur BANOĞLU x
Dr. Ebubekir BAKANxx

ÖZET :

B-feniletilaminin (PEA) sıçan kan glukoz düzeyine akut (tek doz) ve kronik etkileri araştırıldı. Hem tek doz ile ve hem de on dört gün süren kronik uygulamadan sonra kan glukoz düzeyi yüksek bulundu. PEA'nın etkisi adrenalın (ADR) ve noradrenalin'in (NA) kan glukoz düzeyine etkisi ile mukayese edildi. Hiperglisemik etkinin mekanizmaları tartışıldı.

GİRİŞ :

Memeli dokusundaki semptomimetik aminlerin feniletilamin yapısında olduğuna ait ilk bilgiler 1910'da Barger ve Dale'den bu yana bilinmektedir. Ancak 1960'lı yıllarda insan kan, idrar ve beyin-omurilik sıvısında B-feniletilaminin varlığının saptanmasından sonra (Jepson ve diğ. 1960; Quates ve diğ., 1963) fizyolojik ve farmakolojik önemine yönelik araştırmalar başlamıştır. İnsanda yapılan çalışmalarda beyinde hipotalamus ve kaudat nükleuslarda yoğun bir şekilde var olduğu ve bu bölgelerdeki toplam katekolamin içeriğinin % 1-5 ini oluşturduğu gösterilmiştir (Boulton ve Baker, 1975). Santral fonksiyonu henüz tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte nöromodülatör görevi yaptığı öngörülmektedir (Boulton ve Juorio, 1982; Wolf ve Mosmain, 1985).

Bazı ruhsal hastalıklarda idrar konsantrasyonunun değiştiğinin saptanması araştırmaları B-feniletilaminin psişik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelmiştir (Borison ve Diğ., 1975; Wyatt ve diğ., 1977; Potkin ve diğ., 1979; Paulos ve Tessel, 1982).

Deney hayvanlarına monoaminooksidaz inhibitörü antidepresan ilaçların verilmesi beyinde klasik nörotransmitterler olan noradrenalin (NA), dopamin ve 5-hidroksitriptamin ile birlikte B-feniletilamin (PEA) konsantrasyonunu da artırmaktadır (Philips ve Boulton, 1979), Sinir uclarından noradrenalin (NA)

saliverilmesini artırarak sempatik aktivite oluşturan indirekt etkili semptomimetiklerden olduğu gösterilmiştir (Pesce ve Adler-Graschinsky, 1983; Kayaalp, 1986; Baker ve diğ., 1987). Kısmen bu mekanizma ile açıklanabilen pozitif kronotrop ve midriyatik etkisi santral etkilerinden bağımsızdır ve izole organda da oluşur (Shannon ve diğ., 1982; Pesce ve Adler-Graschinsky, 1983).

Kan glukoz düzeyinin ayarlanmasında pek çok faktör ile birlikte otonom sinir sisteminin rolü bilinmektedir. Adrenalin (ADR) ve noradrenalin (NA) pankreas endokrin hücrelerinde alfa-2 tipi adrenerjik reseptörleri uyarak insülin salgısını azaltmakta, beta-2 tipini uyarak ise insülin ve glukagon salgısında artma yapmaktadır (Nakadate ve diğ., 1980; Rizza ve diğ., 1980; Kayaalp, 1986). Sempatik hiperaktivitenin egemen etkisi insülin salgısının inhibisyonu, glukagon salgısının artmasıdır ki sonuçta hiperglisemi oluşmaktadır.

Adrenalin karaciğer hücresinde glikojenin glukozu yıkımını artırır, insüline bağımlı glukoz girişini engeller. İnsanda bu olaydan beta-2 reseptörler sorumludur. Sıçanda ise olay alfa-1 reseptörlerin uyarılması ile oluşur.

Sempatik aktivitenin kan glukoz düzeyi üzerine egemen etkisi hiperglisemi olduğundan hareketle çalışmamızda indirekt semptomimetik etkili PEA'nın kan glukoz düzeyine etkisi incelenmiş, adrenalin ve noradrenalin ile mukayese edilmeye çalışılmıştır.

