

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Supplementum No: 15

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Sayı 15, Ocak 1989

Bromokriptinin Adrenal Gland ve Simpatetik Ganglionlarda Tirozin Hidroksilaz Aktivitesine Etkisi



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ

DR. İSMAİL H. ULUS

1989

Bromokriptinin Adrenal Gland ve Simpatetik Ganglionlarda Tirozin Hidroksilaz Aktivitesine Etkisi

İsmail H. ULUS*

ÖZET

Bu çalışmada ergot bileşiklerinden güçlü bir dopaminerjik agonist bromokriptinin adrenal gland ve çok sayıda simpatetik ganglionda tirozin hidroksilaz aktivitesine etkisi incelenmiştir. Dişi sıçanlara 3 gün süreyle mide sondası yoluyla bromokriptin (50 mg/kg) verilmiştir. Dördüncü gün öldürülen sıçanlardan adrenal gland ve simpatetik ganglionlar (2 servikal, 10 torakal, 6 lomber ve siliak ganglion) çıkarılmış ve bunlarda tirozin hidroksilaz aktivitesi ölçülmüştür. Bromokriptin adrenal glandda tirozin hidroksilaz aktivitesini belirgin olarak (kontrolün % 153) ve anlamlı ($p < 0.02$) olarak arttırmıştır. Bromokriptin, lomber bölgedeki ilk üç ganglionda da tirozin hidroksilazı arttırmıştır. Bunlardan yalnızca 2. lomber ganglionda etki anlamlı ($p < 0.01$) ve adrenal glandda gözlediğimiz etki kadardır. Bromokriptin siliak ganglionda etkisiz bulundu. Bromokriptin verilen sıçanlarda tirozin hidroksilaz aktivitesi üst servikal ganglionda (% 121), alt servikal ganglionda (% 124) ve 1. torasik ganglionda (% 131) artmış bulundu. Bunun dışında kalan ganglionlarda ise enzim aktivitesi değişmemiş bulundu.

Bu bulgular bromokriptinin simpato-adrenal sistemde seçici olarak merkezi yolla uyarılma yaptığını göstermektedir.

SUMMARY

Effect of Bromocriptine on Tyrosine Hydroxylase Activity in Adrenal Gland and Sympathetic Ganglia

In the present study, effects of bromocriptine, a potent dopaminergic agonist, on tyrosine hydroxylase activity in adrenal gland and in various sympathetic ganglia were investigated. Female rats were received 50 mg/kg of bromocriptine, daily for three consecutive days, by stomach tube. Animals were killed 24 hours after the

* Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

last treatment and their adrenal gland and sympathetic ganglia (2 cervical, 10 thoracic, 6 lumbar and coeliac ganglion) were dissected for measurement of tyrosine hydroxylase activity by a radioenzymatic method. Bromocriptine increased tyrosine hydroxylase activity, significantly ($p < 0.02$), by about 150 % in the adrenal gland. Bromocriptine also increased the enzyme activity in first three lumbar sympathetic ganglia. The increase was significant ($p < 0.01$), by about similar extend to the increase observed in the adrenal, in the second lumbar ganglion. The enzyme activity showed tendency to increase (by about 121-131 % of the control) in superior and inferior cervical and first thoracic ganglia, but failed to reach significant value. Tyrosine hydroxylase activity was found unaltered in all other sympathetic ganglia in bromocriptine treated animals.

These data show that bromocriptine can cause a selective increase in impulse flow to the sympatho-adrenal system from central nervous system.

GİRİŞ

Ergot bileşiklerinden güçlü bir dopaminerjik agonist olan bromokriptin'in (2-bromo-alfa-ergokriptin mesilat) adrenal glandda tirozin hidroksilaz (TOH) aktivitesini arttırdığı^{1,2} ve katekolamin düzeyini yükselttiği³ gösterilmiştir. Etkinin merkezi dopaminerjik reseptörlerin uyarılması sonucu, splanknik sinir üzerinden beze ulaştırılan uyarılarda artmadan kaynaklandığı gösterilmiştir^{1,2}. Bu çalışmada ise, bromokriptinin adrenal gland ve değişik simpatetik ganglionlarda TOH aktivitesine etkisi incelenmiştir.

