

C VİTAMİNİ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN TAVUKLARDA ACTH'NİN GLUKOZ VE İNSÜLİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Bahri Emre¹ Nesrin Sulu¹ Şefika Hatipoğlu² Ali Çınar³

The effect of ACTH administration on glucose and insulin levels of vitamin C treated and nontreated chickens.

Summary: *In this study the effect of ACTH administration on the glucose and insulin levels of vitamin C treated and nontreated chickens was determined. The experiments were carried out on 24, 78 -week- old Hisex Brown Egg Type Hybrids at the Ankara University Faculty of Veterinary Medicine Research and Application Farm.*

Prior to the experimental period, blood was taken from both groups of chickens and the blood glucose and insulin levels were determined. Isotonic sodium chloride solution was administered to the control group and a dose of 250 mg vitamin C per chicken per day was administered intramuscularly to the experimental group for a period of 5 days.

On the 5 th day of the experiment each chicken in both groups was given an intramuscular dose of 50 IU ACTH. Three hours following this application, blood samples were taken to determine plasma glucose and insulin levels.

For the control group, glucose and insulin levels which were 260 mg / 100 ml and 22 IU / ml at the beginning of the experiment was found to be 371 mg / 100 ml and 34 IU / ml at the end of the experiment ($P < 0.05$). The difference between glucose and insulin values before and after the experiment for the experimental group was not significant.

Özet: *Bu çalışmada C vitamini uygulanan ve uygulanmayan gruplarda ACTH'nin glukoz ve insülin düzeylerine etkisi, A.Ü. Veteriner Fakültesi*

1 Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

2 Arş. Gvl. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

3 Arş. Gvl., 100. Yıl Üniv., Vet. Fak., Fizyoloji Anabilim Dalı, Van.

Deneme Araştırma ve Uygulama Çiftliğindeki 24 adet 78 haftalık Hisex Brown yumurtacı hibridleri üzerinde denendi.

Deneme öncesi her iki gruba ait tavuklardan kan alınarak glukoz ve insülin düzeylerine bakıldı. Kontrol grubuna serum fizyolojik, deney grubuna beş gün süre ile 250 mg/ birey dozunda C vitamini intramuskuler yolla verildi.

Uygulamanın beşinci gününde her iki gruba ACTH 50 İÜ/ birey dozunda intramuskuler olarak verildi. Bu uygulamadan üç saat sonra kan örnekleri alınarak plazma glukoz ve insülin düzeylerine tekrar bakıldı.

Kontrol grubunda başlangıçta 260 mg/ 100 ml glukoz, 22 İÜ/ ml olan insülin değerleri deney sonrasında sırasıyla 371 mg/ 100 ml ve 34 İÜ/ ml olarak bulundu ($P < 0.05$). Deney grubundaki glukoz ve insülin değerleri arasındaki başlangıç ve sonraki değerler arasındaki fark ise önemsiz bulundu.

Giriş

Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda ACTH'nin stresteki rolünden dolayı bu hormonun kullanılarak deneysel stres oluşturabileceği bildirilmiştir (31, 34).

Stres hallerinde ise cevabın regülasyonunda adrenallerin anahtar rol oynadıkları bildirilmektedir. Freeman'ın açıklamasına göre adrenal medulla direk olarak ve büyük ölçüde, adrenal korteks ise uzun sürede ilişkilidir(4).

Adrenal medulladan salınan adrenalin ve sempatik sinir uçlarından salınan nöradrenaline yani katekolaminlere cevap olarak kalp atım sayısı, perifer damarlardaki vazokonstriksiyon dolayısıyla kan basıncı artmakta, karaciğerdeki enerji kaynakları mobilize olmakta ve kan glukoz düzeyi artmaktadır (4, 12, 33).

Yazarların bildirdiklerine göre glukagon da alarm reaksiyonlarında önemli rol oynamaktadır (5, 18, 19, 36).