Yöntemler :

Çalışmamızda ağırlıkları 214-315 (259 ± 24) gram arasında değişen 60 erkek 10 dişi toplam 70 Sprague-Dawley albino sıçan kullanıldı. Tartılıp rastgele seçilerek dişiler 5 sıçandan oluşan iki gruba, erkekler ise 10 sıçandan oluşan 6 gruba ayrıldı. Grup elemanları beşik müstakil kafesler içinde 22-23°C'de barındırıldı, iki günlük alışma periyodundan sonra deneye başlandı. Uygulamalar süresince hayvanlar standart pellet gıda ile beslendi, su kısıtlanması yapılmadı.

B-fenilatilamin 100 mg/kg, adrenalin 0.3 mg/kg, noradrenalin 0.4 mg/kg dozunda 0.1 ml suda çözülerek periton içine verildi. Kontrol gruplarına aynı yolla 0.1 ml serum fizyolojik uygulandı.

Tek doz (akut) uygulamada 10'er erkek sıçandan oluşan dört grup kullanıldı. Grubun birine kontrol olarak serum fizyolojik (SF) uygulanırken, diğerlerine sırası ile B-feniletilamin (PEA), adrenalin (ADR) ve noradrenalin (NA) uygulandı. Uygulama kapsamındaki denekler sabah saat 8⁰⁰-8³⁰ arasında ac karnına tartılıp tek doz enjeksiyonu takiben 30 dakika sonra eter anestezişine alınarak göğüs kafesi açıldı, glukoz analizi için kan örnekleri kalpten alındı.

Kronik uygulama için 5 dişi ve 10 erkekten oluşan gruba günde bir kez sabah saat 8⁰⁰ da 14 gün süre ile PEA, 5 dişi ve 10 erkekten oluşan diğer gruba SF uygulandı. Son uygulamayı takiben 14. gün 30 dakika sonra kan örnekleri alındı.

Kan şekeri analizinde Glukoz Oksidaz metodu kullanıldı (Caraway ve Watts, 1986). Ortalamalar arası farkın önem kontrolü Student'in "t" testine göre yapıldı (Sümbüloğlu, 1978).

Bulgular :

1- Tek doz PEA, ADR ve NA in kan şekeri üzerine etkisi: Uygulamalara verilen kan glukoz cevapları tablo 1'de istatistiksel analiz sonuçları ise şekil 1 de gösterilmiştir. İntraperitoneal uygulanan 100 mg/kg PEA uygulamadan yarım saat sonra alınan kan örneklerindeki glukoz miktarında kontrole oranla önemli derecede artış oluşturmuştur ($P < 0.001$). Kontrollerde 89.6 ± 3.53 olan kan glukoz düzeyi PEA ile 134.6 ± 16.3 'e yükselmiştir.

Tablo 1: Tek doz uygulamaları ortalamaları ve standart hatları

SF		PEA		ADR		NA	
n	Ort $\pm$ SD	n	Ort $\pm$ SD	n	Ort $\pm$ SD	n	Ort $\pm$ SD
10	89.6 ± 3.53	10	134.6 ± 16.3	10	175.7 ± 8.55	10	226 ± 9.8

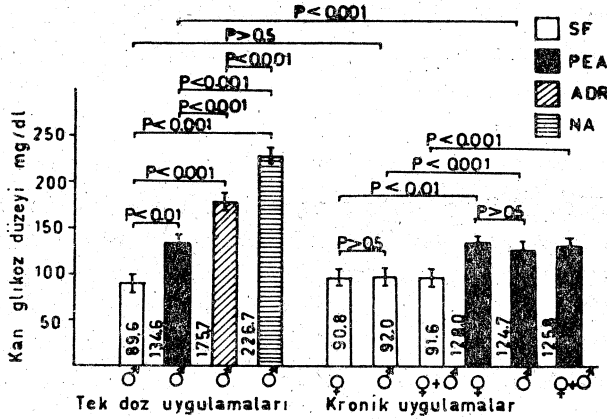
Şekil1: Tek doz (akut) ve kronik uygulamaların kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak istatistik analiz sonuçları

Buna karşılık 0.3 mg/kg ADR kan glukoz düzeyini 175 ± 8.55 'e yükseltirken, 0.4 mg/kg NA ile düzeyin 226 ± 9.8 'e ulaştığı görülmüştür (Tablo 2). Her iki değer de kontrol ve PEA uygulamasına göre istatistiksel olarak çok önemlidir ($P < 0.001$).