Bilindiği gibi adrenal gland ve simpatetik sistem bir bütün olarak düşünülür. Cannon'dan⁴ beri de bu sistemin genellikle toptan, ender durumlarda ise seçici uyarıldığı kabul edilmektedir. Sistemin seçici uyarılabileceği üzerinde geçmiş yıllarda fazla durulmamış ve hatta bu özellik zamanla unutulmuştur. Son yıllarda ise gerek elektrofizyolojik⁵ ve gerekse biyokimyasal yaklaşımlarla⁶⁻⁹ yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, sistemin seçici uyarılmasının sanıldığı gibi ender değil, tersine birçok koşulda görülen bir olay olduğunu göstermektedir⁴⁻⁹. Biyokimyasal bir yöntem olarak adrenal gland ve simpatetik ganglionlarda TOH aktivitesi ölçümü gösterge alınarak yürütülen çalışmalarda uyarılmanın yalnızca adrenal glandda, adrenal gland ve bazı simpatetik ganglionlarda olabileceği saptanmıştır⁶⁻⁸. Bazı hallerde ise uyarılmanın genel olabileceği gösterilmiştir⁶⁻⁸. Bu nedenle, bromokriptin'in TOH aktivitesine etkisinin adrenal gland ve değişik simpatetik ganglionlarda beraberce, karşılaştırmalı olarak, incelenmesinin ilgi çekici ve gerekli olduğunu düşündük. Olabildiğince tama yakın bir resim elde etmek için, teknik olarak çıkarılabilen ve TOH aktivitesi ölçülebilen tüm simpatetik ganglionlarda bromokriptin'in etkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada 230-260 g ağırlığındaki dişi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar deney öncesinde 2 hafta kadar süreyle laboratuvarımızdaki özel bakım odasında (20-22°C, 12 saat aydınlık) ve 5 hayvan bir kafeste olacak şekilde tutuldular. Bu zaman içinde ve deney süresince sıçanların gıda ve su alımları serbest tutuldu.

Bromokriptin methan sülfonat (Sandoz İlaç Firması) 1.6 N asetik asit içinde (100 mg bromokriptin methan sülfonat 0.1 ml asetik asit) içinde eritildi. Takiben

yeterli miktarda (50 mg/20 ml) ılık (30-35°C) distile su manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak, eklendi. Bromokriptin 50 mg/kg dozda (tuz olarak ve mide sondası ile (20 mg/kg) sıçanlara verilmiştir. Kontrol sıçanlara, bromokriptin bulundurmeyen aynı solüsyondan, mide sondası ile 20 ml/kg verilmiştir. Sıçanlara bu tedavi arka arkaya 3 gün süreyle, 12.00-14.00 arasında, tekrarlanmıştır. Sıçanlar 4. gün (son tedaviden 24 saat sonra) başları giyotinle kesilerek öldürüldüler. İki servikal (üst ve alt), 10 torakal (T₁₋₁₀), 6 lomber (L₁₋₆) ganglion ve adrenal gland tek taraflı olarak süratle çıkarıldı (Tek taraflı olarak anılan ganglionların çıkarılması bir sıçanda 12-14 dakika sürmektedir. Ganglionlardaki TOH aktivitesi bu süre içinde değişmemektedir. Süreyi daha fazla uzatmamak için tek taraf tercih edilmiştir. Enzim aktivitesinin iki tarafta simetrik olarak benzer olduğu önceki çalışmalarımızdan bilinmektedir. Bromokriptin ile de tek taraflı fark olmayacağı, bir bulgu olmamasına karşın, varsayılmıştır.). Ganglionlar ve adrenal gland buzda soğutulmuş cam üzerinde yağ ve diğer dokulardan süratle temizlendi, tek tek ayrıldı ve sıvı azot içinde donduruldu ve TOH aktivitesi ölçülene kadar (1-4 gün) derin dondurucuda (-20°C) saklandılar (Bu koşullarda enzim aktivitesi en az 1 hafta kadar değişmemektedir).

