

175762

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PIRIDİN VE BAZI TÜREVLERİNİN  
PROSTAGLANDİN SENTEZİ ÜZERİNE ETKİSİ

*Farmakoloji Programı*  
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. İNCİ ŞAHİN

ANKARA — 1983

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PİRİDİN VE BAZI TÜREVLERİNİN  
PROSTAGLANDİN SENTEZİ ÜZERİNE ETKİSİ

Farmakoloji Programı  
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. İNCİ ŞAHİN

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ : Doç. Dr. GÜL AYANOĞLU

ANKARA - 1983

## Ö N S Ö Z

Bana bu araştırma olanağını sağlayan ve çalışmalarım sırasında devamlı olarak desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'e, tezin hazırlanmasında büyük katkıları olan Sayın Doç. Dr. Meral Tuncer ve Sayın Doç. Dr. Gül Ayanoğlu'na; çalışmalarım süresince yakın ilgilerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Rüştü Onur'a teşekkür ederim.

# İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No.

## BÖLÜM I.

I.1. GİRİŞ	1
I.2. GENEL BİLGİLER	2
I.2.1. Prostaglandinler ve diğer prostanoidler	2
I.2.2. İncelenen piridin türevleri	5

## BÖLÜM II. ARAÇ, GEREÇ ve YÖNTEMLER

II.1. Deneylerde kullanılan besleyici çözelti ve maddeler	11
II.2. Amberlit XAD-2 içeren kolonların hazırlanışı ve kullanılan kolonların rejenere edilmesi	12
II.3. İzole sıçan kalbi perfüzyonu, perfüzatın toplanması ve PGE <sub>2</sub> -benzeri maddenin ekstraksiyonu	13
II.4. Sıçan mide fundus şeritlerinin hazırlanışı ve süperfüzyon	13
II.5.1. Kontrol grubu	14
II.5.2. Piridin ve bazı türevlerinin etkilerinin incelenmesi	15

## BÖLÜM III. BULGULAR

III.1. Kontrol grubu	16
III.2. Piridin ve bazı türevlerinin PGE <sub>2</sub> -benzeri madde salıverilmesi üzerine etkileri	16
III.3. Neostigmin bromürün etkisi	23
III.4. İlaçların PGE <sub>2</sub> -benzeri madde salıverilmesi üzerine olan etkilerinin perfüzyon süresince değişimi	24
III.5. İlaçların aynı konsantrasyondaki etkilerinin karşılaştırılması	24
III.6. İndometasin ile PGE <sub>2</sub> -benzeri madde salıverilmesinin inhibisyonu	25

## BÖLÜM IV. TARTIŞMA

ÖZET	36
KAYNAKLAR	37

## B Ö L Ü M I

### I.1. GİRİŞ

Bazı ilaçların vazodilatör etkilerini kısmen de olsa prostaglandinlerin sentez ve salıverilmelerini artırarak oluşturdukları düşünülmektedir. Örneğin hidralazinin böbrek damarlarında yaptığı vazodilatasyonun diğer dokulardan farklı olarak prostaglandin sentezinin artırılmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Renal vazodilatasyon ilacın depresör etkisinde önemli rol oynadığından prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçlarla hidralazinin hipotansif etkisi azaltılabilmektedir (Spokas ve Wang, 1980).

Nikotinic asidin oluşturduğu vazodilatasyonun da bu ilaç tarafından prostaglandin sentez ve salıverilmesinin artırılmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (Andersson ve diğ., 1977). Nikotinic asid aynı zamanda izole perfüze tavşan kalbinden prostaglandin  $E_2$  salıverilmesini artırmaktadır (Kaijser ve Wennmalm, 1978).

Nikotinic asid gibi kimyasal yapısında piridin halkası içeren nikotinin de izole tavşan kalbinden prostaglandin  $E_2$  salıverilmesini artırdığı gösterilmiştir (Wennmalm ve Junstad, 1976).

Bu nedenle, sunulan çalışmada söz konusu özelliğin piridin halkasına özgü bir özellik olup olmadığı çeşitli piridin türevleri kullanılarak araştırılmıştır. Bu amaçla piridin, nikotinic asid, nikotinic alkol, piridinol karbamat, piridoksin hidroklorür ve piridostigmin bromürün izole perfüze sıçan kalbinden prostaglandin  $E_2$  - benzeri madde salıverilmesi üzerine etkileri incelenmiştir.

## I.2. GENEL BİLGİLER

### I.2.1. Prostaglandinler ve diğer prostanoidler :

Prostanoidler yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir ve prostaglandinler (PG), prostasiklinler ( $PGI_2$ ), tromboksanlar (Tx) ve lökotrienler olmak üzere dört alt-grupta toplanırlar.

Prostanoidlerden ilk bulunanlar ve en fazla incelenenler PG'lerdir. İsveç'te U. von Euler'in 1930'larda kan basıncında düşme yapan insan sperması ve koyun vesicula seminalis'i ekstralarının etkin maddesine prostaglandin adını vermesinden sonra ancak 1960'da İsveç'li Bergström'ün öncülüğünde PG'lerin saf olarak elde edilmeleri ve yapılarının ve biyolojik etkilerinin aydınlatılması mümkün olmuştur; daha sonra sentezle elde edilmişlerdir. 1970'de İsveç'te Samuelsson ve Hamberg tarafından prekürsör araşidonik asidden oluşan siklik endoperoksidler olan  $PGG_2$  ve  $PGH_2$  izole edilmiş ve bunu Tx'ların bulunması izlemiştir. 1970'lerin sonundan itibaren Samuelsson ve çalışma grubu tarafından lökotrienlerin izolasyonu yapılmış ve yapıları aydınlatılmıştır. 1976'da Vane ve arkadaşları tarafından  $PGI_2$ 'ler bulunmuştur (Kayaalp, 1983).

Genelde prostanoidler, prostanoidik asidin vücutta en yaygın bulunan türevidir olan araşidonik asidden oluşurlar. Bu yağ asidi hücre membranını fosfolipidlerinin fosfolipaz enzimi etkisi ile hidrolizi sonucu serbest hale geçer ve siklooksijenaz enzimi ile dayanıksız ara ürünler olan  $PGG_2$  ve  $PGH_2$ 'ye dönüştürülür. Siklik endoperoksidlerden de spontan veya enzimatik olarak dienoik PG'ler ( $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGD_2$ ),  $PGI_2$  ve Tx ürünleri oluşur. Araşidonik asid üzerine lipoksijenaz enziminin etkimesi sonucu

oluşan ara ürünlerden de lökotrienler sentez edilirler (Sivakoff ve diğ., 1979) (Şekil 1).

Prostanoidler, diğer otakoidlerin aksine hücrelerde depo edilmezler. Herhangi bir etken tarafından salıverilmenin artırılması sentezlerinin arttığını gösterir.

PG'lerin sentezini yapan enzim sistemi vücutta hücre çeşitlerinin tümünde bulunur; bu nedenle PGE'ler ve PGF'ler gibi primer PG'lerin sentez edilmediği doku yok gibidir. PGI<sub>2</sub>'ler esas olarak damar çeperindeki endotel hücrelerinde, Tx'lar ise trombositlerde sentez edilirler ve hücrelerden salıverilirler (Kayaalp, 1983).

Kalpde PG sentezinde rol oynayan fosfolipaz ve siklooksijenaz enzimleri en azından iki farklı yerleşim göstermektedir. Birincisi vasküler yapıda yer alır ve burada fosfolipaz enzimi siklooksijenazla sıkıca kenetlenmiştir. Diğer fosfolipaz ise miyokarda dağılmıştır ve spesifik olmayan uyarı ile aktive edilir. Bu aktivasyon sonucu salıverilen yağ asidi etkin bir şekilde PG'lere dönüştürülemez. O halde kalpte PG biyosentezinde birincil bölge koroner damarlardır, miyokard total kalp PG oluşumuna çok az katkıda bulunur (Sivakoff ve diğ., 1979).

Genelde hücre membranının mekanik olarak bozulması, hücrelerden PG'lerin salıverilmesine neden olmaktadır (Piper ve Vane, 1971). Benzer şekilde normal kalp kontraksiyonları da PG'lerin kalpten sürekli olarak salıverilmelerinde rol oynarlar. Ventriküllerin kontraksiyonunu taklit eden masaj, izole tavşan kalbinden PG'lerin salıverilmesini artırırken, fibrilasyonda olduğu gibi ritmik kontraksiyonların kaybolması, bu salıverilmeyi azaltmakta veya tamamen ortadan kaldırmaktadır (Block ve diğ., 1974).

izole, perfüze tavşan, kobay ve sıçan kalbinden esas olarak  $PGI_2$  'in salıverildiği gösterilmiştir (De Deckere ve diğ., 1977; Schrör ve diğ., 1978). Salıverilen  $PGI_2$  'nin miktarı 1 saatten fazla süren perfüzyon süresince sabit kalmaktadır (De Deckere ve diğ., 1977). Bunun yanısıra  $PGE_2$  'nin de izole tavşan kalbinden sürekli olarak salıverildiği gösterilmiştir (Block ve diğ., 1974).

Çeşitli travmatik uyarılar (Block ve diğ., 1974), sempatik sinir stimülasyonu (Wennmalm ve Stjerne, 1971; Samuelsson ve Wennmalm, 1971), noradrenalin (Junstad ve Wennmalm, 1973), purin nükleotidleri ve 5-8 dak'lık iskemi (Minkes ve diğ., 1973) ile izole tavşan kalbinden PG-benzeri maddenin salıverilmesi artmaktadır. Eksojen arasıdonik asid, bradikinin ve anjiotensin II ile izole tavşan kalbi koroner perfüzyon basıncında gözlenen azalma da, bu maddelerle PG sentezinin artırılmasından dolayıdır ve koroner dilatasyon ile PG salıverilmesindeki artış, ortamdaki agonist konsantrasyonuna bağlıdır (Needleman ve diğ., 1975).

Kalpdeki PG'lerin fizyolojik fonksiyonu kesin olarak bilinmemektedir. Primer PG'lerin;  $PGE_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$  'nın vasküler tonus üzerine fazla bir etkisi yoktur (Needleman ve Kaley, 1978). Oysa  $PGE_1$  (Kalsner, 1975) ve  $PGI_2$  (Needleman ve Kaley, 1978) vasküler tonus ve bölgesel kan akımının düzenlenmesine katkıda bulunabilirler. Fakat kalpte PG'lerin esas olarak ciddi miyokard iskemisi gibi patolojik olaylarda etkin bir şekilde rol oynadıkları ileri sürülmektedir. Bunun yanısıra PG'ler ve prekürsörlerinin çok az da olsa miyokard kontraktilesini in vivo ve in vitro artırdıkları, bazı PG'lerin de antiaritmik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Fakat bu etkilerinin de fizyolojik önemi bilinmemektedir (Needleman ve Kaley, 1978).



I.2.2. İncelenen piridin türevleri :

Nikotinic asid, (piridin-3-karboksilik asid), bir vitamin olmasının yanısıra vazodilatör ve yüksek dozda verildiğinde antilipidemik etkileri de olan bir bileşiktir. Vazodilatör etkisini daha çok cilt damarlarında gösterir. Baş, boyun, göğüs ve üst ekstremitte cildinde, alt ekstremitteye göre daha belirgin vazodilatasyon oluşturur ve buna bağlı, özellikle yüz ve boyunda daha belirgin olan kızarma (flushing), en sık görülen yan tesiridir. Nikotinic asid çizgili kaslarda da ciltteki kadar belirgin olmamakla beraber hafif bir vazodilatasyon yapar (Kayaalp, 1982). Kızarma sadece plazmada nikotinic asid konsantrasyonu yükseldiği süre içinde görülmekte, kararlı durum konsantrasyonuna erişildiği zaman kaybolmaktadır.

Nikotinic asidin oluşturduğu bu vazodilatasyon ve kızarmanın direkt etkisine bağlı olmadığı gösterilmiştir. Tavşan aortası ve izole tavşan kulağından hazırlanan damar preparatlarında nikotinic asid gevşemeye neden olmamaktadır. Bu etki  $\beta$ -reseptör stimülasyonuna da bağlı değildir, çünkü propranolol vazodilatasyonu azaltmamıştır. Ayrıca antihistaminik ilaçlardan prometazin ve difenhidramin de etkisiz kalmıştır. Bir endojen vazoaaktif maddenin salıverilmesinin artması muhtemel etki mekanizması olarak düşünülmüştür ve çeşitli bulgular bu endojen maddenin PG'ler olabileceğini vurgulamaktadır (Svedmyr ve diğ., 1969).