Tablo 2: Kronik PEA uygulaması ve kontrol gruplarının uygulama ortalamaları standart hataları ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı istatistik analiz sonuçları

	SF		PEA		istatistiksel değerlendirme
	n	Ort $\pm$ SD	n	Ort $\pm$ SD	
erkek	10	92.0 ± 3.68	10	128.0 ± 21.7	$P < 0.001$
dişi	5	90.8 ± 4.15	5	124.7 ± 16.7	$P < 0.01$
toplam	15	91.6 ± 3.74	15	125.8 ± 17.8	$P < 0.001$

2-Kronik PEA uygulamasının kan şekeri üzerine etkisi: 14 gün süreyle günde bir kez uygulanan 100 mg/kg PEA aynı şekilde 14 gün SF uygulanan kontrollere oranla kan glukoz düzeyini 91.6 ± 3.74 'ten 125.8 ± 17.8 'e çıkarmıştır ($p < 0.001$). Erkek ve dişi gruplar tek tek incelendiğinde artışın dişilerde erkeklere oranla daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 2, Şekil 1). Erkek ve dişi gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemsiz, fakat her iki grubun kontrol grubuna oranla oluşturduğu hiperglisemi önemli idi. (Tablo 2).



3- Akut ve kronik PEA uygulamaları arasındaki farklılık incelediğinde tek doz PEA kan şekerini kronik uygulamaya oranla daha fazla yükseltmiştir. Aradaki fark istatistiksel açıdan az da olsa önemlidir ($P < 0.5$). Serum fizyolojik uygulanan grupta akut ve kronik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Akut ve kronik olarak SF ve PEA uygulanan erkek sıçanların veri ortalamaları, standart hataları ve istatistiksel analiz sonuçları

	akut		kronik		değerlendirme
	n	Ort $\pm$ SD	n	Ort $\pm$ SD	
SF	10	89.6 $\pm$ 3.53	10	92.0 $\pm$ 3.68	$P > 0.5$ (önemsiz)
PEA	10	134.6 $\pm$ 16.3	10	124.7 $\pm$ 16.7	$P < 0.5$

Tartışma :

Çeşitli yayınlarda gerek direkt gerekse indirekt semptomimetiklerin hiperglisemik etkisinden bahsedilmektedir. Özellikle sıçan karaciğerinde karbonhidrat metabolizması incelendiğinde gerek adenilat siklaz aktivasyonunda, gerekse glikojen fosforilaz aktivite artışında adrenerjik agonistlerin etkisi gösterilmiştir (Newton ve Hornbrook, 1972). Adrenalin ve noradrenalin pankreas endokrin hücrelerinde alfa₂ reseptörleri uyarak insülin salgısında azalma yaparken, alfa₁ reseptörler aracılığı ile karaciğerde glikojenolizi artırarak hiperglisemi yaparlar (Nakadate ve diğ., 1980; Kayaalp, 1986). İnsüline rezistans oluşturması, hücreye insüline bağımlı glikoz girişini engellemesi ve glukagon salgısını artırması adrenalinin hiperglisemik etkisini güçlendirir (Potter ve Ellis, 1975; Diebert ve DeFronzo, 1980). Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin gliseminin düzenlenmesindeki rolüne dikkati çeken araştırmacılar klonidin'in güçlü hiperglisemik etkisini sıçan,

tavşan, kedi, köpek, civciv, fare ve insanda göstermişlerdir (Metz ve diğ., 1978; DiTullio ve diğ., 1980). Selektif alfa-2 antagonisti yohimbin ve rovolisin ile alfa-1, 2 antagonisti fentolamin bu hiperglisemik cevabı azaltırken, selektif alfa-1 antagonisti korinantin ve prazosin klonidinin etkisini önleyememişlerdir (DiTullio ve diğ., 1984). Söz konusu araştırmada klonidinin bu etkisi periferden ziyade santral alfa-2 reseptör aktivasyonuna yorulmaktadır.

Bir diğer araştırmada adrenalalin ve noradrenalinin hiperglisemik etkileri çeşitli antagonistlerle azaltılmaya çalışılmış, fenoksibenzamin ve prazosin etkisiz bulunurken fentolamin, yohimbin ve dihidroergotamin'in kan glukoz düzeyini hemen hemen kontrol düzeylere indirdiği saptanmıştır (Nakadate ve diğ., 1980).