TOH aktivitesi ölçümü için radyoenzimatik yöntem¹⁰ kullanılmıştır. Bu maksatla dokular Tris-asetat tamponu (0.05 M, pH = 6.2, % 0.2 Triton X-100) içinde cam-cam mikro öğütücülerle (Kontes, Vineland, NJ, ABD) öğütüldü. Adrenal glandlar 1 ml, sölial ganglion 0.5 ml, servikal ganglionlar 0.15 ml, diğer ganglionlar ise 0.08 ml tampon içinde öğütülmüşlerdir. TOH aktivitesi ölçümü için bütün doku homojenatlarından 0.05 ml kullanıldı. Ölçüm için cam tüpler (16x100 mm) kullanılmıştır. Buz banyosu içinde tutulan bu tüplere belirtildiği gibi 0.05 ml homojenat konulmuştur ve üzerine de 0.05 ml enzim ölçüm karışımı eklenmiştir. Toplam 0.1 ml ölçüm ortamında: 0.1 mM ve 0.1 uCi l - tirozin [1 - (carboxy - ¹⁴C) - tyrosine; Amersham, Londra, İngiltere], 0.75 mM DMPH (6,7-dimetil - 5,6,7,8 - tetrahidropiperidin; Calbiochem Corp, CA, ABD), 0.1 M FeSO₄, 0.1 M potasyum fosfat tamponu (pH = 6), 0.1 M sodyum fosfat tamponu (pH = 7) ve 0.1 mg askorbik asit bulunmaktaydı. Takiben tüpler metabolik su banyosuna (37°C; orta derecede çalkalamaya ayarlı) alındılar ve enzimatik reaksiyon 30 dakika sürdürüldü. Takiben tüpler yeniden buz banyosuna alındılar ve her birine 0.02 ml sodyum fosfat tamponu (0.01 M; pH = 7) içinde 10 ünite dopadekarboksilaz 0.01 M piridoksal fosfat (Sigma Chem Co., ABD) ve 0.1 M 3-mono-iyodo-tirozin (Sigma Chem. Co., St Louis, ABD) eklenmiştir. Bundan sonra tüpler yeniden su banyosuna alınmış ve bu 2. basamak 40 dakika sürdürülmüştür. Süre sonunda tüplere 0.5 ml % 6 M triklorasetik asit eklenmiş ve reaksiyon sonlandırılmıştır. Birinci basamakta doku homojenatlarında bulunan TOH radyoaktif tirozini radyoaktif l-DOPA'ya dönüştürmektedir. İkinci basamakta ise ortama eklediğimiz dopadekarboksilaz enzimince l-DOPA dekarboksile edilmektedir. Bu basamakta tüplere eklediğimiz piridoksal fosfat dopadekarboksilaz enziminin kofaktörü, 3-mono-iyodo-tirozin ise TOH inhibitörüdür. İkinci basamakta l-DOPA dekarboksile edilirken açığa radyoaktif ¹⁴CO₂ açığa çıkmaktadır. Oluşan ¹⁴CO₂ 0.1 ml Protosol (New England Nuclear, Boston, Ma, ABD) süzgeç kağıdında (1x10 cm; Whatman 3) tutularak radyoaktif ölçülmektedir. Bu maksatla tüplerin ağzı 1. reaksiyonun başından itibaren, anılan süzgeç kağıdını ortasındaki yuvada tutabilen özel bir kapakla (Kontes, Vineland, NJ, ABD) kapatılır.

maktadır. İkinci enzimatik reaksiyonun asit zerkiyle durdurulması sonrasında, oluşan $^{14}\text{CO}_2$ in tamamen açığa çıkması ve protosol'de eriyerek birikmesi için tüpler 2 saat kadar daha su banyosunda tutulmuştur. Takiben filtre kağıtları mini sayım şişelerine alınmıştır. Şişelere 4 ml Aquasol-2 (New England Nuclear, Boston, MA ABD) eklenerek radyoaktivite ölçülmüştür (Packard Liquid Scintillation Spetrometer, Tri-corp 3385). Radyoaktivite ölçümü için en az 4 saat beklenmiştir.

TOH aktivitesi adrenal gland ya da ganglion başına saatte oluşan n molekül $^{14}\text{CO}_2$ olarak hesaplanmış ve sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir. Karşılaştırma için "t" testi kullanılmıştır.

Kullanılan ve metin içinde kaynağı belirtilmemiş olan kimyasal maddelerin tümü pür (genellikle Merck Analitik grade) olup yerel firmalardan satın alınmıştır.