Strese uzun süreli cevapta kanatlılarda en önemli steroid olan kortikosteronun adrenallerde üretimi ve bırakılması artmaktadır (2, 8, 12). Glukokortikoidlerin insülinin bırakılmasını engelleyerek ve glukagonun serbest bırakılmasını aktive ederek insülinin tehlikeli hipoglisemik etkisini önlediklerinden bahsedilmekle birlikte (19, 36) glukagonun memelilerde plazma insülin düzeyini artırdığı halde evcil kanatlılarda artırmadığı bildirilmektedir.

Langslow ve ark. (15), intrakardiak glukagon uygulamalarından sonra oluşan hiperglisemiye rağmen kanatlılarda insülin sekresyonunun stimüle edilmediğinden bahsetmektedir.

Adrenal bezlerde normalde yüksek konsantrasyonlarda bulunan C vitamini ACTH uygulamalarından sonra veya stres hallerinde azaldığı, kana verildiği (21) ve bu halde vitaminin salınım hızının bu vitamini sentezleyebilen hayvanlarda dahi yeterli olmadığı kaydedilmiştir (29). Vitaminin kana verilmesi yazarlara göre kortikosteroid sekresyonu ile birlikte olmaktadır (17). Bazı araştırmacılar da katekolamin sentezinde iş gören enzimlerin C vitaminiye iltiyaç duyduklarını belirtmektedirler (14, 35). Tagwerker'e göre ise C vitamini adrenal hormonların karaciğerde yıkılmasını önlemek suretiyle etkilerinde devamlı olmalarını sağlamaktadır (34). Yine başka bir çalışmada bildirildiğine göre (25) C vitamini adrenalde artması kortikosteroidlerin sentez ve bırakılmasını önlemekte, kana verilmesi ise immun sistemi kortikosteroidlerin baskısından kurtararak strese adaptasyonu sağlamaktadır. Bu bilgilere göre C vitamini, strese adaptasyonu kolaylaştırıcı, organizmayı stresin olumsuz etkisinden koruyucu bir faktör olduğunu akla getirmektedir. Ancak C vitamini insülin düzeyi üzerine etkisi ile ilgili bilgiler elimizde bulunmamaktadır.

Bu çalışmada C vitamini uygulanan ve uygulanmayan gruplarda ACTH'nın glukoz ve insülin düzeylerine etkisi incelenmiştir.

Materyal ve Metot

Bu araştırmada A.Ü. Veteriner Fakültesi Deneme Araştırma ve Uygulama Çiftliğindeki 24 adet 78 haftalık, Hisex Brown yumurtacı hibritler kullanıldı.

Tavuklar iki gruba ayrılarak, kontrol grubuna serum fizyolojik, deney grubuna da C vitamini uygulandı. Araştırma süresince tavuklara yem ve su ad-libitum olarak verildi.

Başlangıçta her iki gruba ait tavuklardan kan alınarak glukoz ve insülin düzeylerine bakıldı. Deney grubuna beş gün süre ile 250 mg/ birey dozunda intramusküler C vitamini (Redokxon Amp. Roche) kontrol grubuna da deney grubuna verilen C vitamini hacmine eşit miktarda serum fizyolojik enjekte edildi.

Bu uygulamadan sonra 5. günde her iki gruba 50 İÜ/ birey dozunda ACTH (Synackten Depot, Ciba) intramusküler yolla verildi.

ACTH uygulamasından 3 saat sonra kan örnekleri alınarak tekrar plazma glukoz ve insülin düzeylerine bakıldı. Glukoz miktarı kolorimetrik metot (Sigma diagnostik kit 510-A, S.T. Louis, Missouri) ile insülin düzeyleri ise RIA yöntemiyle (Medgenic, diagnostik kit 3012500, Brussles, Belgium) plazmada tayin edildi.