Sıçanlarda normalde semptomimetiklerin hiperglisemik etkisinde alfa reseptörler söz sahibi iken, alloksan diabetlilerde beta agonistlere cevapların arttığı bildirilmektedir (Woodson ve Potter, 1979).

Çalışmamız tüm bu araştırmaları destekler sonuçlar içermektedir. Noradrenaline adrenaline oranla kan şekerini daha fazla yükseltmiştir. Bu da sıçanda kan şekerinin regülasyonunda alfa adrenoseptör etkinliğini göstermektedir.

Çalışmamızda PEA'nın kan glukoz düzeyini adrenalalin ve noradrenaline oranla az olmakla birlikte kontrollere oranla çok önemli derecede yükselttiğini saptadık. PEA ile bu konuda yapılan bir çalışmaya rastlamadığımız için tartışmıyoruz. Ancak sinir ucundan NA salınımını artırmasına bağlı olarak hiperglisemi yaptığını tahmin ediyoruz. Hiperglisemik etkisinin ADR ve NA'ya oranla az olması yarılama ömrünün çok kısa olmasına (Baker ve diğ., 1987) ve en önemlisi de endojen cevapların eksojen cevaplara oranla daha zayıf olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda kronik uygulamanın tek doz PEA'ya oranla kan glukoz düzeyini daha az etkilediğini gözledik. Bu bulgumuz bazı çalışmaları desteklemek açısından ilginç olabilir. PEA'nın davranış üzerine kronik etkisini inceleyen çalışmalarda bazı etkilerine tolerans geliştiğinden bahsedilmektedir (Banoğlu ve diğ. 1986). PEA'nın yapı ve etkileri bakımından benzetildiği amfetamine tolerans ve taşifilaksi olduğu bilinmektedir (Simpson, 1979). Adrenalinin iki saatte bir tekrarlanan 10 dakikalık infüzyonlarında hiperglisemik etkisinin dördüncü infüzyonda önemli derecede azalma gösterdiği bildirilmektedir (Al-Jibouri ve diğ., 1980). Bu yayınlar PEA'nın kronik uygulanmasında kan şekeri üzerine etkisinin akuta oranla azalmasını destekler ve açıklar niteliktedir.

THE EFFECT OF B-PHENYLETHYLAMINE ON BLOOD GLUCOSE LEVEL IN THE RAT

The effect of single dose (acute) and chronic B-phenylethylamine (PEA) administration on blood glucose level was investigated in rats. These two admi-

nistrations were increased blood glucose level. The effects of PEA, adrenaline (ADR), and noradrenaline (NA) on blood glucose level were compared. The mechanism of hyperglycemic effect of PEA is discussed.

Kaynaklar :

1. Al-Jubouri, L.M., Furman, B.L., Parratt, J.R.: Blockade of adrenaline-induced hyperglycaemia in the anaesthetized cat by continuous infusion of phenolamine and propranolol. *Br. J. Pharmac.* 68: 461-466, 1980.
2. Baker, G.B., Coutts, R.T., Rao, T.S.: Neuropharmacological and neurochemical properties of N-(2-cyanoethyl)-2-phenylethylamine, a prodrug of 2-phenylethylamine. *Br. J. Pharmac.* 92: 243-255, 1987.
3. Banoğlu, N., Gacar, H., Kesim, Y.: Akut ve kronik B-feniletilamin uygulamasının sıçan davranışlarına etkisi. VIII. Türk Farmakoloji kongresi, 31 Ekim-2 Kasım, 1986, Atatürk Üniv. Tıp Bül. 21 : 853-861, 1989
4. Borison, R.L., Mosmain, A.D., Sabelli, H.C.: Brain 2-phenethylamine as a major mediator for the central actions of amphetamine and metkhyphenidate. *Life Sci.* 17. 1331-1344, 1975.
5. Boulton, A.A., Baker G.B.: The subcellular distribution of B-phenylethylamine and tryptamine in rat brain. *J. Neurochem.* 25: 477-481, 1975.
6. Boulton A.A., Juorio, A.V.: Brain trace amines, *Handbook of Neurochemistry*, ed. Lajtha, A., (Plenum, New York) 1982, p: 189-222.
7. Caraway, W.T., Watts, B.N.: Glucose oxidase. *Textbook of clinical chemistry*, ed. Tietz, N.W., Saunder company, Philadelphia, 1986, p: 787-790.
8. Diebert, D.C., DeFronzo, R.A.: Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J. Clin. Invest.* 65: 717-721, 1980.
9. DiTullio, W.N., Cieslinski, L., Matthews, W.D., Storer, B.: Mechanism involved in the hyperglycemic response induced by clonidine and other alpha-2 adrenoceptor agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228: 168-173, 1984.
10. Jepson, B., Lovenberg, W., Zaltman, P., Quates, S., Sjoerdsma, A., Udenfriend, S: Amine metabolism, studies in normal and phenylketonuric humans by monoamine oxidase inhibition. *Biochem. J.* 74: 5p, 1960.
11. Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Ulucan matbaası, Ankara, 1986: 1940-1990
12. Metz, S.A. Halter, J.B., Robertson R.P.: Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine-selective stimulation of metabolic alpha-adrenergic pathways. *Diabetes*, 27: 554-562, 1978.