BULGULAR

Mide sondası ile 50 mg/kg dozunda, günde bir kez olarak, 3 gün süreyle dişi sıçanlara verilen Bromokriptin'in adrenal gland ve simpatetik ganglionlarda TOH aktivitesine etkisi Tablo I'de topluca gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, bromokriptin

Tablo I
Bromokriptinin Simpato-Adrenal Sistemde TOH Aktivitesine Etkisi

Doku - Ganglion	Kontrol	Bromokriptin	% Kontrol	p <
Servikal ganglionlar				
Üst servikal	1.08 \pm 0.06 (10)	1.30 \pm 0.06 (12)	121	0.05
Alt servikal	1.20 \pm 0.08 (10)	1.49 \pm 0.11 (10)	124	0.05
Torakal ganglionlar				
T ₁	0.22 \pm 0.02 (6)	0.30 \pm 0.02 (9)	131	0.05
T ₂	0.30 \pm 0.02 (4)	0.34 \pm 0.03 (7)	117	
T ₃	0.36 \pm 0.03 (6)	0.32 \pm 0.03 (6)	89	
T ₄	0.33 \pm 0.03 (6)	0.32 \pm 0.01 (6)	100	
T ₅	0.25 \pm 0.02 (6)	0.27 \pm 0.02 (8)	109	
T ₆	0.26 \pm 0.01 (7)	0.27 \pm 0.02 (8)	104	
T ₇	0.26 \pm 0.02 (7)	0.26 \pm 0.01 (9)	100	
T ₈	0.27 \pm 0.01 (9)	0.27 \pm 0.02 (10)	100	
T ₉	0.37 \pm 0.01 (9)	0.37 \pm 0.03 (9)	100	
T ₁₀	0.35 \pm 0.03 (8)	0.33 \pm 0.01 (6)	94	
Lumbar ganglionlar				
L ₁	0.29 \pm 0.02 (4)	0.38 \pm 0.05 (4)	131	
L ₂	0.44 \pm 0.02 (10)	0.67 \pm 0.06 (7)	152	0.01
L ₃	0.24 \pm 0.04 (4)	0.31 \pm 0.06 (4)	131	
L ₄	0.21 \pm 0.01 (4)	0.22 \pm 0.02 (4)	105	
L ₅	0.28 \pm 0.03 (4)	0.26 \pm 0.07 (4)	93	
L ₆	0.26 \pm 0.04 (5)	0.26 \pm 0.04 (4)	100	
Çöliak ganglion	2.51 \pm 0.30 (10)	2.62 \pm 0.29 (11)	104	
Adrenal gland	4.32 \pm 0.38 (9)	6.62 \pm 0.69 (10)	153	0.02

TOH aktivitesi ganglion başına (ya da adrenal başına) saatte oluşan molekül $^{14}\text{CO}_2$ olarak gösterilmiştir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Parantez içindeki rakamlar ölçüm sayısını göstermektedir.

verilen sıçanların adrenal glandlarındaki TOH aktivitesi kontrol hayvanlarına göre belirgin (kontrolün % 153) ve anlamlı ($p < 0.02$) olarak yüksektir. Bromokriptin verilmiş sıçanlarda TOH aktivitesinde benzer oranda bir yükselme (kontrolün % 152 gibi) ikinci lumbal (L_2) ganglionda da vardır (Tablo: I). Bu sıçanlarda lumbal 1. ve 3. ganglionlarda da TOH aktivitesi kontrollere göre daha yüksektir (Tablo: I). Ancak, etkinin sınırlı ve biraz daha değişken olması nedeniyle, bu ganglionlarda gözlenen artış anlamlı derecede değildir. Daha aşağıdaki lumbal ganglionlarda, $L_4 - 6$, ise enzim aktivitesinde bir değişme yoktur (Tablo: I).

Omurilikte aşağı torakal ve yukarı lumbal bölgeden başlayan preganglionik motor liflerin bir kısmı bir taraftan aşağı torakal ve yukarı lumbal ganglionlarda sonlanırken bir kısmı da splanknik sinirler içerisinde adrenal glanda ve çöliak gangliona ulaşırlar. Dolayısıyla bu ganglionda da, adrenaldeki ya da $L_1 - 3$ 'deki gibi bir etki beklenir. Ancak, ilgi çekici olarak, bromokriptin bu ganglionda etkisizdir (Tablo: I).

Simpato-adrenal sistemin en üst bölümünde yerleşik ganglionlarda ise bromokriptin etkili görülmektedir (Tablo: I). Üst ve alt servikal ganglionlarda TOH aktivitesi, bromokriptin verilen sıçanlarda daha yüksektir. Enzim aktivitesindeki artış oranı adrenaldekinin yarısı kadar (% 121 ve % 124), ancak anlamlıdır. Bu sıçanlarda enzim aktivitesi yukardan aşağı daha da artıyor gibi görülmektedir ve torasik 1. ganglionda kontrolün % 131 kadardır. Torasik 2. gangliondan sonra ise bromokriptin etkisi kaybolmaktadır (Tablo: I).