İnsanlarda çeşitli PG'lerin infüzyonu nikotinic asidle gözlenene benzer şekilde kızarmaya neden olmaktadır (Wilkin, 1981). PG sentetaz inhibitörleri olan indometasin ve asetilsalisilik asidin (Vane, 1971) nikotinic asidin oluşturduğu kızarmayı kobayda (Aberg, 1973) ve insanda (Andersson ve diğ., 1974; Svedmyr ve diğ., 1977; Eklund ve diğ., 1979;

Wilkin ve diğ., 1982) azalttığı gösterilmiştir. cAMP'nin intravenöz olarak verilmesi de ciltte kızarma oluşturmaktadır (Levine ve diğ., 1968). Diğer taraftan bazı PG'lerin çeşitli dokularda cAMP oluşumunu artırdığı bilinmektedir (Robison ve diğ., 1972). Kobay kulak damarlarında in vivo ve in vitro nikotinic asidin cAMP düzeylerini artırdığı ve bu artışın PG sentez inhibitörlerince önlenbildiği de gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar, nikotinic asidin vazodilatasyon ve kızarmayı PG oluşumunu ve dolayısıyla cAMP düzeylerini artırarak yaptığına işaret etmektedir (Andersson ve diğ., 1977).

Bunun yanısıra nikotinic asid izole perfüze tavşan kalbinden de  $PGE_2$  salıverilmesini artırmaktadır (Kaijser ve Wennmalm, 1978).

Nikotinic asid gibi kimyasal yapısında piridin halkası içeren nikotin de izole tavşan kalbinde  $PGE_2$  sentezini güçlü bir şekilde artırır (Wennmalm ve Junstad, 1976). Nikotin aynı zamanda bu organda kısa süreli noradrenalin salıverilmesine neden olmaktadır (Löffholz, 1970). Fakat bu etkisi PG salıverilmesi üzerine olan etkisinden bağımsızdır (Wennmalm, 1977) ve nikotinic asid ile nikotinin ortak piridin halkasına dayanan kimyasal yapı benzerliklerinden dolayı PG sentezini benzer şekilde ve direkt etkileri ile artırdıkları düşünülmektedir (Kaijser ve Wennmalm, 1978).

Piridin organik maddelerin sentezinde ve ayrıca analitik kimyada anhidr mineral tuzlar için solvan olarak kullanılan bir maddedir. İnsan trombosit mikrozomlarında  $PGH_2$ 'den  $TxB_2$  oluşumunu konsantrasyonla oranlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Koç vesicula seminalis'i ve domuz akciğeri mikrozomlarında siklooksijenaz enzimi ve domuz aortası mikrozomlarında  $PGI_2$  sentetaz enzimi ile yapılan çalışmalarda ise bu

enzimlerin aktivitelerinin piridinden etkilenmediği saptanmıştır. Araşidonik asidin katabolik yolağındaki tüm enzimleri (Tx sentetaz da dahil) içeren domuz akciğeri mikrozomlarında 10 mM piridinle  $\text{TxB}_2$  sentezinin inhibisyonu yanısıra 6-okso-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  ve PGE<sub>2</sub> oluşumlarında sırasıyla % 210 ve % 360 oranlarında artış gösterilmiştir. 6-okso-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  ve PGE<sub>2</sub> sentezlerindeki artışın,  $\text{TxB}_2$  sentezinin inhibisyonu sonucu PG endoperoksidlerinin söz konusu PG'lerin sentez yolağına kaymasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Piridin'in bu etkilerinin yanısıra trombositten zengin plazmada araşidonik asid veya ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe ettiğinin gösterildiği de bildirilmektedir (Tai ve diğ., 1980).

Nikotinil alkol ( $\beta$ -piridil karbinol) periferik vazodilatör olarak kullanılan nikotinik asid türevlerinden biridir. Nikotinik asidle gözlenen benzer şekilde hipolipidemik etkinliğinin olduğu da bildirilmektedir (Dujovne ve diğ., 1979). Vücutta yavaş olarak nikotinik aside dönüştürülerek etkinlik kazanır. Bu nedenle etkisi nikotinik aside göre daha zayıftır fakat daha uzun sürelidir. Nikotinik asid gibi vazodilatör etkisi baş, boyun, göğüs ve üst ekstremitelerde daha belirgindir (Gilman ve diğ., 1980). Fakat nikotinil alkolle ciltte kızarma görülme sıklığının nikotinik asidden daha az olduğu saptanmıştır (Dujovne ve diğ., 1979). Periferik damar hastalıklarının tedavisinde değeri olmayan bir ilaçtır.

Yine bir piridin türevi olan piridinol karbamat [2,6-piridindimetanol bis (N-metil karbamat)] antiaterosklerotik bir ilaçtır. Tavşanlarda ateroskleroz ve miyokard infarktüsü gelişmesini önlediği gösterilmiştir. Arteriyel düz kaslarda gevşemeye neden olur ve iskemik bölgelerin

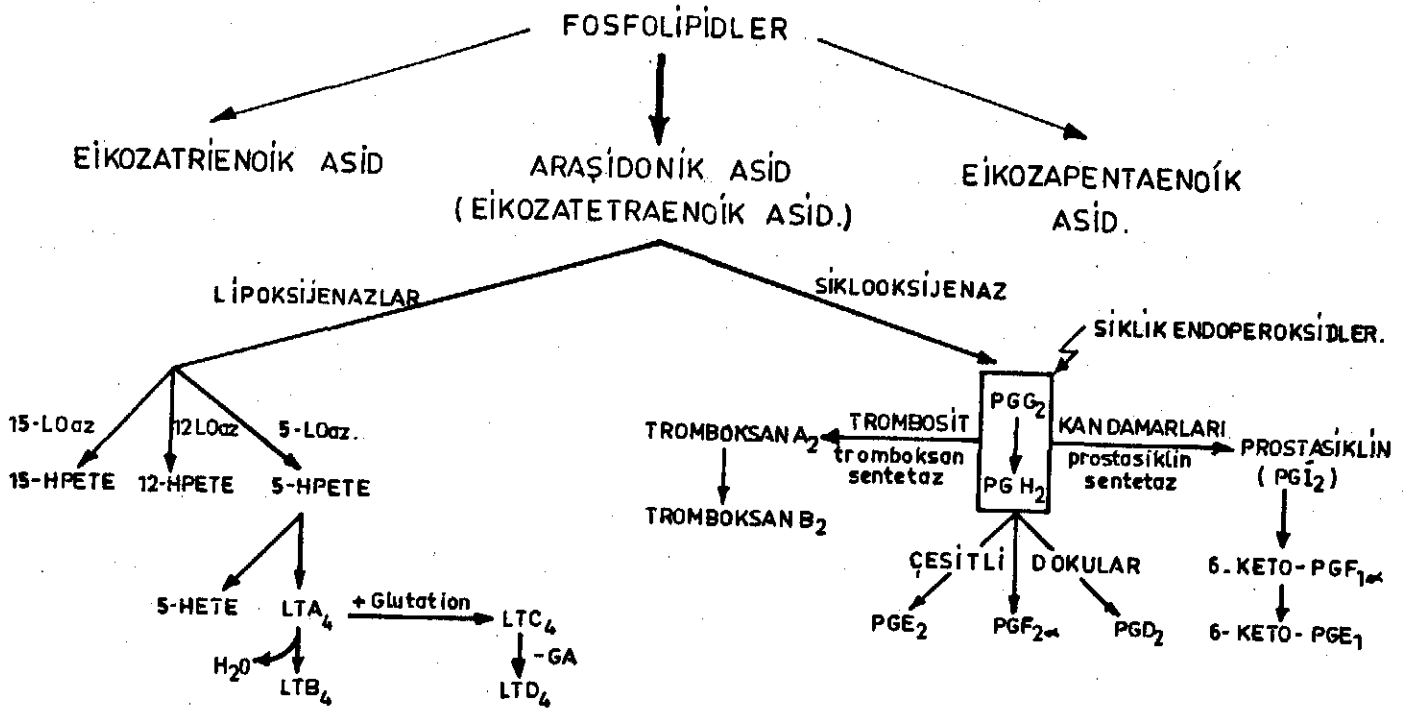
kan akımını artırır. Köpekte koroner dilatasyon yapar. Bilateral servikal vagotomi yapılan köpeklerde, kalp üzerinde noradrenalin gibi stimulan etki göstermiş ve rezistans damarlarındaki  $\alpha$ -reseptörleri bloke ederek arteriyel kan basıncında azalma oluşturmuştur. Piridinol karbamatin koroner dilatasyonu, koroner damarlarda  $\beta$ -reseptörleri stimüle ederek ve  $\alpha$ -reseptörleri bloke ederek yaptığı ileri sürülmüştür. Bunun yanısıra araştırmacılar piridinol karbamatin kalp ve damarlar üzerindeki etkisinin farklı bir mekanizma ile olabileceğine de işaret etmişlerdir (Grandison ve diğ., 1976).

Diğer bir piridin türevi olan piridoksin hidroklorür (2-metil-3-hidroksi-4,5-bis (hidroksi metil) piridin hidroklorür), suda çözünen vitaminlerden biridir. Besinler içinde ve vücutta kısmen daha aktif türevleri olan piridoksal fosfat ve piridoksamin fosfat halinde bulunur ve bu aktif türevler amino asitlerin absorpsiyon, metabolizma ve transportunda rol oynayan çeşitli enzimlerin koenzim kısmını oluştururlar. Bunun yanısıra piridoksinin trombosit agregasyonunu inhibe edici ve antitrombotik özellikleri olduğu da ileri sürülmektedir. Piridoksin delta-6-desaturaz enziminin aktivitesi için gerekli olan bir vitamindir. Bu enzim, cis-linoleik asidi  $PGE_1$ 'in prekürsörü olan gama-linolenik aside dönüştürmektedir. Dolayısıyla, piridoksinin  $PGE_1$  oluşumunu artırması nedeniyle antiagregan etki gösterebileceği ileri sürülmüştür (Das, 1981). Antiagregan etkinin açıklanabilmesinde diğer bir yaklaşım da piridoksinin daha aktif türevi olan piridoksal fosfatın, trombositlerde fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP düzeylerini artırdığı ve böylece trombosit agregasyonunu önlediği şeklindedir (Editorial, 1981).

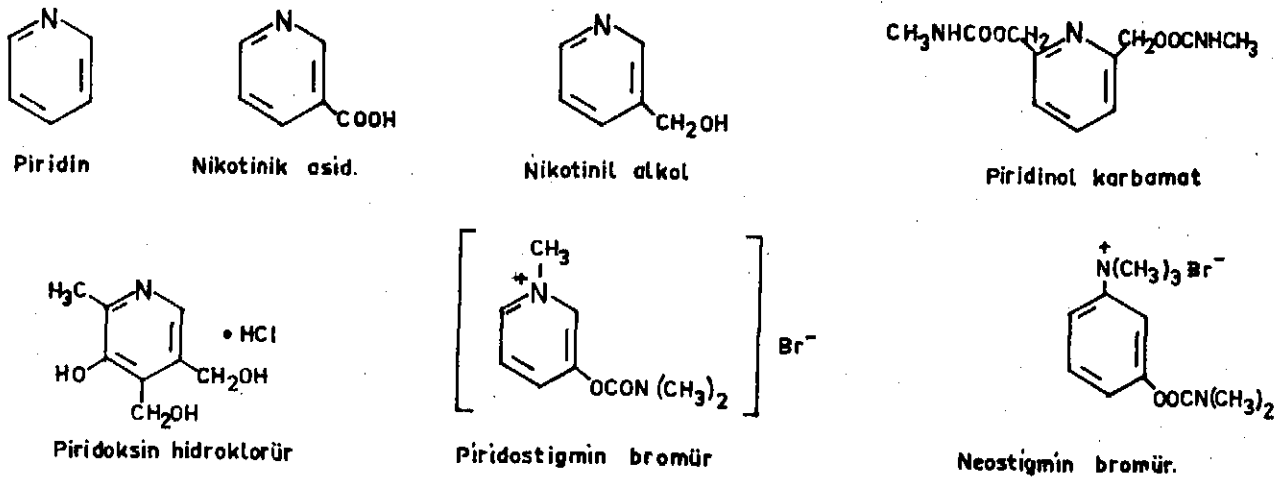
Bir piridin türevi olan piridostigmin bromür (3-hidroksi-1-metil-

piridinium bromür dimetilkarbamat) ve kimyasal yapısında piridin halkası içermeyen neostigmin bromür [(*m*-hidroksifenil) trimetilamonyum bromür dimetilkarbamat] antikolinesteraz ilaçlardandır. Kolinergic kavşak ve sinapslarda asetilkolin birikmesine neden olarak etkilerini gösterirler. Sempatik ganglionların ve sürrenal medullasının uyarılması nedeniyle kan basıncını doza bağımlı bir şekilde yükseltirler. Kalpte nöroefektör kavşaklarda indirekt muskarinik etki yapmaları ve parasempatik ganglionları uyarmaları nedeniyle ufak dozlarda bile bradikardi oluştururlar.

Yukarıda bahsedilen piridin ve türevlerinin ve neostigmin bromürün kimyasal formülleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1 : Prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lipoksijenaz ürünlerinin biyosentez basamakları. Sadece araşidonik asidden oluşan iki serisi siklooksijenaz ürünleri ve dört serisi lipoksijenaz ürünleri gösterilmiştir.



ŞEKİL 2 : İzole sıçan kalbinden PGE<sub>2</sub>-benzeri madde saliverilmesi üzerine etkileri incelenen maddelerin kimyasal formülleri.

## B Ö L Ü M I I

### ARAÇ, GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### II.1. Deneylelerde kullanılan besleyici çözelti ve maddeler :

Deneylelerde kullanılan Tyrode çözeltisi içeriği şöyledir (mM) :  
NaCl (140), KCl (2.7), CaCl<sub>2</sub> (1.8), MgCl<sub>2</sub> (1.0), NaHCO<sub>3</sub> (12.0), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.4), glüköz (5.6).

Deneylelerde aşağıdaki maddeler kullanılmıştır :

Prostaglandin E<sub>2</sub> (Hoechst), indometasin (Merck-Sharp ve Dome), nikotinik asid (Eczacıbaşı), piridin (Merck), piridinol karbamat (Biofarma), nikotinil alkol (Roche), piridoksin hidroklorür (Roche), piridostigmin bromür (Roche), fenoksibenzamin hidroklorür (Smith Kline ve French), metiserjid maleat (Sandoz), mepiramin maleat (Eczacıbaşı), atropin sülfat (Merck), propranolol hidroklorür (Doğu İlaç), heparin (Roche), neostigmin bromür (Roche), amberlit XAD-2 (Sigma), metanol (Atabay).

PGE<sub>2</sub>'nin 10 µg/ml konsantrasyonda % 96'lik etanol içerisindeki stok çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözelti -12°C'de saklandı. Standard PGE<sub>2</sub> çözeltisi ise, her deneyden önce 100 ng/ml ve 10 ng/ml konsantrasyonları verecek şekilde, stok çözeltinin Tyrode çözeltisi ile sulandırılmasıyla taze olarak hazırlandı.

İndometasinin çözülmesinde % 96'lik etanol kullanıldı.

Perfüzât örneklerinden PGE<sub>2</sub>-benzeri maddenin (PGE<sub>2</sub>-bm) ekstraksiyonu için amberlit XAD-2 reçinesinden yararlanıldı. Amberlit XAD-2 non-

iyonik bir reçinedir. Poröz ve hidrofobik özellikte olup büyük yüzey alanına sahiptir. Zayıf adsorban olarak hareket eder (Reid, 1976). Amberlit XAD-2 kolonlarındaki kaba, poröz taneciklere Van der Waals kuvvetleri ile adsorbe olan bileşikler bir organik çözücü veya karışımı ile geri kazanılabilir (Duru ve Şahin, 1981). Amberlit XAD-2'nin çeşitli vücut sıvılarından; beyin-omurilik sıvısı (Wolfe ve Mamer, 1975), amnion sıvısı (Keirse ve Tumbull, 1973a), idrar (Alme ve Hansson, 1978) ve kandan (Keirse ve Tumbull, 1973b) PG'leri kantitatif olarak adsorbe edebildiği gösterilmiştir. Adsorbe olan PG'lerin geri kazanılmasında etanol veya metanol elüe edici solvan olarak kullanılabilir (Keirse ve Tumbull, 1973b).

## II.2. Amberlit XAD-2 içeren kolonların hazırlanışı ve kullanılan kolonların rejenere edilmesi :

Bu amaçla 1.2 cm çapında ve 17 cm uzunluğunda cam kolonlar kullanıldı. Kolonların alt uçlarına cam pamuğundan tıkaç yerleştirildi. Herbiri için 5 g amberlit XAD-2 reçinesi tartılarak 5 dak süre ile azot gazı geçirildikten sonra kolonlara dolduruldu. Üst uçları da cam pamuğu ile kapatıldı. Kolonlar kullanılmadan önce distile su ile nemlendirildi.

Kullanılan kolonların rejenere edilmesi için kolonlardan önce 20 ml metanol geçirildi. Daha sonra 50 ml distile su geçirilerek iki kez yıkandı.

Amberlit XAD-2 kolonlarından belli konsantrasyonlardaki PGE<sub>2</sub> çözeltileri geçirilerek yapılan geri elde çalışmasında verim % 66.29 ± 5.48 (n = 12) olarak bulundu.



II.3. İzole sıçan kalbi perfüzyonu, perfüzetin toplanması ve

PGE<sub>2</sub>-benzeri ekstraksiyonu :

Deneyleerde 200-300 g ağırlığında dişi ve erkek sıçanlar kullanıldı. 500 Ü (s.c.) heparin verilmesinden 20 dak sonra başlarına vurularak sersemletilen sıçanlar, karotis arterleri kesilip kanatılarak öldürüldüler. Göğüs kafesleri süratle açıldı ve kalp çevre dokulardan ayrılarak çıkartıldı. Oksijenlenmiş Tyrode çözeltisi içine alındı. Burada aort, arcus aorta seviyesinden kesildi. Kalp aortadan bir kanül aracılığı ile Langendorff sistemine bağlanarak perfüzyona başlandı. Perfüzyon % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan Tyrode çözeltisi ile 37°C'de, 65-70 mm Hg perfüzyon basıncında yapıldı.

Perfüzyon 40 dak süresince devam etmiştir. 5.-10. dak, 15.-20. dak, 25.-30. dak ve 35.-40. dak'lar arasında toplanan perfüzet örneklerinde PGE<sub>2</sub>-benzeri etkinlik saptandı. Diğer perfüzetler ise analiz edilmedi.

Toplanan perfüzet örnekleri amberlit XAD-2 içeren kolonlardan geçirildi. Bu işlem tamamlandıktan sonra kolonlar 5'er ml metanol ile elüe edildi. Elüat vakum altında, 37-40°C'de kuruluğa kadar uçuruldu. Metanolü elüatlar ve kuruluğa uğurma işleminden sonra bakiyeler analiz edilinceye kadar -12°C'de saklandı.

Bakiye 1 ml Tyrode çözeltisinde çözülerek PGE<sub>2</sub>-benzeri etkinlik sıçan mide fundus şeritini kasıcı etkisi üzerinden standard PGE<sub>2</sub>'ye karşı değerlendirildi.

II.4. Sıçan mide fundus şeritlerinin hazırlanışı ve süperfüzyon :

Sıçanlar II.3.'de anlatıldığı şekilde öldürüldüler. Midenin fundus kısmı çıkartıldı ve Tyrode çözeltisi içine konarak fundus şeritleri

hazırlandı (Vane, 1957) ve organ banyosuna alındı. Bir ucu banyo içerisindeki organ askısına, diğer ucu ise Grass Model FT03C "force displacement" transdüsörüne bağlandı ve preparata 2 g istirahat gerilimi uygulanarak süperfüzyona başlandı. Süperfüzyon 37°C'de, % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> karışımı ile sürekli olarak gazlandırılan Tyrode çözeltisi ile yapıldı. Süperfüzyon hızı bir polystaltik pompa (Buchler) kullanılarak 5 ml/dak'da sabit tutuldu.

Tyrode çözeltisine, fundus şeritini asetilkolin, 5-hidroksitriptamin, histamin ve kateşolaminlere karşı duyarsızlaştırmak için şu antagonistler katıldı (konsantrasyonları baz değerleri üzerinden verilmiştir) : atropin sülfat ( $7 \times 10^{-6}$  g/ml), metiserjid maleat ( $2 \times 10^{-7}$  g/ml), mepiramin maleat ( $10^{-7}$  g/ml), fenoksibenzamin hidroklorür ( $10^{-7}$  g/ml), propranolol hidroklorür ( $2 \times 10^{-6}$  g/ml) (Gilmore ve diğ., 1968).

Bu antagonistlerin yanısıra çözeltiliye 1 µg/ml indometasin de ilave edildi. Böylece dokudaki (intramural) PG oluşumu önlenerek eksojen PG'lere duyarlılık artırıldı (Eckenfels ve Vane, 1972).

Deneylere başlamadan önce fundus şeritleri 1.5 saat süre ile dengelemeye bırakıldılar. Kasılmalar Grass Model 79C poligrafi aracılığı ile yazdırıldı.

#### II.5.1. Kontrol grubu (Bazal PGE<sub>2</sub>-bm salıverilmesinin incelenmesi):

İzole sıçan kalpleri Tyrode çözeltisi ile perfüze edilerek salıverilen bazal PGE<sub>2</sub>-bm miktarı saptandı.

Bir başka grupta indometasinin  $5 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda Tyrode çözeltisi içinde infüzyonu ile bazal PGE<sub>2</sub>-bm salıverilmesinin inhibisyonu incelendi.

İndometasinin çözülmesinde % 96'lık etanol kullanıldığından bir grup deneyde de Tyrode çözeltisi içine 3 ml/L olacak şekilde % 96'lık etanol ilave edilerek perfüzyon yapıldı ve bazal  $PGE_2$ -bm salıverilmesinin değişip değişmediği incelendi.

#### II.5.2. Piridin ve bazı türevlerinin etkilerinin incelenmesi :

Piridin, nikotinic asid, nikotinil alkol, piridinol karbamat, piridoksin hidroklorür ve piridostigmin bromürün  $2 \times 10^{-5} M$ ,  $2 \times 10^{-4} M$  ve  $10^{-3} M$  konsantrasyonlarda Tyrode içinde hazırlanan çözeltileri ile perfüzyon yapılarak  $PGE_2$ -bm salıverilmesi üzerine etkileri incelendi.

Ayrıca bu bileşikler  $10^{-3} M$  konsantrasyonda,  $5 \times 10^{-5} M$  indometasinle birlikte infüze edilerek  $PGE_2$ -bm salıverilmesi üzerine etkilerinin inhibisyonu incelendi.

Yapısında piridin halkası içermeyen neostigmin bromürün  $10^{-3} M$  konsantrasyonu ile de perfüzyon yapılarak  $PGE_2$ -bm salıverilmesi üzerinde incelenen diğer maddelerle ortak bir etkisinin olup olmadığı saptandı.

Deney sonuçları metin içinde ortalama  $\pm$  standard hata olarak sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık dereceleri Student'in "t" testi (eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş) ile değerlendirilmiştir.

## B Ö L Ü M I I I

### B U L G U L A R

Perfüzyon süresince kalp atım hızı ve kasılma gücünde azalma gözlenmiştir. Koroner akım da perfüzyon süresince azalmıştır. Ancak bu parametrelerdeki değişmeler ayrıca değerlendirilmemiştir.

#### III.1. Kontrol grubu :

Bazal  $PGE_2$ -bm salıverilmesi perfüzyon süresince sabit düzeyde kalmıştır ve salıverilen  $PGE_2$ -bm miktarı  $0.54 \pm 0.06$  ng/dak olarak saptanmıştır.

#### III.2. Piridin ve bazı türevlerinin $PGE_2$ -bm salıverilmesi üzerine etkileri :

##### Piridin'in etkisi :

Piridin  $2 \times 10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarda  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde kontrol değere göre anlamlı artış sağlamıştır ( $p < 0.01$  ve  $p < 0.0005$ ). Ayrıca bu iki konsantrasyondaki etkileri birbirinden de anlamlı olarak farklıdır ( $p < 0.01$ ).  $2 \times 10^{-5}$  M piridin'in etkisi ise anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3,4; Tablo 1).

##### Nikotinic asidin etkisi :

Nikotinic asid  $2 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde kontrol değere göre anlamlı bir artış oluşturmamıştır. Ancak  $2 \times 10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarda gözlenen etkiler anlamlı olarak daha fazladır

( $p < 0.01$  ve  $p < 0.0005$ ) (Şekil 3,4; Tablo 1). Fakat bu iki konsantrasyondaki etkilerinin birbirinden anlamlı olarak farklı olmadığı saptanmıştır.

Nikotinil alkolün etkisi :

Nikotinil alkol, sadece  $10^{-3}$  M konsantrasyonda anlamlı etki gösterebilmiştir ( $p < 0.01$ ).  $2 \times 10^{-5}$  M ve  $2 \times 10^{-4}$  M nikotinil alkol etkisiz bulunmuştur (Şekil 3,5; Tablo 1).

Piridinol karbamatın etkisi :

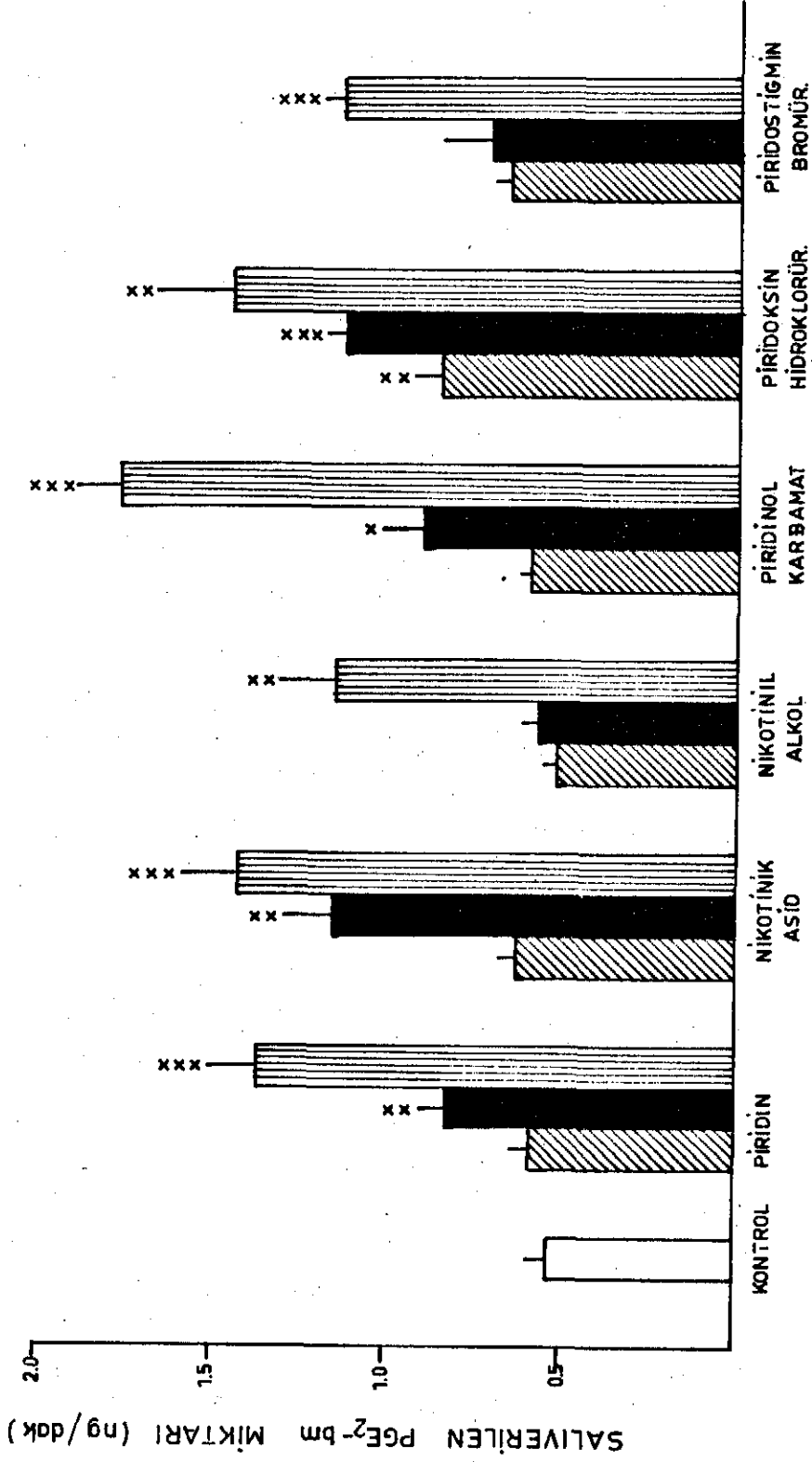
Piridinol karbamatla  $2 \times 10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M konsantrasyonlarda  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde kontrol gruba göre anlamlı ( $p < 0.05$  ve  $p < 0.0005$ ) ve konsantrasyonla oranlı ( $p < 0.01$ ) artış gözlenmiştir.  $2 \times 10^{-5}$  M piridinol karbamatla bu etki gösterilememiştir (Şekil 3,5; Tablo 1).

Piridoksin hidroklorürün etkisi :

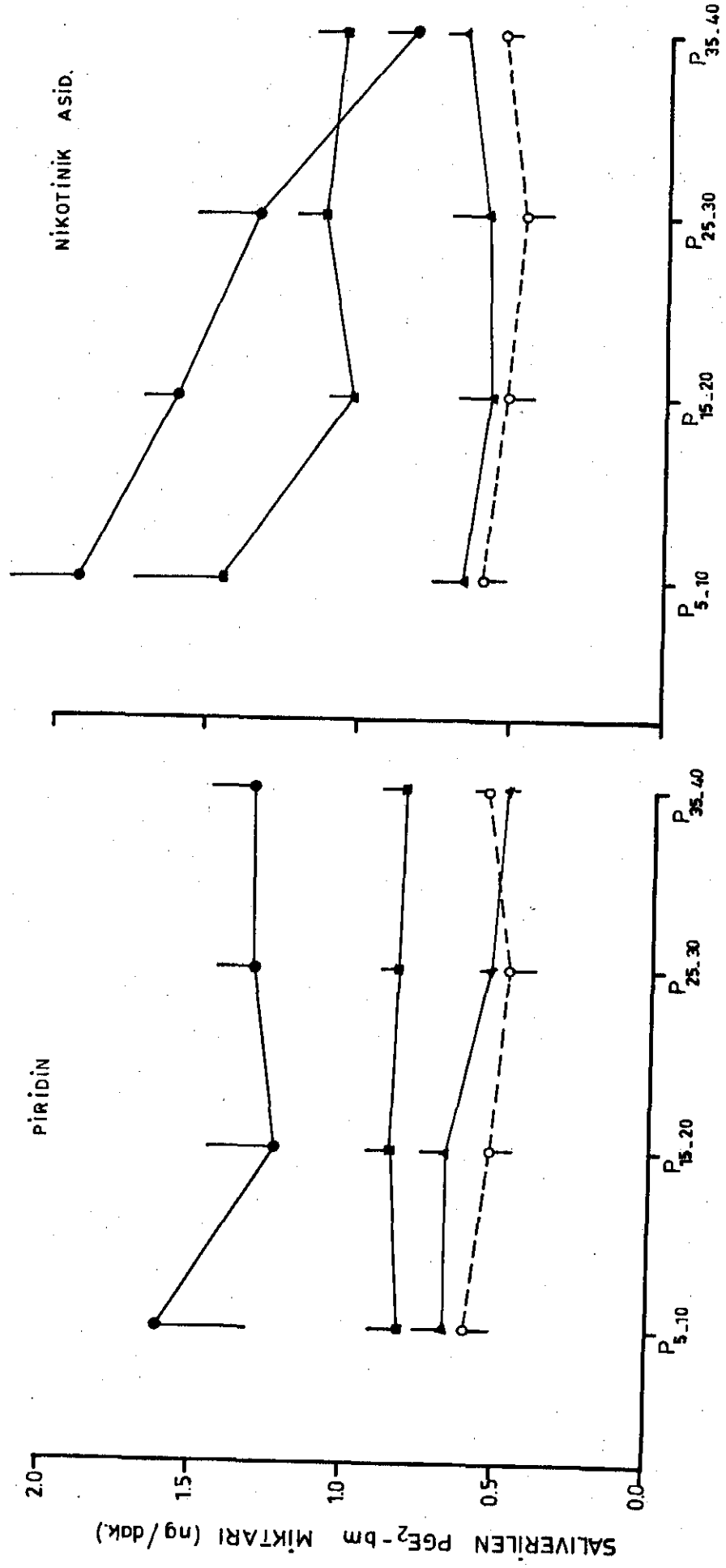
Piridoksin hidroklorür üç konsantrasyonda ( $2 \times 10^{-5}$  M,  $2 \times 10^{-4}$  M ve  $10^{-3}$  M) da  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde anlamlı artış sağlamıştır ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.0005$  ve  $p < 0.01$ ). Bu etki özellikle  $2 \times 10^{-5}$  M ve  $2 \times 10^{-4}$  M konsantrasyonları arasında olmak üzere ( $p < 0.01$ ), konsantrasyonla oranlı bir şekilde artmaktadır (Şekil 3,6; Tablo 1).

Piridostigmin bromürün etkisi :

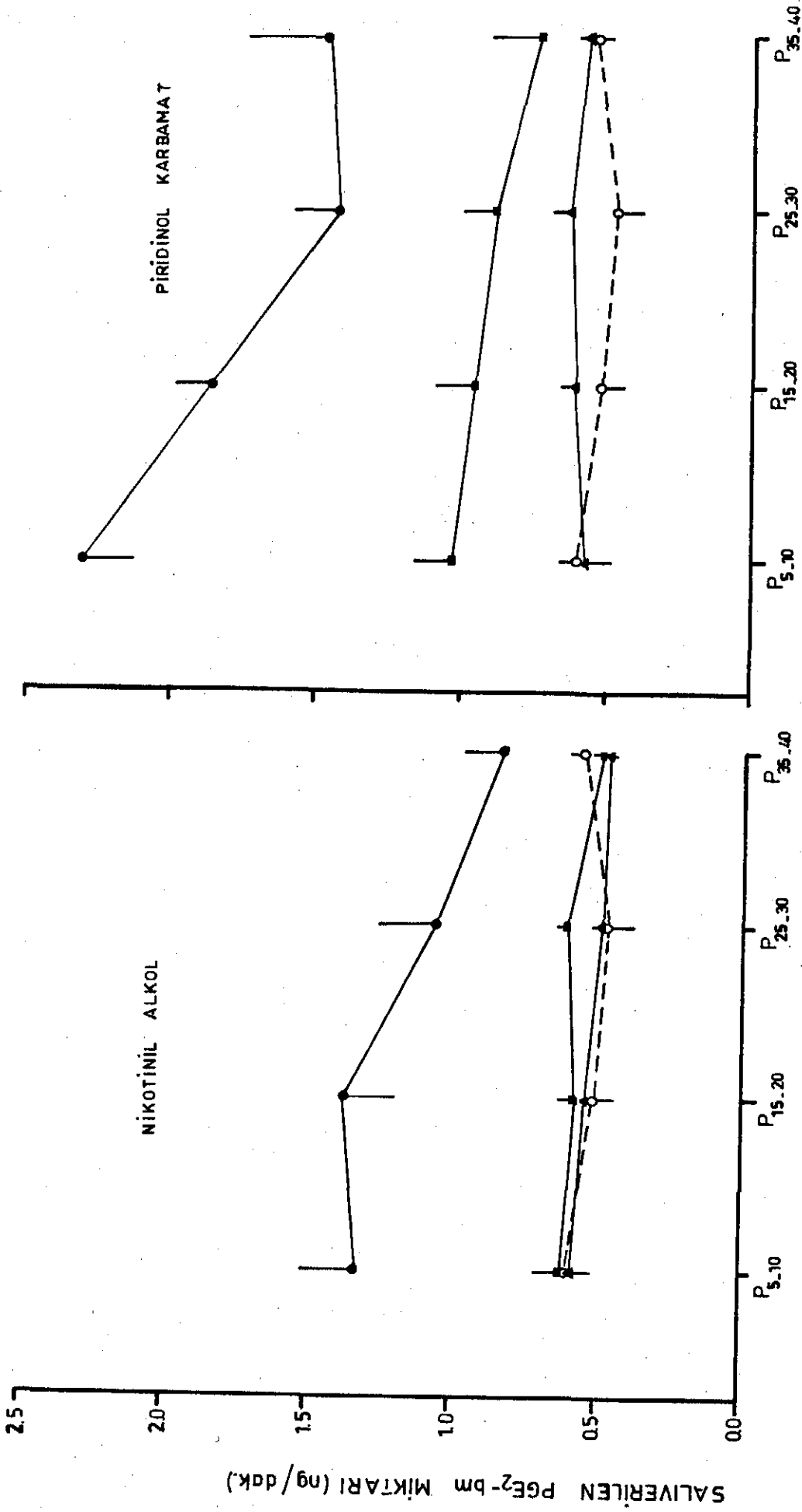
Piridostigmin bromür  $2 \times 10^{-5}$  M ve  $2 \times 10^{-4}$  M konsantrasyonlarda  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde anlamlı bir artış sağlayamamaktadır.  $10^{-3}$  M piridostigmin bromürle gözlenen etki ise kontrol gruba göre anlamlı olarak daha fazladır ( $p < 0.0005$ ) (Şekil 3,6; Tablo 1).



ŞEKİL 3 : İncelenen bileşiklerin  $2 \times 10^{-5} M$  (▨),  $2 \times 10^{-4} M$  (■) ve  $10^{-3} M$  (▤) konsantrasyonları ile izole sıçan kalbinden salıverilen ortalama  $PGE_2$ -benzeri madde miktarları. (n = 5).  
 $^x p < 0.05$ ,  $^{xx} p < 0.01$  ve  $^{xxx} p < 0.0005$  (Kontrol (□) gruba göre).

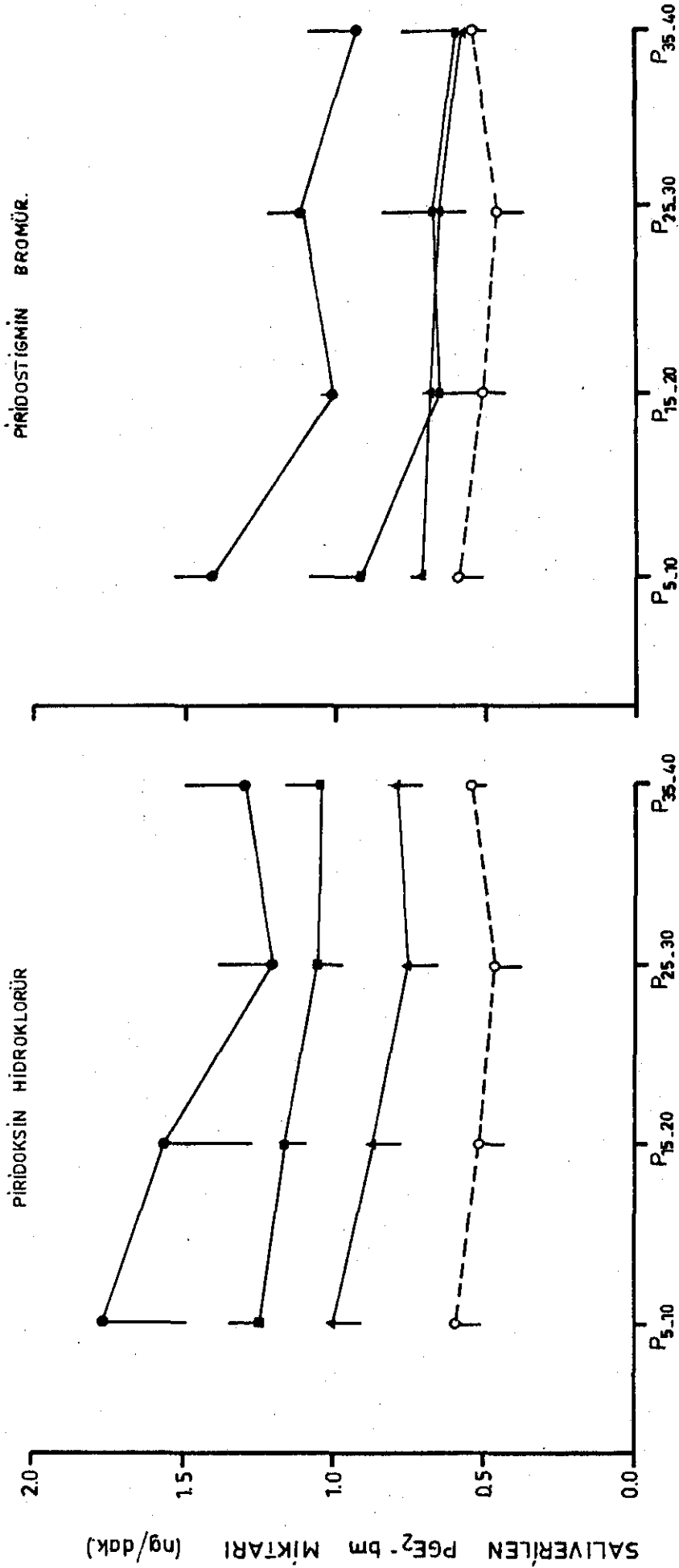


ŞEKİL 4 : Piridin ve nikotinik asidin  $2 \times 10^{-5}M$  (▲),  $2 \times 10^{-4}M$  (■) ve  $10^{-3}M$  (●) konsantrasyonlarında, 5.-10. dak (P<sub>5-10</sub>), 15.-20. dak (P<sub>15-20</sub>), 25.-30. dak (P<sub>25-30</sub>) ve 35.-40. dak (P<sub>35-40</sub>) 'lar arasında izole sıçan kalbinden PGE<sub>2</sub>-benzeri madde saliverilmesi üzerine etkileri. (o---o) bazal saliverilme. (n = 5).



ŞEKİL 5 : Nikotinil alkol ve piridinol karbamatın  $2 \times 10^{-5} M$  (▲),  $2 \times 10^{-4} M$  (■) ve  $10^{-3} M$  (●) konsantrasyonlarında, 5.-10. dak (P<sub>5-10</sub>), 15.-20. dak (P<sub>15-20</sub>), 25.-30. dak (P<sub>25-30</sub>) ve 35.-40. dak (P<sub>35-40</sub>)'lar arasında izole sıçan kalbinden PGE<sub>2</sub>-benzeri madde salıverilmesi üzerine etkileri. (o---o) bazal salıverilme. (n = 5).





ŞEKİL 6 : Piridoksin hidroklorür ve piridostigmin bromürün  $2 \times 10^{-5} M$  (●—▲),  $2 \times 10^{-4} M$  (■—■) ve  $10^{-3} M$  (●—●) konsantrasyonlarında, 5.-10. dak (P<sub>5-10</sub>), 15.-20. dak (P<sub>15-20</sub>), 25.-30. dak (P<sub>25-30</sub>) ve 35.-40. dak (P<sub>35-40</sub>)'lar arasında izole sıçan kalbinden PGE<sub>2</sub>-benzeri madde saliverilmesi üzerine etkileri. (o---o) bazal saliverilme. (n = 5).

TABLO 1 : Piridin ve diğer bileşiklerin  $2 \times 10^{-5} M$ ,  $2 \times 10^{-4} M$  ve  $10^{-3} M$  konsantrasyonları ile izole sıçan kalbinden salıverilen  $PGE_2$ -benzeri madde miktarları (n = 5).

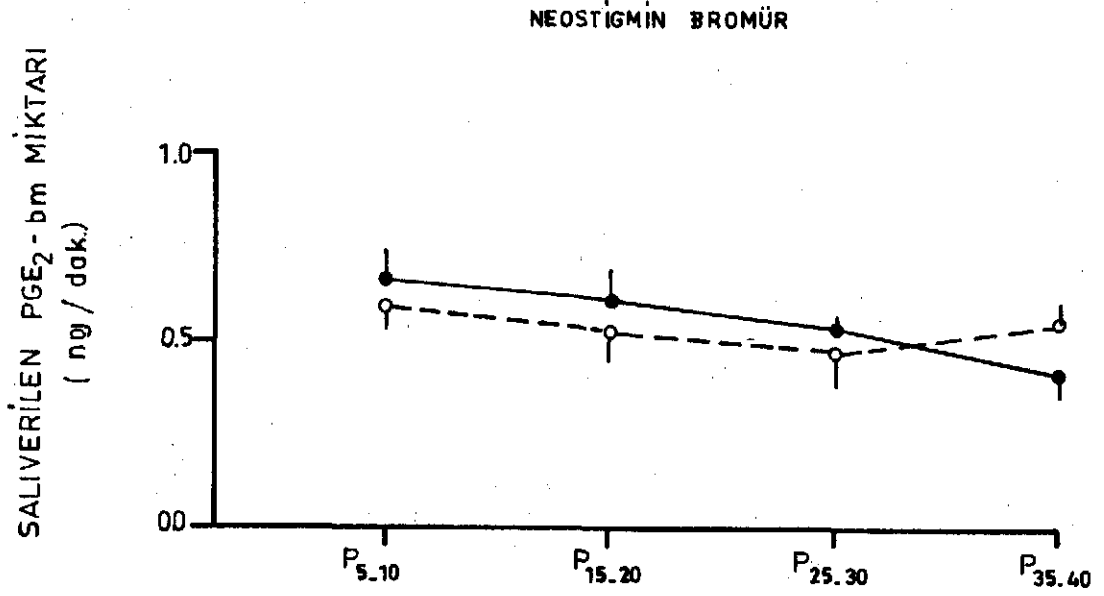
	$PGE_2$ -bm (hg/dak) (ortalama $\pm$ S.H.)	<sup>1</sup> P
Kontrol :	0.54 $\pm$ 0.06	
Piridin :		
$2 \times 10^{-5} M$	0.59 $\pm$ 0.05	a.d. <sup>2</sup>
$2 \times 10^{-4} M$	0.83 $\pm$ 0.08	< 0.01
$10^{-3} M$	1.38 $\pm$ 0.13	< 0.0005
Nikotinic asid :		
$2 \times 10^{-5} M$	0.63 $\pm$ 0.06	a.d.
$2 \times 10^{-4} M$	1.16 $\pm$ 0.14	< 0.01
$10^{-3} M$	1.43 $\pm$ 0.16	< 0.0005
Nikotinil alkol :		
$2 \times 10^{-5} M$	0.52 $\pm$ 0.03	a.d.
$2 \times 10^{-4} M$	0.57 $\pm$ 0.05	a.d.
$10^{-3} M$	1.15 $\pm$ 0.16	< 0.01
Piridinol karbamat :		
$2 \times 10^{-5} M$	0.59 $\pm$ 0.03	a.d.
$2 \times 10^{-4} M$	0.90 $\pm$ 0.12	< 0.05
$10^{-3} M$	1.77 $\pm$ 0.13	< 0.0005
Piridoksin hidroklorür :		
$2 \times 10^{-5} M$	0.86 $\pm$ 0.07	< 0.01
$2 \times 10^{-4} M$	1.13 $\pm$ 0.06	< 0.0005
$10^{-3} M$	1.46 $\pm$ 0.22	< 0.01
Piridostigmin bromür :		
$2 \times 10^{-5} M$	0.66 $\pm$ 0.04	a.d.
$2 \times 10^{-4} M$	0.71 $\pm$ 0.14	a.d.
$10^{-3} M$	1.14 $\pm$ 0.06	< 0.0005

<sup>1</sup> Anlamlılık derecesi : Kontrol değere göre

<sup>2</sup> a.d. : Anlamli değil

III.3. Piridin türevi olmayan neostigmin bromürün etkisi :

Neostigmin bromürün  $10^{-3}$  M konsantrasyonda infüzyonu ile salıverilen  $PGE_2$ -bm miktarı  $0.55 \pm 0.05$  ng/dak olarak bulunmuştur. Bu konsantrasyonda neostigmin bromür bazal  $PGE_2$ -bm salıverilmesini anlamlı olarak artıramamaktadır (Şekil 7).



ŞEKİL 7 : Neostigmin bromürün  $10^{-3}$  M konsantrasyonda (●—●), 5.-10. dak (P<sub>5-10</sub>), 15.-20. dak (P<sub>15-20</sub>), 25.-30. dak (P<sub>25-30</sub>) ve 35.-40. dak (P<sub>35-40</sub>)'lar arasında izole sıçan kalbinden  $PGE_2$ -benzeri madde salıverilmesi üzerine etkisi. (o---o) bazal salıverilme. (n = 5).

III.4. İlaçların PGE<sub>2</sub>-bm salıverilmesi üzerine olan etkilerinin perfüzyon süresince değişimi :

$2 \times 10^{-5}$  M piridin ile  $2 \times 10^{-5}$  M ve  $2 \times 10^{-4}$  M konsantrasyonlardaki piridoksin hidroklorür ve nikotinil alkol ile salıverilen PGE<sub>2</sub>-bm miktarının özellikle perfüzyon sonuna doğru azalma eğilimi gösterdiği saptanmıştır (Şekil 4-6).

Piridin dışındaki diğer ilaçların  $10^{-3}$  M konsantrasyondaki etkileri de perfüzyon süresince azalmıştır. Perfüzyonun 5-10. dakikaları arasında salıverilen PGE<sub>2</sub>-bm miktarı genellikle 35.-40. dak'lar arasında toplanan son perfüzyon örneğinde saptanan miktardan anlamlı olarak daha fazladır ( $p < 0.05$ ) (Şekil 4-7).

III.5. İlaçların aynı konsantrasyonlarındaki etkilerinin karşılaştırılması :

$2 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda sadece piridoksin hidroklorür ile PGE<sub>2</sub>-bm salıverilmesinde anlamlı artış saptanmıştır.

$2 \times 10^{-4}$  M konsantrasyonda etkili bulunan bileşiklerden piridinin etkisi nikotinik asidden ( $p < 0.05$ ) ve piridoksin hidroklorürden ( $p < 0.01$ ) anlamlı olarak daha azdır. Piridinol karbamatla bu konsantrasyonda gözlenen etki, bu ilaçların etkisinden anlamlı farklılık göstermemektedir.

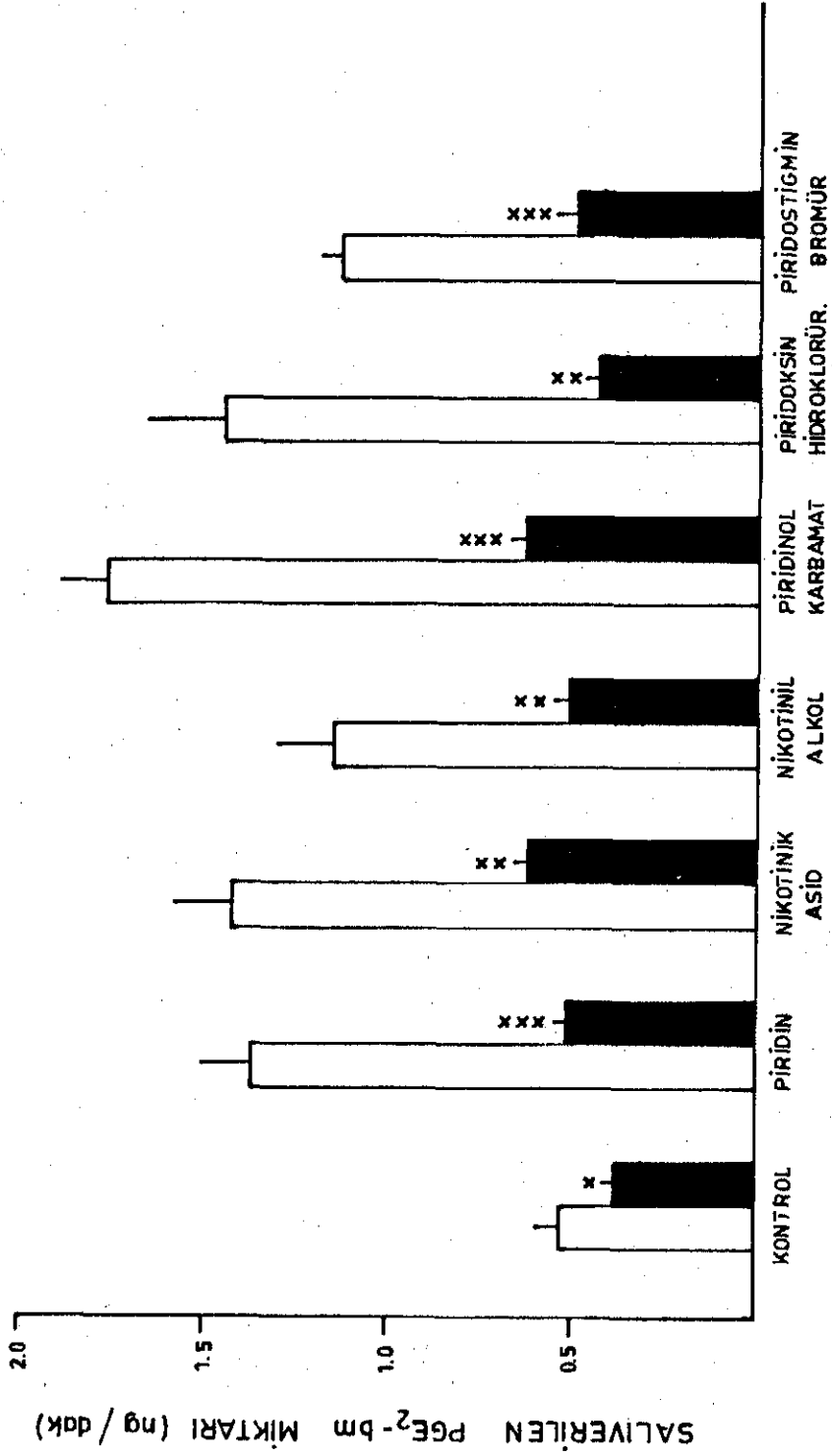
$10^{-3}$  M konsantrasyonda piridin ve incelenen türevlerinin tümünün PGE<sub>2</sub>-bm salıverilmesinde artışa neden oldukları gösterilmiştir. Piridinol karbamatla  $10^{-3}$  M'da gözlenen etkinin, piridinin ( $p < 0.05$ ), nikotinil alkolün ( $p < 0.01$ ) ve piridostigmin bromürün ( $p < 0.01$ ) bu konsantrasyondaki etkilerinden anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

III.6. İndometasin ile PGE<sub>2</sub>-bm saliverilmesinin inhibisyonu :

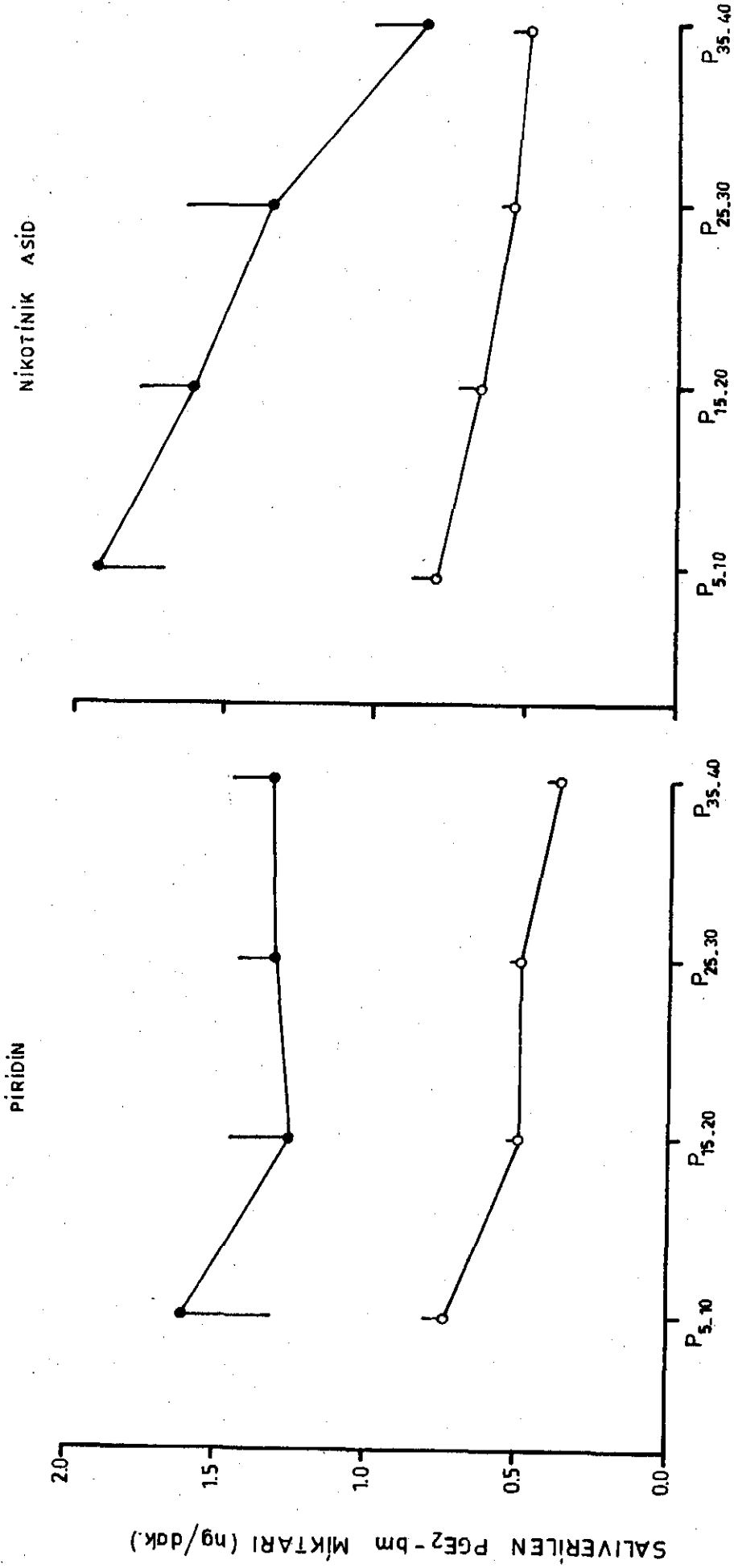
İndometasinin Tyrode çözeltisi içinde  $5 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda infüzyonu ile saliverilen PGE<sub>2</sub>-bm miktarı  $0.38 \pm 0.03$  ng/dak olarak saptanmıştır. Bu konsantrasyondaki indometasin bazal PGE<sub>2</sub>-bm saliverilmesini % 28 oranında azaltmıştır ( $p < 0.05$ ) (Şekil 8).

İlaçlar,  $10^{-3}$  M konsantrasyonda,  $5 \times 10^{-5}$  M indometasin ile birlikte infüze edildiklerinde PGE<sub>2</sub>-bm saliverilmesi üzerine etkilerinin inhibisyonu Şekil 8-11 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

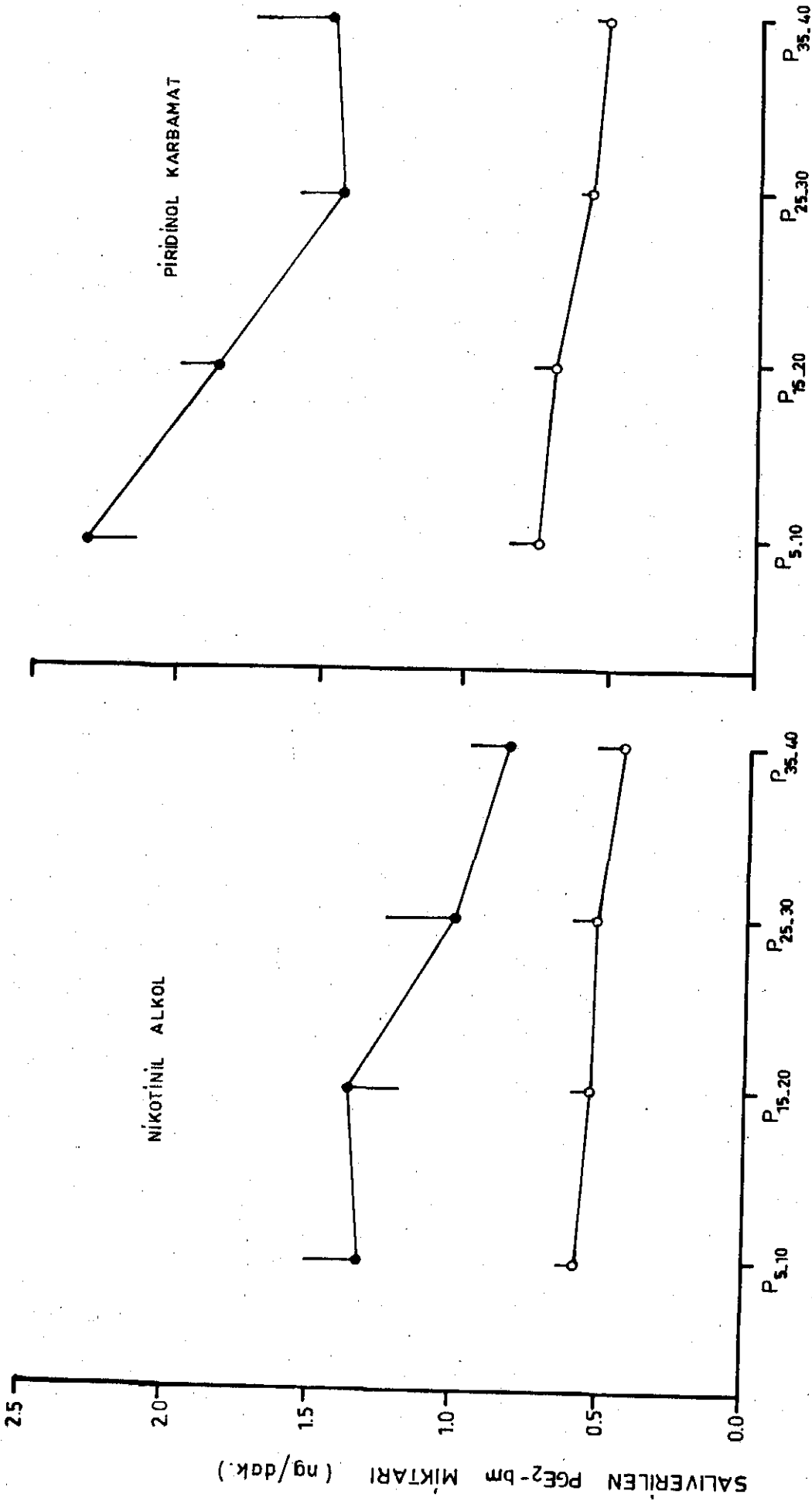
İndometasinin çözülmesinde kullanılan % 96'lik etanolün Tyrode çözeltisi içinde 3 ml/L konsantrasyonda perfüzyonu ile saliverilen PGE<sub>2</sub>-bm miktarı  $0.60 \pm 0.04$  ng/dak olarak bulunmuştur ( $n = 3$ ). Bu değer bazal PGE<sub>2</sub>-bm miktarından anlamlı olarak farklı değildir.



ŞEKİL 8 : izole sıçan kalbinden piridin ve diğer ilaçların  $10^{-3}$ M konsantrasyonlarının neden olduğu  $PGE_2$ -benzeri madde salıverilmesi ve kontrol salıverilmenin (□),  $5 \times 10^{-5}$ M indometasin (■) ile inhibisyonu. (n = 5). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.005$ , xxx $p < 0.0005$  (Ortamda indometasin olmadığı zamanki değerlere göre).



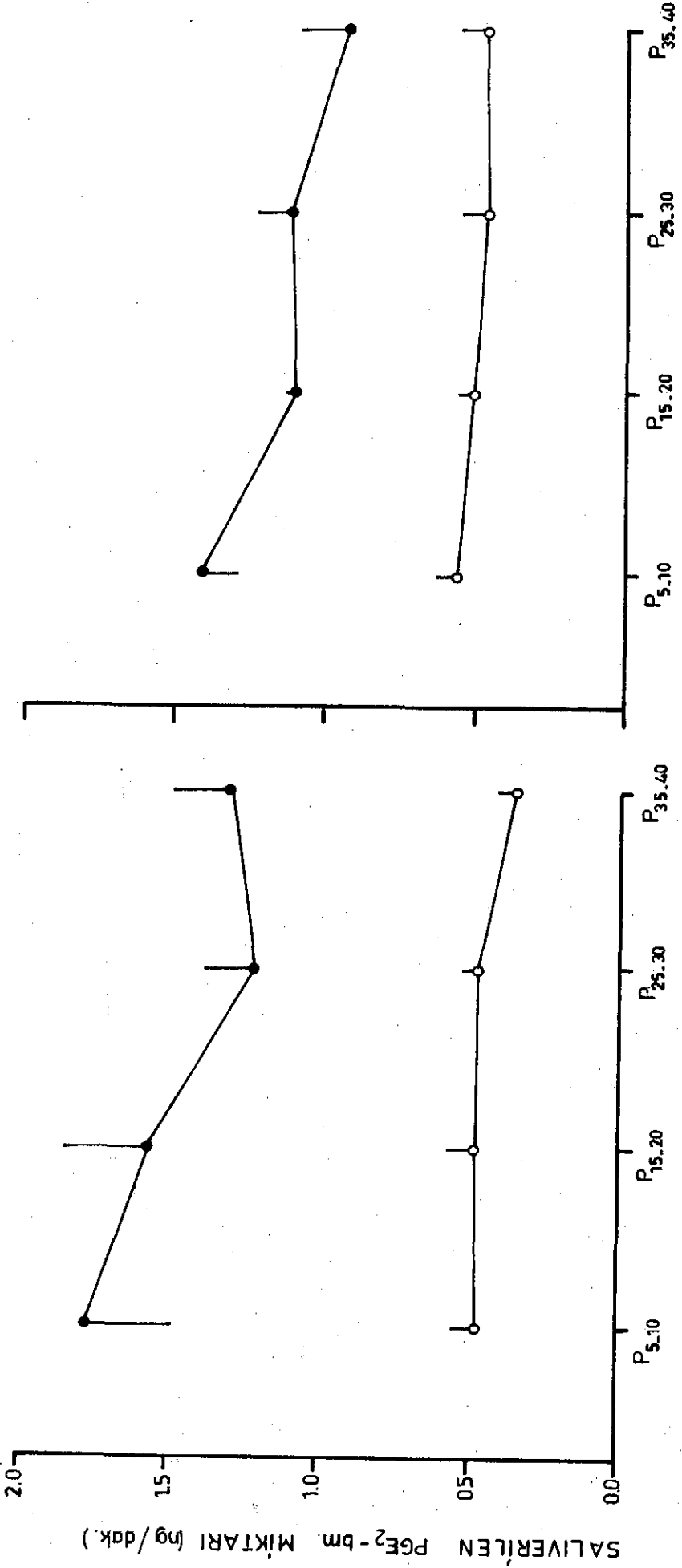
ŞEKİL 9 : Piridin ve nikotinik asidin  $10^{-3}$  M konsantrasyonda (●—●) ve  $5 \times 10^{-5}$  M indometasin varlığında (○—○), 5.-10. dak (P<sub>5-10</sub>), 15.-20. dak (P<sub>15-20</sub>), 25.-30. dak (P<sub>25-30</sub>) ve 35.-40. dak (P<sub>35-40</sub>)'lar arasında izole sıçan kalbinden PGE<sub>2</sub>-benzeri madde salıverilmesi üzerine etkileri. (n = 5).



ŞEKİL 10 : Nikotinil alkol ve piridinol karbamatın 10<sup>-3</sup>M konsantrasyonda (●) ve 5x10<sup>-5</sup>M indometasin varlığında (○), 5.-10. dak (P<sub>5-10</sub>), 15.-20. dak (P<sub>15-20</sub>), 25.-30. dak (P<sub>25-30</sub>) ve 35.-40. dak (P<sub>35-40</sub>)'lar arasında izole sıçan kalbinden PGE<sub>2</sub>-benzeri madde salıverilmesi üzerine etkileri. (n = 5).



PIRIDOSTİGMIN BROMÜR.



ŞEKİL 11 : Piridoksin hidroklorür ve piridostigmin bromürün  $10^{-3}$ M konsantrasyonda (●) ve  $5 \times 10^{-5}$ M indometasin varlığında (○) 5.-10. dak (P<sub>5-10</sub>), 15.-20. dak (P<sub>15-20</sub>), 25.-30. dak (P<sub>25-30</sub>) ve 35.-40. dak (P<sub>35-40</sub>)'lar arasında izole sıçan kalbinden PGE<sub>2</sub>-benzeri madde salıverilmesi üzerine etkileri. (n = 5).

TABLO 2 : Piridin ve diğer bileşiklerin  $10^{-3}$  M konsantrasyonda izole sıçan kalbinden salıverilen  $PGE_2$ -benzeri madde miktarı üzerine etkisi ve bunun  $5 \times 10^{-5}$  M indometasin tarafından inhibisyonu. (n = 5) .

İlaç ( $10^{-3}$ M)	$PGE_2$ -bm (ng/dak)	İndometasin ( $5 \times 10^{-5}$ M)	
		$PGE_2$ -bm (ng/dak)	% İnhibisyon
Piridin	$1.38 \pm 0.13$	$0.52 \pm 0.04^{xx}$	62
Nikotinic asid	$1.43 \pm 0.16$	$0.63 \pm 0.03^x$	56
Nikotinil alkol	$1.15 \pm 0.16$	$0.52 \pm 0.06^x$	55
Piridinol karbamat	$1.77 \pm 0.13$	$0.63 \pm 0.02^{xx}$	64
Piridoksin hidroklorür	$1.46 \pm 0.22$	$0.44 \pm 0.02^x$	70
Piridostigmin bromür	$1.14 \pm 0.06$	$0.50 \pm 0.06^{xx}$	56

<sup>x</sup>p < 0.005 ve <sup>xx</sup>p < 0.0005 (ortamda indometasin olmadığı zamanki değerlere göre)

## B Ö L Ü M I V

### T A R T I Ş M A

Genel olarak birçok piridin türevlerinin; özellikle piridin halkasının 3. pozisyonuna bağlı grup içeren türevlerin vazodilatör etkileri olduğu bilinmektedir. Piridin ve türevleri aynı zamanda seçici olarak tromboksan sentetaz enzimini inhibe etmektedirler. Bu maddelerin vazodilatör etkilerinin damar duvarında direkt olarak PG'lerin sentezinin artırılması ile değil de trombositlerde  $TxA_2$  oluşumunun önlenmesi sonucu siklik endoperoksidlerin güçlü vazodilatör etkinliği olan  $PGI_2$  ve diğer vazoaktif PG'lerin ( $PGE_2$ ) sentez yolağına kayması ve bu şekilde sentezlerinin artırılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Tai ve diğ., 1980).

Bir piridin türevi olan nikotinic asid de trombositlerde  $TxA_2$  oluşumunu inhibe etmektedir (Vincent ve Zijlstra, 1978; Tai ve diğ., 1980). Öte yandan bu ilacın oluşturduğu vazodilatasyonun PG sentezini artırmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Andersson ve diğ., 1977), nitelik izole perfüze tavşan kalbinden de  $PGE_2$ -bm salıverilmesinin arttığı saptanmıştır (Kaijser ve Wennmalm, 1978). Koroner damarlarda Tx sentezi gösterilemediğine göre (Raz ve diğ., 1977), Tai ve arkadaşlarının ileri sürdükleri görüşün aksine bir piridin türevi olan nikotinic asidin  $TxA_2$  sentezini inhibe edici ve  $PGE_2$ -bm salıverilmesini artırıcı etkilerinin birbirinden bağımsız etkiler olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmada nikotinic asidden başka piridin ve diğer bazı türev-

lerinin de izole sıçan kalbinden  $PGE_2$ -bm salıverilmesini artırdıkları gösterilmiştir.

Yine bu çalışma ile incelenen bileşiklerin sadece  $PGE_2$ -bm salıverilmesi üzerine etkileri araştırılmış, perfüzat örneklerinde tayini olanağımız bulunmadığından  $PGI_2$  düzeyine bakılmamıştır. Fakat genel olarak diğer araşidonik asid metabolitlerinin ve özellikle  $PGI_2$ 'nin sentezinin artmış olduğu da düşünülebilir; zira izole sıçan kalbinden salıverilen başlıca PG'nin  $PGI_2$  olduğu bildirilmiştir (De Deckere ve diğ., 1977).

Burada etkileri incelenen piridin ve türevlerinin tümü  $10^{-3}M$  konsantrasyonda  $PGE_2$ -bm salıverilmesini artırmaktadırlar. Oysa yapısında piridin halkası içermeyen neostigmin bromür aynı konsantrasyonda etkisiz bulunmuştur. Buna dayanarak piridin ve türevlerinin izole sıçan kalbinden  $PGE_2$ -bm salıverilmesini artırıcı etkilerinin, trombositlerde tromboksan sentetazı inhibe edici etkilerine benzer şekilde (Tai ve diğ., 1980), piridin halkasına özgü bir özellik olduğu ileri sürülebilir.

$10^{-3}M$  konsantrasyonda etkinliği en fazla olan piridin türevi piridinol karbamattır. İncelenen en düşük konsantrasyon olan  $2 \times 10^{-5}M$ 'da ise sadece piridoksin hidroklorür ile anlamlı artış saptanmıştır.  $2 \times 10^{-4}M$  konsantrasyonda  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde artış sağlayan ilaçların bazıları ile de salıverilen miktarın birbirinden farklılık gösterdiği görülmüştür.

Bu maddelerin aynı konsantrasyondaki etkinliklerinin farklılığı, piridin halkasına bağlı grupların özelliklerindeki farklılıkla açıklanabilir. Benzer şekilde bazı piridin türevlerinin tromboksan sentetazı inhibe edici etkinliklerinin de bu gruplar ve piridin halkasına bağlı oldukları pozisyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tai ve diğ., 1980).

Fakat çalışmamızda incelenen piridin ve türevleri ile bir yapı-aktivite ilişkisinin gösterilebilmesi mümkün değildir.

Diğer taraftan nikotinil alkolün sadece incelenen en yüksek konsantrasyonda ( $10^{-3}$  M)  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde artışa neden olup, diğer iki konsantrasyonda ( $2 \times 10^{-5}$  M ve  $2 \times 10^{-4}$  M) izole sıçan kalbinde etkisiz bulunması bu ilacın genelde vücuttaki etkisini ancak nikotinic aside dönüştürülmesinden sonra göstermesinden dolayı olabilir.

Kaijser ve Wennmalm (1978), nikotinic asidin  $2 \times 10^{-4}$  M konsantrasyonda izole tavşan kalbinden  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde % 150'den fazla artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ise  $2 \times 10^{-4}$  M konsantrasyon izole sıçan kalbinden  $PGE_2$ -bm salıverilmesinde % 116 oranında artışa neden olmuştur. % 150'den fazla artışın görüldüğü konsantrasyon ise  $10^{-3}$  M olarak bulunmuştur. Deney şartları veya hayvan cinslerindeki farklılıklar buna neden olmuş olabilirler.

PG'lerin hücrelerde depo edilmeyen endojen maddeler olmalarından dolayı  $PGE_2$ -bm salıverilmesindeki artış piridin ve incelenen türevleri ile  $PGE_2$ -bm sentezinin artırılmasının bir göstergesidir.

Nikotinic asidin izole tavşan kalbinde  $PGE_2$ -bm salıverilmesini artırıcı etkisinin kesin olarak kanıtlanmış olmamakla birlikte muhtemelen sentezde hız kısıtlayıcı basamak olan doku depolarından araşidonic asidin mobilizasyonunun artırılmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Kaijser ve Wennmalm, 1978). Çalışmamızdaki bulgularla piridin ve türevlerinin sentezin hangi basamağını etkilediklerini açıklamak mümkün değildir. Ancak tavşan kalbinde nikotinic asid için ileri sürülen görüşe dayanarak genelde piridin ve türevlerinin  $PGE_2$ -bm ve belkide  $PGI_2$  sentezini fosfolipaz enzimi üzerinden artırdıklarını söyleyebi-

liriz. Diğer taraftan araşidonik asid metabolizmasından sorumlu diğer enzimlerin, özellikle siklooksijenaz aktivitesinin artırılmış olması da mümkündür. Bununla beraber koç seminal vezikülleri ve domuz akciğer mikrozoamlarında siklooksijenaz enzimi, domuz aorta mikrozoamlarında da prostasiklin sentetaz enzimi aktivitelerinin piridinden etkilendiği gösterilmiştir (Tai ve diğ., 1980).

Çalışmamızda izole sıçan kalbinden bazal  $PGE_2$ -bm salıverilmesi nin perfüzyon boyunca değişmeden devam ettiği gösterilmiştir. Oysa incelenen piridin türevlerinin özellikle  $10^{-3}$  M konsantrasyonda yaptıkları artmanın 40 dak'lık perfüzyon süresince azalma eğilimi gösterdiği ve çoğu kez son perfüzattaki  $PGE_2$ -bm miktarının 5.-10. dak'lardakinden anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır. Özellikle yüksek konsantrasyonda görülen bu durum ilaçların etkisi ile araşidonik asidin hızlı bir şekilde mobilizasyonu sonucu doku prekürsör depolarının azalarak  $PGE_2$ -bm oluşumundaki artışı sınırlandırması şeklinde açıklanabilir. Eğer piridin ve türevleri ile siklooksijenaz enzimi aktivitesinin artırılması söz konusu ise yine yüksek konsantrasyondaki ilaçlarla zamanla taşiflaksi gelişmesine bağlı olarak enzim aktivitesindeki artışın azaldığı ileri sürülebilir.

Prostaglandin sentetaz inhibitörü olan indometasinle yaptığımız deneyler, izole sıçan kalbinden salıverilen bazal veya piridin ve bazı türevleri ile salıverilmesi artan maddenin PG olabileceğini desteklemektedir.  $5 \times 10^{-5}$  M indometasinle bazal salıverilme % 28 oranında inhibe olurken,  $10^{-3}$  M konsantrasyondaki ilaçlarla artırılmış salıverilmenin % 50'den daha fazla azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu da Kaijser ve Wennmalm (1978)'in izole tavşan kalbinde yaptıkları çalışma ile uygunluk göstermektedir. Bu araştırmacılar  $2 \times 10^{-4}$  M nikotinic asidle  $PGE_2$ -bm

salıverilmesinde görülen artışın  $5 \times 10^{-5}$  M indometasin varlığında % 50'den fazla azaldığını bildirmişlerdir.

Ö Z E T

Bu çalışmada piridin, nikotinik asid, nikotinil alkol, piridinol karbamat, piridoksin hidroklorür, piridostigmin bromür ve neostigmin bromürün izole perfüze sıçan kalbinden prostaglandin E<sub>2</sub>-benzeri madde (PGE<sub>2</sub>-bm) salıverilmesi üzerine etkileri araştırılmıştır. PGE<sub>2</sub>-benzeri etkinlik sıçan mide fundus şeritlerini kasıcı etki üzerinden standard PGE<sub>2</sub>'ye karşı değerlendirilmiştir.

$2 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonda sadece piridoksin hidroklorür ile PGE<sub>2</sub>-bm salıverilmesinde kontrole göre anlamlı artış saptanmıştır.  $2 \times 10^{-4}$  M konsantrasyonda piridin, nikotinik asid, piridinol karbamat ve piridoksin hidroklorür etkili bulunmuşlardır.  $10^{-3}$  M konsantrasyonda ise piridin ve incelenen türevlerinin tümünün PGE<sub>2</sub>-bm salıverilmesini anlamlı derecede artırdığı ve piridinol karbamatın etkinliğinin en fazla olduğu gözlenmiştir. Oysa yapısında piridin halkası içermeyen neostigmin bromür  $10^{-3}$  M konsantrasyonda etkisiz bulunmuştur.

PG sentetaz inhibitörü indometasinin ( $5 \times 10^{-5}$  M) bazal salıverilmeyi % 28 ve piridin ve incelenen türevlerin  $10^{-3}$  M konsantrasyonunda neden olduğu salıverilmeyi % 50'den fazla azalttığıнын gözlenmiş olması da açığa çıkan maddenin PG olabileceğini desteklemektedir.

Bu bulgulara göre izole perfüze sıçan kalbinde piridin ve türevlerinin PGE<sub>2</sub>-bm sentezi ve salıverilmesi üzerine etkilerinin piridin halkasına özgü bir özellik olduğu düşünülmektedir.



K A Y N A K L A R

Aberg, G. : Inhibition of flush induced by nicotinic acid. *Int. Res. Commun.* 10: 13, 1973.

(Andersson, R.G.G., G.Aberg, R.Brattsand, E.Ericsson, L.Lundholm : *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41: 1, 1977)'de zikredilmiştir.

Almé, B. ve G. Hansson : Analysis of metabolic profiles of prostaglandins in urine using a lipophilic anion exchange. *Prostaglandins* 15: 199, 1978.

Andersson, R.G.G., N. Svedmyr, G. Aberg : Studies on the mechanism of flush induced by nicotinic acid. *Acta Pharmacol. Toxicol. Suppl.* 1 35: 17. (Andersson, R.G.G., G.Aberg, R.Brattsand, E.Ericsson, L. Lundholm : *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41: 1, 1977)'de zikredilmiştir.

Andersson, R.G.G., G. Aberg, R. Brattsand, E. Ericsson, L. Lundholm : Studies on the mechanism of flush induced by nicotinic acid. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41: 1, 1977.

Block, A.J., S. Poole, J.R. Vane : Modification of basal release of prostaglandins from rabbit isolated hearts. *Prostaglandins* 7: 473, 1974.

Das, U.N. : Pyridoxine, thrombosis and prostaglandins. *Lancet* 19: 638, 1981.

De Deckere, E.A.M., D.H. Nugteren, F. Ten Hoor : Prostacyclin is the major prostaglandin released from the isolated perfused rabbit and rat heart. *Nature* 268: 160, 1977.

Dujovne, C.A., D.L. Azarnoff, P. Pentikainen, C.V. Manion, A. Hurwitz :

A comparative trial of clofibrate and nicotinyl alcohol tartrate in hyperlipoproteinemic patients. *Am. J. Med. Sci.* 277: 255, 1979.

Duru, S., G. Şahin : İnsan plazmasından prostaglandin  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $F_{1\alpha}$  ve

$D_2$ 'nin ekstraksiyon, ayırım ve saptanması. Hacettepe Ü. Eczacılık Fak. Dergisi 1: 18, 1981.

Eckenfels, A. ve J.R. Vane : Prostaglandins, oxygen tension and smooth muscle tone. *Brit. J. Pharmacol.* 45: 451, 1972.

Editorial : Is vitamin  $B_6$  an antithrombotic agent? *Lancet* 13: 1299, 1981.

Eklund, B., L. Kaijser, J. Nowak, A. Wennmalm : Prostaglandins contribute to the vasodilation induced by nicotinic acid. *Prostaglandins* 17: 821, 1979.

Gilman, A.G., L.S. Goodman, A. Gilman : Vasodilators and the treatment of angina. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*'de (Ed. Needleman, P. ve E.M. Johnson), s. 819, MacMillan, New York, 1980.

Gilmore, N., J.R. Vane, J.H. Wyllie : Prostaglandins released by the spleen. *Nature* 218: 1135, 1968.

Grandison, D., R.S. Shepard, R.L. Henry : Effects of pyridinolcarbamate on the cardiovascular system of the anesthetized dog after bilateral cervical vagotomy. *Jap. Heart J.* 17: 97, 1976.

Junstad, M. ve A. Wennmalm : On the release of prostaglandin  $E_2$  from the rabbit heart following infusion of noradrenaline. *Acta Physiol. Scand.* 87: 573, 1973.

Kaijser, L. ve A. Wennmalm : Nicotinic acid stimulates prostaglandin synthesis in the rabbit heart without releasing noradrenaline.

Acta Physiol. Scand. 102: 246, 1978.

Kalsner, S. : Endogenous prostaglandin release contributes directly to coronary artery tone. Can. J. Physiol. Pharmacol. 53: 560, 1975.

Kayaalp, S.O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Nüve Matbaası, Ankara, 1982, Cilt:2.

Kayaalp, S.O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Nüve Matbaası, Ankara, 1983, Cilt:3.

Keirse, M.J.N.C. ve A.C. Turnbull : Gas chromatographic determination of E prostaglandins in human amniotic fluid. Prostaglandins 4: 263, 1973a.

Keirse, M.J.N.C. ve A.C. Turnbull : Extraction of prostaglandins from human blood. Prostaglandins 4: 607, 1973b.

Levine, R.A., L.M. Dixon, R.B. Franklin : Effects of exogenous adenosine 3',5'-monophosphate in man : Cardiovascular responses. Clin. Pharmacol. Ther. 9: 168, 1968.

Loffelholz, K. : Autoinhibition of nicotinic release of noradrenaline from postganglionic sympathetic nerves. Naunyn-Schmied. Arch. Pharmak. 267: 49, 1970.

Minkes, M.S., J.R. Douglas, P. Needleman : Prostaglandin release by the isolated perfused rabbit heart. Prostaglandins 3: 439, 1973.

Needleman, P., G.R. Marshall, B.E. Sobel : Hormone interactions in the

isolated rabbit heart; synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandins, angiotensin, and bradykinin. *Circ. Res.* 37: 802, 1975.

Needleman, P. ve G. Kaley : Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *N. Engl. J. Med.* 298: 1122, 1978.

Piper, P.J. ve J.P. Vane : The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180: 363, 1971.

(Block, A.J., S. Poole, J.R. Vane : *Prostaglandins*, 7: 473, 1974)'de zikredilmiştir.

Raz, A., P.C. Isakson, M.S. Minkes, P. Needleman : Characterization of a novel metabolic pathway of arachidonate in coronary arteries which generates a potent endogenous coronary vasodilator. *J. Biol. Chem.* 252: 1123, 1977.

Reid, E. : Sample preparation in the microdetermination of organic compounds in plasma or urine. *Analyst* 101: 1, 1976.

Robison, G.A., R.W. Butcher, E.W. Sutherland : *The prostaglandins, Cyclic AMP*'de, S. 384, Academic Press, New York / London, 1971.

Samuelsson, B. ve A. Wennmalm : Increased nerve stimulation induced release of noradrenaline from the rabbit heart after inhibition of prostaglandin synthesis. *Acta Physiol. Scand.* 83: 163, 1971.

Schrör, K., S. Moncada, F.B. Ubatuba, J.R. Vane : Transformation of arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides by the guinea pig heart. Formation of RCS and prostacyclin. *Eur. J. Pharmacol.* 47: 103, 1978.

Sivakoff, M., E. Pure, W. Hsueh, P. Needleman : Prostaglandins and the heart. *Fed. Proc.* 38: 78, 1979.

Spokas, E.G. ve H. Wang : Regional blood flow and cardiac responses to hydralazine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212: 294, 1980.

Svedmyr, N., L. Harthou, L. Lundholm : The relationship between the plasma concentration of free nicotinic acid and some of its pharmacologic effects in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10: 559, 1969.

Svedmyr, N., A. Heggelund, G. Aberg : Influence of indomethacin on flush induced by nicotinic acid in man. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 41: 397, 1977.

Tai, H., C.L. Tai, N. Lee : Selective inhibition of thromboxane synthetase by pyridine and its derivatives. *Arch. Biochem. Biophys.* 203: 758, 1980.

Vane, J.R. : A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* 12: 344, 1957.

Vane, J.R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 231: 232, 1971.

Vincent, J.E. ve F.J. Zijlstra : Nicotinic acid inhibits thromboxane synthesis in platelets. *Prostaglandins* 15: 629, 1978.

Wennmalm, A., L. Stjame : Inhibition of the release of adrenergic transmitter by a fatty acid in the perfusate from sympathetically stimulated rabbit heart. *Life Sci.* 10: 471, 1971.

Wennmalm, A. ve M. Junstad : Nicotine mediated release of prostaglandin E from the rabbit heart. *Acta Physiol. Scand.* 96: 281, 1976.

Wennmalm, A. : Nicotine stimulates prostaglandin formation in the rabbit heart. *Brit. J. Pharmacol.* 59: 95, 1977.

Wilkin, J.K. : Flushing reactions : Consequences and mechanisms. *Ann. Intern. Med.* 95: 468, 1981.

Wilkin, J.K., O. Wilkin, R. Kapp, R. Donachie, M.E. Chemosky, J. Buckner : Aspirin blocks nicotinic acid-induced flushing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 31: 478, 1982.

Wolfe, L.S. ve O.A. Mamer : Measurement of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  levels in human cerebrospinal fluid in normal and pathological conditions. *Prostaglandins* 9: 183, 1975.

47