13. Nakadate, T., Nakaki, T., Muraki, T., Kato, R.: Adrenergic regulation of blood glucose levels: Possible involvement of postsynaptic alpha-2 type adrenergic receptors regulating insulin release. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 215: 226-230, 1980.
14. Newton, N.E., Hornbrook, K.R.: Effects of adrenergic agents on Carbohydrate metabolism of rat liver: Activities of adenyl cyclase and glycogen phosphorilase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 181: 479-488, 1972.
15. Paulos, M.A., Tessel, R.E.: Excretion of B-phenylethylamine is elevated in humans after profound stress, *Science*, 215: 1127-1129, 1982.
16. Pesce, G., Adler-Graschinsky, E.: Comparison of the effects of B-phenylethylamine and d-amphetamine on rat isolated atria. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 227: 205-214, 1983.
17. Philips, S.R., Boulton, A.A.: The effect of monoamine oxidase inhibitors on some arylalkylamines in rat striatum. *J. Neurochem.* 33: 159-167, 1979.
18. Potkin, S.G., Karoum, F., Chuang, L-W., Cannon-Spoor, H.E., Philips, I., Wyatt, R.J.: Phenylethylamine in paranoid chronic schizophrenia. *Science*, 206: 470-471, 1979.
19. Potter, E.D., Ellis, S.: Isoproterenol and epinephrine-induced changes in blood glucose and tissue glycogen levels in normal and diabetic rats: The influence of alteration in endogenous insulin levels and state of nourishment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 193: 576-584, 1975.
20. Quates, J.A., Nirenberg, P.Z., Jepson J.B., Sjoerdsma, A., Udenfriend, S.: Conversion of phenylalanine to phenethylamine in patients with phenylketonuria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 112: 1078-1081, 1963.
21. Rizza, R.A., Cryer, P.E., Haymond, M.W., Gerich, J.E.: Adrenergic mechanism for the effects of epinephrine on glucose production and clearance in man. *J. Clin. Invest.* 65: 682-689, 1980.
22. Shannon, H.E., Cone, E.J., Yousefnejad, D.: Physiologic effects and plasma kinetics of B-phenylethylamine and its N-metil homolog in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 223: 190-196, 1982.
23. Simpson, L.L.: Tachyphaxis to d-amphetamine: A reexamination of the phenomenon. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 206: 331-338.
24. Sümbüloğlu, K.: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik, Çağ matbaası, Ankara, 1978, p: 121.
25. Wolf, M.E., Mosnaim, A.D.: Phenylethylamine in neuropsychiatric disorders *Gen. Pharmac.* 14: 385-390, 1985.

26. Woodson, L.C., Potter, D.E.: The influence of endogenous glucagon release on hyperglycemic responses to catecholamines in normal fed and diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 210: 458-464, 1979.
27. Wyat, R.J., Gillin, J.C., Stoff, M.D., Moja E.A., Tinklenberg, J.R.: B-phenylethylamine (PEA) and the neuropsychiatric disturbances. *Neuroregulators and psychiatric disorders.* ed. Usdin, E., Hamburg, D.A., Barchas, J.D., Oxford University press, New York, 1977, p: 31-45.