TARTIŞMA

Bu bulgular, oral yolla kullanılan bromokriptinin sıçanda adrenal TOH aktivitesini artırdığını göstermektedir. Bromokriptinin periton içine¹ ya da cilt altına² zerk edilmesiyle elde edilmiş önceki bulgularla uyumludur ve onları doğrulamaktadır. Ayrıca, bulgularımız, bromokriptin etkisinin adrenal gland ile sınırlı olmadığını da göstermektedir. Adrenal dışında, üst ve alt servikal ganglionlarda, torakal 1. ve lumbal 1. - 3. ganglionlarda da TOH aktivitesi artmaktadır (Tablo: I).

Bromokriptin güçlü bir dopamin reseptör agonisti maddedir. Adrenal TOH aktivitesine olan etkisi^{1,2} (Tablo: I), dopaminerjik aktiviteyi artırdığı bilinen d-amfetamin^{6,11}, L-DOPA¹², apomorfine^{1,2,12} ve ET-495 (piripedil)^{6,12} tarafından da paylaşılmaktadır. Bromokriptinin ve anılan diğer ilaçların adrenal TOH aktivitesine olan etkileri dopamin reseptör antagonistli maddelerce azaltılmakta ya da önlenmektedir^{1,2,11,12}. Dolayısıyla etki dopaminerjik aktivitenin yükselmesi ile ilişkili görülmektedir. Etkiden sorumlu dopaminerjik sistem tam bilinmemekle beraber, etkinin kaynağının periferde değil merkez sinir sisteminde olduğunu gösteren deliller vardır. Merkezi dopaminerjik aktiviteyi arttıramayan maddeler adrenal TOH aktivitesini de arttırmazlar¹². Splanknik siniri kesilmiş sıçanlarda dopaminerjik ilaçlar adrenal TOH aktivitesini arttırmazlar^{1,2,11,12}. Omuriliği $T_2 - T_3$ düzeyinde kesilmiş sıçanlarda da bromokriptin ve diğer dopaminerjik maddeler adrenal TOH aktivitesini etkilemezler². Bu bulgular beraberce dikkate alındığında, bromokriptinin adrenal TOH aktivitesini, merkez sinir sisteminde, — en az aşağı servikal - yukarı torakal omurilik segmentinin üstünde bir yerde— etki ederek artırdığı söylene-

bilir. Etkinin merkezi A9 dopaminerjik nöron sistemi ile ilişkili olduğunu düşündüren bulgular da vardır^{1,3}.

Bromokriptinin herhangi bir simpatetik ganglionda TOH aktivitesini etkilediğini gösterir önceden yayınlanmış bir çalışma, bizim bilgimize göre yoktur. Diğer dopaminerjik maddelerle de, adrenal glandda olduğu gibi, ayrıntılı çalışmalar yoktur. Görebildiğimiz kadarı ile bir çalışmada⁶ d-amfetamin ve ET-495'in etkisi, adrenal gland ve sınırlı sayıda ganglionda, üst servikal, stelleyt ve çöliak ganglionlar gibi, incelenmiştir. Bu her iki dopaminerjik madde de TOH aktivitesini çöliak ve stelleyt ganglionlarda arttırmıştır⁶. Üst servikal ganglionda ise, TOH aktivitesi etkilennememiştir⁶. Bu çalışmada ise, bromokriptin üst servikal ganglionda sınırlı, ancak anlamlı, olarak TOH aktivitesini arttırmıştır (Tablo: I). Çöliak ganglionda ise, bromokriptin etkisiz görülmektedir (Tablo: I). Bu bulgu önceki çalışma ile bu yönden uyumsuzdur. Bugün için bu farkın geçerli bir açıklaması yoktur. Alt servikal ve torakal 1. gangliondaki bromokriptin ile gözlediğimiz artış ise önceki çalışmadaki stelleyt ganglion bulguları ile uyumludur.