Ölçümler, paralel iki seri halinde yapıldı. Gruplar içi ve gruplar arası değer farklılıkları T testi kullanılarak belirlendi (20).

Bulgular

Kontrol ve deney gruplarının başlangıç ve 5 gün sonrasına ait plazma glukoz ve insülin değerleri tabloda gösterilmektedir.

Tablo: Plazma glukoz ve insülin değerleri.

	Kontrol grubu (n=12)		Deney grubu (n=12)	
	Başlangıç $\bar{X} \pm S_x$	Sonra $\bar{X} \pm S_x$	Başlangıç $\bar{X} \pm S_x$	Sonra $\bar{X} \pm S_x$
Glukoz mg/ 100 ml	260 \pm 30	371 \pm 12 ^x	287 \pm 22	321 \pm 19
İnsülin İÜ./ ml	22 \pm 2	34 \pm 4 ^x	25 \pm 3	26 \pm 3

x = P < 0.05

Kontrol grubunda, glukoz düzeyinin başlangıç ve sonra değerleri arasındaki fark istatistik önemde bulunurken (P < 0.05), C vitamini uygulanan deney grubunda başlangıç ve sonra değerleri arasındaki fark önem göstermemiştir. İnsülin düzeylerinin başlangıç ve sonraki değerleri arasındaki fark kontrol grubunda önemli (P < 0.05), deney grubunda ise önemsiz olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç

Araştırmada başlangıç glukoz düzeyleri 260-287 mg/100 ml olarak belirlenmiştir. Bu değerler literatürlerde bildirilen sınırlar içerisinde kalmakla beraber üst sınıra yakın bulunmuştur (2, 28, 37).

Plazma glukoz düzeylerinin oldukça yüksek bulunması kullanılan hayvanların oldukça yaşlı olmasından kaynaklanabilir. Glukoz değerine ölçüm metodları ile hayvanların fiziksel durumları ve yaş-

larının etkili olduğunu ve yaşla birlikte glukoz değerinin arttığını bildiren literatürler mevcuttur (11, 30).

Araştırmada, ACTH uygulamalarının plazma glukoz değerini serum fizyolojik verilen kontrol grubunda $P < 0.05$ önemde artırdığı gözlenmiştir. Plazma glukoz değerindeki bu artma ACTH'ya bağlı bir artış olup literatür bilgileriyle uygunluk göstermektedir (1, 3, 10, 26, 28).

Stres hallerinde artan miktarlarda salınan glukokortikoidler glukoneogenez ile kan glukozunda artışa neden olmaktadır (22). Ayrıca streste glukoz artışına glukagon da etkili olmaktadır. Çünkü glukagon yazarlar tarafından stresten sorumlu hormon olarak kabul edilmektedir (6, 7, 12). Glukagon karaciğerde, adrenalin ise kaslarda etki gösterip glukoz düzeylerini artırmaktadırlar (32).

Araştırmada kontrol grubunda insülin düzeyi artış göstermiştir. Memelilerde adrenalin artışı insülin salınımını inhibe etmesine karşın (23, 24) kontrol grubunda insülin düzeyindeki artış ($P < 0.05$), kanatlılarda adrenalin miktarındaki artışın insülin konsantrasyonuna herhangi bir etkisi görülmediği bildirimine (15) uymaktadır.

C vitamini verilen grupta ne plazma glukozu ne de insülin düzeyinde artış bulunmamaktadır (Tablo). ACTH etkisiyle bırakılan adrenalin nedeniyle vitamin verilmeyen grupta plazma glukozu düzeyinde artış olmasına rağmen vitaminli grupta artış görülmeşi vitamin etkisine bağlı olabilir. Nitekim stres hallerinde C vitamini adrenallerden kana verildiği (35), katekolamin sentezinde kullanıldığı (13, 16) ve glukokortikoid sentezini sınırladığı (14, 35) bildirilmektedir. Ayrıca C vitamini ACTH uygulamalarından sonra ve stres durumunda adrenallerdeki konsantrasyonu da düşmektedir. (21) Vitamin verilen hayvanlarda stres indikatörü olarak kabul edilebilen glukoz artışını (28) C vitamini engellediği görülmektedir.