Bu çalışmada oral bromokriptin verilmesi sonrası adrenal glandda ve bazı simpatetik ganglionlarda gözlediğimiz TOH aktivitesi artışının anlamı nedir? Açık olarak gösterilmiştir ki, adrenal gland ve simpatetik ganglionlarda, TOH enziminin aktivitesi, sentezi ve miktar preganglionik kolinerjik sinirlerden bu dokulara ulaştırılan uyanların sayısı ile ilişkilidir^{1,4-17}. Bu özelliği nedeni ile TOH aktivitesi artışı adrenal glandda ve simpatetik ganglionlara uyarı akışının göstergesi olarak da kullanılmıştır⁶⁻⁸. Bu yönden alırsak, bromokriptinin simpato-adrenal sisteme uyarı akışını arttırdığı söylenebilir. Bu artış simpatetik ganglionlar yönünden ileri derecede bölgesel seçicilik göstermektedir (Tablo: I). Bu görünüm, önceki bulgularla⁴⁻⁹ da uyumludur ve sistemin seçici bölgesel uyarılabilirliğine yeni ve tipik bir örnek oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. QUIK, M., SOURKES, T.L.: Central dopaminergic and serotonergic system in the degulation of tyrosine hydroxylase. *J. Neurochem.*, 28: 137-147, 1977.
2. GAGNER, J. - P., GAUTHIER, S., SOURKES, T.L.: Participation of spinal monoaminergic and cholinergic system in the regulation of adrenal tyrosine hydroxylase. *Neuropharmacology* 22: 45-53, 1983.
3. BAKSI, S.N., HUGHES, M.J., STRAHLENDORF, H.K.: Adrenal catecholamine concentration after chronic treatment with bromocriptine and haloperidol. *J. Pharm. Pharmacol.*, 38: 774-776, 1986.
4. CANNON, W.B.: The autonomic nervous system, an interpretation. *Lancet*, 1: 1109-1115, 1930.
5. NINOMIYA, L., IRISAWA, H.: Nonuniformity of the sympathetic nerve activity in response to baroreceptor inputs. *Brain. Res.*, 87: 313-322, 1975.
6. ULUS, İ.H., WURTMAN, R.J.: Selective response of rat peripheral sympathetic nervous system to various stimuli. *J. Physiol.*, 293: 513-523, 1979.
7. ULUS, İ.H., KAVAKLI, B., ARSLAN, Y.B., KIRAN, B.: Simpatetik sistemin seçici bölgesel uyarılması: I. Refleks mekanizmalarla uyarılmanın dağılımı. *Doğa Bilim Dergisi* 6: 37-46, 1982.

8. ULUS, İ.H., KAVAKLI, B., ARSLAN, B.Y., KIRAN, B.K.: Simpatetik sistemin seçici bölgesel uyarılması: II. Merkezi nörotransmitterlerin etkileri. *Doğuş Bilim Dergisi*, 6: 79-85, 1983.
9. LANSBERG, L., GREFF, L., GUNN, S., YOUNG, J.B.: Adrenergic mechanisms in the metabolic adaptation to fasting and feeding: Effects of phlorizin on diet-induced changes in sympathoadrenal activity in the rat. *Metabolism*, 29: 1128-1137, 1980.
10. WAYMIRE, J.C., BJUR, R., WEINER, N.: Assay of tyrosine hydroxylase by coupled decarboxylation of dopa formed from 1-¹⁴C-L-Tyrosine. *Anal. Biochem.*, 43: 588-600, 1971.
11. ULUS, İ.H., MEYER, E., WURTMAN, R.J., LYTLE, L.D.: Trans-synaptic induction of adrenal tyrosine hydroxylase following amphetamine treatment in the rat. *Neuropharmacology*, 16: 635-637, 1977.
12. QUIK, M., SOURKES, T.L.: Regulation of adrenal tyrosine hydroxylase activity: Neuronal versus local control studied with apomorphine. *Biochem. Pharmacol.*, 25: 1157-1166, 1976.
13. EKKER, M., SOURKES, T.L.: Differential effects of thioridazine, clozapine and metoclopramide on the induction of adrenomedullary enzymes by apomorphine. *Neuropharmacology*, 24: 1063-1066, 1985.
14. THOENEN, H.: Trans-synaptic enzyme induction. *Life Sci.*, 14: 223-225, 1974.
15. ZIGMOND, R.E., CHALAZONITIS, A.: Long term effects of preganglionic nerve stimulation on tyrosine hydroxylase activity in the rat superior cervical ganglion. *Brain. Res.*, 164: 137-152, 1979.
16. ZIGMOND, R.E., CHALAZONITIS, A., JOH, T.: Preganglionic nerve stimulation increases the amount of tyrosine hydroxylase in the rat superior cervical ganglion. *Neurosci. Lett.*, 20: 61-65, 1980.
17. ZIGMOND, R.E.: The long-term regulation of ganglionic tyrosine hydroxylase by preganglionic nerve activity. *Fed. Pro.*, 39: 3003-3008, 1980.

Doç. Dr. İsmail H. ULUS
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
BURSA