C vitamini verilen deney grubundaki insülin düzeyindeki farkın önemsiz olduğuna ait bulgumuzu, karşılaştıracak herhangi bir literatüre rastlanılmadı. Nitekim insanlarda i.v. glukagon infüzyonu hiperglisemi oluşturmadan plazma insülin miktarını artırdığı (27), tavuklarda hiperglisemi oluşturmasına rağmen insülin konsantrasyonunda herhangi bir etki görülmediği (15), kanatlı insülini ile memeli insülinin farklı olduğunu (9) ortaya koymaktadır. Hatta tavuklarda insülinin fizyolojik rolü hakkındaki yeterli bilginin olmadığını bildirenlerin bulunması (15) da bu konudaki boşluğu ortaya çıkarmaktadır.

Sonuç olarak kontrol grubunda ACTH uygulamasının glukoz ve insülin düzeylerini artırdığı ($P < 0.05$) ve vitamin C uygulanan grupta ise plazma glukozu düzeyindeki artışın önemli olmaması C vitamininin ACTH'nin oluşturduğu stresi engellediğini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. **Alexander, F., Ash, R.W.** (1957). *The effect of emotions and the concentration of glucose and eosinophils in the horse blood.* J. Physiol., 130: 703-710.
2. **Beauving, G., Vonder, G.M.A.** (1977). *Daily rhythm of corticosterone in laying hens and the influence of egg laying.* J. Reprod. Fert., 51:169-173.
3. **Bell, D.J.** (1961). *Adrenocorticotrophin and the sugar-level in plasma in young fowls.* Nature. 3:913.
4. **Freeman, B.M.** (1975). *Physiological basis of stress.* Proc. Roy. Soc. Med., 68:427-429.
5. **Freeman, B.M.** (1985). *Stress and the domestic fowl: physiological fact or fantasy?* World's Poult. Sci., J., 41:45-51.
6. **Freeman, B.M.** (1987). *The stress syndrome.* World's Poult. Sci. J. 43; 15-19.
7. **Freeman, B.M. and Meaning, A.C.C.** (1976). *Mediation of glucagon in the response of the domestic fowl to stress.* Comp. Biochem. Physiol., 53A:169-171.
8. **Hanck, A.** (1984). *Stress and vitamin deficiency.* In: *Vitamins in therapy and prevention.* Hanck. A., Huber, Bern., 81-96.
9. **Hazelwood, R.L., Kimmel, J.R., Pollock, H.G.** (1968). *Biological characterization of chicken insulin activity in rats and domestic fowl.* Endocrin., 83:1331-1336.
10. **Heald, P.J., McLachlan, P.M. and Rookledge, K.A.** (1965). *The effects of insulin, glucagon and adrenocorticotrophic hormone on the plasma glucose and free fatty acids of the domestic fowl.* J. Endocrin., 33:83-95.
11. **Herr, V.R., Jungmann, R.** (1972). *Untersuchungen über den Blutzuckerhalt bei experimenteller Kokzidien-infektion des Haushuhns (Gallus domesticus)-Ein Beitrag zur Schadwirkung von Eimeria tenella.* Monatshefte Vet. Med., 6:228-231.

12. Hill, A. (1983). *Indicators of stress in poultry*. World's Poult. Sci. J., 39:24-32.
13. Hornig, J.D., Glathaar, B.E., Moser, U. (1984). *General aspects of ascorbic acid in domestic animals*. Proceeding of workshop on ascorbic acid in domestic animals. The Royal Danish Agricultural Society, Copenhagen.
14. Kitabchi, A.E. (1967). *Ascorbic acid in steroidogenesis on ascorbic acid content and uptake in isolated adrenal cells*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 258:422-431.
15. Langslow, D.R., Butler, E.J., Hales, C.N. and Pearson, A.W. (1970). *The response of plasma insulin, glucose and non-esterified fatty acids to various hormones, nutrients and drugs in the domestic fowl*. J. Endoc., 46:243-260.
16. Levin, E.Y., Levenberg, B., Kaufman, S. (1960). *The enzymatic conversion of 3,4-dihydroxy phenylethylamine to norepinephrine*. J. Biol. Chem., 235(7):2080-2086.
17. Levine, M., Morita, K. (1985). *Ascorbic acid in endocrine systems*. Vitamines and Hormones. 42:1-64.
18. Marschang, F. (1989). *Faktoren, die Stressoren sind*. Tierärztl. Umschau. 44:217-224.
19. Munck, A., Guyre, P., Malbrook, N.J. (1984). *Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relations to pharmacological actions*. Endoc. Rev., 15 (1):25-44.
20. Özdamar, K. (1985). *Biyoistatistik. 1. Baskı*. Bilim Teknik Yayınevi. İstanbul.
21. Pardue, S.L., Thaxton, J.P. (1986). *Ascorbic acid in poultry: A review*. World's Poult. Sci. J., 42:107-123.
22. Perley, M. and Kipnis, D.M. (1966). *Effect of glucocorticoids on plasma insulin*. New England J. Med., 274(22):1237-1241.
23. Porte, D., Seattle, M.D. (1969). *Sympathetic regulation of insulin secretion*. Arch. Intern. Med., 123:252-260.
24. Porte, D. Graber, A., Kuzuya, T. and Williams, R.H. (1965). *Epinephrine inhibition of insulin release*. J. Clin. Invest., 44:1087.
25. Richardson, J.H. (1985). *Stress adrenals and vitamin C*. Med. Hypotheses. 17:399-402.

26. Saleh, S.Y., Jaksch, W. (1977). *Effect of stress factors on blood leucocytic count, glucose and corticoids in chickens*. Zbl. Vet. Med. A., 24:220-228.
27. Samols, E., Marri, G., Marks, V. (1965). *Promotion of insulin secretion by glucagon*. Lancet (II): 415-416.
28. Schukro, J. (1974). *Einfluss von ACTH-Gaben und experimentellen stress-situationen das weisse blutbild und die serumglukose des haushuhnes*. Inaug. Diss., Wien.
29. Scott, M.L. (1975). *Environmental influences on ascorbic acid requirements in animals*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 258:150-155.
30. Siegel, H.S. (1968). *Age and sex modification of responses to adrenocorticotropin in young chickens*. Poult. Sci., 321-334.
31. Siegel, H.S. (1980). *Physiological stress in birds*. Bio. Sci., 30(8): 529-534.
32. Sokal, J.E., Sarcione, E.J. and Henderson, A.M. (1964). *Relative potency of glucagon and epinephrine as hepatic glycogenolytic agents: Studies with the isolated perfused rat liver*. Endocrin., 74:930-938.
33. Şenköylü, N., Altınsoy, M. (1987). *Tavuklarda stres olgusu*. Roche, Damla. 10:1-10.
34. Tagwerker, F. (1960). *Die Rolle des Vitamin C in der Physiologie und Ernährung des Geflügels*. Arch. für Geflügelkunde. 24:160-205.
35. Thaxton, J.P., Pardue, S.L. (1984). *Ascorbic acid and physiological stress*. Proceeding of workshop in domestic animal. The Royal Danish Agricultural Society, Copenhagen.
36. Thompson, B.E., Lippman, E.M. (1974). *Mechanism of action of glucocorticoids*. Metabolism. 23(2):159-202.
37. Trautmann, A., Scheunert, A. (1987). *Lehrbuch der Veterinär Physiologie*. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg.