

175556

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ BÖLÜMÜ

PROSTAGLANDİN E₁'İN DİREKT VE İNDİREKT TESİRLİ SEMPATOMİMETİK
AMİNLER VE SEMPATETİK STİMÜLASYON İLE ETKİLEŞMESİ

DOKTORA TEZİ
ANKARA 1969

ECZACI
ASLI ÖZER

Ö N S Ö Z

Tez mevzuu'nun seçim ve tezin tanziminde büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr.Şükrü Kaymakçalan'a, tezin tanziminde ve metodun kurulmasında kıymetli yardımlarını esirgememiş olan Sayın Prof.Dr.Kâzım Türker'e, tez mevzuunun verilmesinde tezde kullanılan prostaglandin E₁ maddesinin Upjohn araştırma laboratuvarlarından temininde büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Doç.Dr.Oğuz Kayaalp ve Dr.J.E.Pike'a , deney sonuçlarının istatistiki değerlendirilmesinde kıymetli yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr.Alâettin Kutsal'a huzurunuzda teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ	1 - 17
MATERYEL VE METOD	18 - 21
NETİCELER	22 - 32
TARTIŞMA	33 - 38
ÖZET	39
LİTERATÜR	40 - 49

G İ R İ Ő

1920 senesinin sonlarına doğru insan seminal mayiinin çok kuvvetli fizyolojik etkisi olduğu tesbit edilmiş ve bu hususta yapılan çalışmalar bu etkinin tabii olarak mevcut olan bir grup biyojen maddeye ait olduğunu göstermiştir. 1930 senesinde Kurzrok ve Lieb (7) insan semeninin izole edilmiş uterus adelesinde bifazik bir tesir gösterdiğini tarif etmişlerdir. 1933 de Goldblatt İngilterede, 1934 de U.S. von Euler İsvede insan seminal mayiinin kuvvetli düz adale kasıcı etkisini birbirlerinden habersiz olarak müşahede edip incelemişlerdir (7). Von Euler maymun, koyun, keçi seminal mayilerinde ve erkek koyun veziküler bezinin ekstrelerinde aynı aktivitenin mevcudiyetini müşahede etmiştir. Müellif bu maddenin lipid solventlerde eridiğini ve asit karakterde olduğunu göstermiş ve aktif faktörü prostaglandin olarak adlandırmıştır. Enteresandır ki bu bulgular o zaman için akademik ve endstriel sahada çalışan ilim adamlarının alkasını çekmemiştir.

1963 den itibaren bu maddelerin biyolojisi üzerine yeni bir alka belirmiye başlamıştır. Bunun yanısıra diğer bazı doku ekstrelerinin de aktif madde olarak prostaglandin ihtiva etmeleri araştırma sahalarının artmasına yardım etmiştir.

PROSTAGLANDİNLERİN KİMYASI

İzolasyon ve yapı:

Bergström'un (7a) ilk kimyasal araştırmaları müşahede edilen biyolojik aktivitenin yeni tip ve son derece aktif, yağda eriyebilen, doymamış hidroksi yağ asitlerine bağlı olduğunu göstermiştir. 1957 de Bergström ve arkadaşları, Bergström ve Sjövall (7a), koyun veziküler bezlerinden saf kristal halde, şimdi prostaglandin E_1 ve prostaglandin $F_{1\alpha}$ dediğimiz iki prostaglandini izole ettiklerini bildirmişlerdir . İzole edilebilen cüz'î miktarların fiziko-kimyasal analizleri sonunda ampirik formüllerinin $C_{20}H_{34}O_5$ ve $C_{20}H_{36}O_5$ olduğu gösterilmiştir (10).

Bellibaşlı prostaglandinlerin açık formülleri aşağıda gösterilmiştir:

Prostaglandin E_1 (PGE_1): $11\alpha, 15$ -dihydroxy-9-oxo-prost-13-enoic acid

Prostaglandin E_2 (PGE_2): $11\alpha, 15$ -dihydroxy-9-oxo-prost-5, 13-dienoic acid

Prostaglandin E_3 (PGE_3): $11\alpha, 15$ -dihydroxy-9-oxo-prost-5, 13, 17-trienoic acid

Prostaglandin F_1 ($PGF_{1\alpha}$): $9\alpha, 11, 15$ -trihydroxy-prost-13-enoic acid

Prostaglandin F_2 ($PGF_{2\alpha}$): $9\alpha, 11, 15$ -trihydroxy-prost-5, 13-dienoic acid

Prostaglandin F_3 ($PGF_{3\alpha}$): $9\alpha, 11, 15$ -trihydroxy-prost-5, 13, 17-trienoic acid

Yukarıda görüldüğü gibi bütün prostaglandinler 20 (C) atomlu olup -prostanoic acid- iskeletini havidirler. E grubu prostaglandinlerde karakteristik olarak 11 α -hydroxy ve 9-keto grubu, siklopentan halkasında bulunur (31). F grubu ise E grubunun analogu olmakla beraber 9-keto grubu hidroksil grubuna redükte olmuştur.

Bütün primer prostaglandinler 13:14 üncü (C) atom bağları arasında çifte bağ ihtiva ederler. PGE₁, PGF₁ bileşikleri sadece bu çifte bağı haizken E₂ ve F₂ bileşikleri iki, E₃ ve F₃ bileşikleri ise üç çifte bağa sahiptirler.

Prostaglandin E₁ ve E₂ nin dehidratasyon ürünleri olarak prostaglandin A ve B insan seminal plâzmasından izole edilmiştir (29,30,59,61).

Bulunduğu yerler:

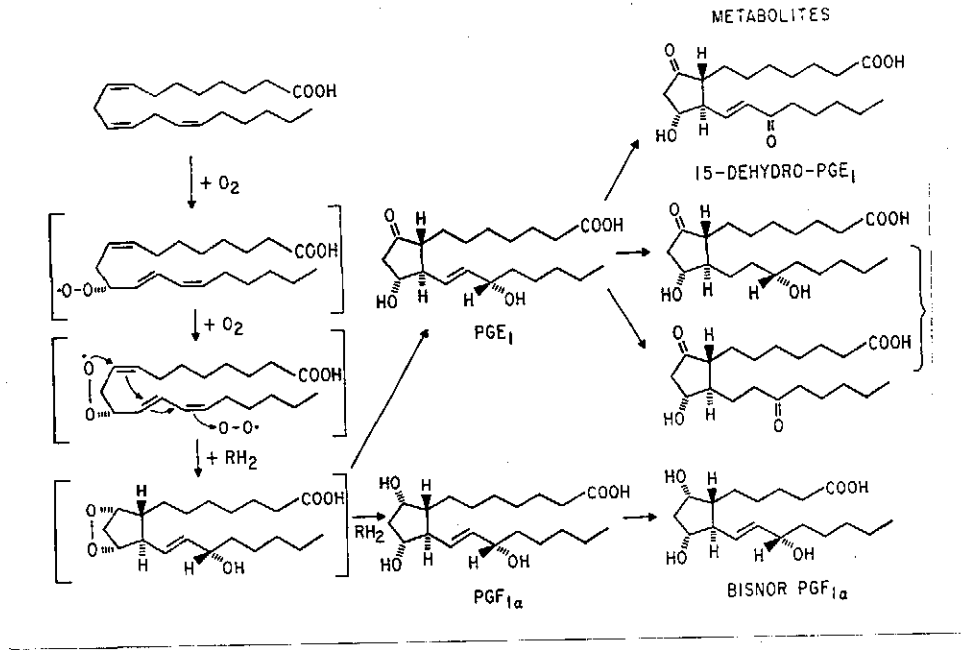
Kromatografi ve izotopik dilüsyon analizleri prostaglandinlerin izolasyonunda çok faydalı olmuştur (11,13,51). Düz adele üzerindeki biyolojik araştırmalarla birlikte ince tabaka kromatografisi çok hassas neticeler vermiştir. Bu metodların yardımı ile akciğerde (61), timusta (7b), beyin ve omurilikte (17,38,42,60), böbrekte (19), iriste (23), umbilikâl kordonda (40) ve insan deciduasında (41) prostaglandinlerin mevcudiyeti gösterilmiştir. Yağ dokusu (55,64) adrenaller (44,55,56), overler (7b), mide (5,16), barsaklar (7b) ve sinirlerde de (57,58) prostaglandinlerin mevcudiyetine işaret eden deliller vardır. Prostaglandinler aynı zamanda menstural ve amniotik mayide ve slow reacting substance da da (7b,41) bulunmaktadır.

Biyosentez ve Metabolizma:

Yapılarının tesbiti prostaglandinlerin birbirlerinden sadece ansaturasyon derecesine göre ayrıldıklarını göstermiştir. Van Dorp ve arkadaşları (21,22), Bergström ve arkadaşları (8,9) koyun veziküler bezinin homogenatlarının dihomono- γ -linolenic asit, arachidonic asit ve bütün -cis-eicosa-5, 8,11,14,17-pentaenoic asitlerle inkübe edildiğinde prostaglandin E_1 , E_2 ve E_3 ü verdiğini göstermişlerdir. Bu biyosentetik reaksiyon öküz seminal mayisinde (71), akciğerde (2,3) iriste (23), midede (16), barsak mukozasında (7b), beyinde (42), insan endometrial küretaj mayisinde (7b) ve daha düşük derecelerde uterus, timus, kâlp, karaciğer, böbrek ve insan deciduasında (7b) da gösterilmiştir.

Biyosentez olayını süpernatant da mevcut mikrozoom fraksiyonu ve ısıya dayanıklılık faktörü ile alâkalı bir enzimatik mekanizma etkilemektedir (63,72). Veziküler bezlerin homogenatları çoğu E grubu prostaglandinleri verirken , akciğer homogenatları F ve E grubu prostaglandinleri veya bunların metabolitlerini vermektedir. Elde edilen maddenin miktarı ve oranı glutathione, tetrahydrofolate, hydroquinone ve bunun gibi maddelerin ilavesi ile değişmektedir (63). En mükemmel şartlarda elde edilen mahsülün 60 o/o veya daha fazlası PGE_1 dir. Samuelsson ve arkadaşlarının ve Nugteren ve van Dorp'un (32,33,50,63) ilerlettikleri çalışmalarla, prostaglandinler için muhtemel biyosentez mekanizması (Şekil 1.) de özetlenmiştir.

Siklik peroksit hem E hem de F grubu prostaglandinlerin direkt prekürsörleri gibi gözükmektedir. Fizyolojik yön-



Şekil 1.

den enteresandır ki biyolojik olarak birbirinden tamamen değişik olan E ve F grubu prostaglandinler aynı dokuda teşekkül edebildikleri gibi, ilave edilen co-faktörün cins ve miktarına göre kolayca ayrılabilirler (7c). E ve F grupları arasında birbirine dönüşme henüz tesbit edilmemiştir.

Substrat spesifitesi üzerinde yapılan çalışmalar prekürsör asitlerin zincir boylarının değişebildiğini (C-18 in C-24 e) göstermiştir (8,22).

Bazı işaretlenmiş prostaglandinler, yine spesifik olarak işaretlenmiş yağ asitlerinden hazırlanmışlardır (22,32) Biyolojik deneyler için lüzumlu olanlar ise diğer prostaglandinlerden tritium gazı ile kısmi redüksiyon yolu ile hazırlanmıştır (8,9,21,62).

Dağılım ve İtrahı:

İşaretli PGE_1 in sıçanlara i.v.tatbikinden sonra izo topun 50 o/o sine idrarda, 10 o/o una da feçeste 20 saat zarfında rastlanır. Feçeste toplanabilen miktar safra ifrazına bağlıdır. Akciğer homogenatlarında husule gelen metabolitler sadece plazmada tesbit edilmiş olup bir miktar değişmemiş PGE_1 e ve tanımlanamıyan polar metabolitlerine karaciğer de , yine bir kısım polar metabolitlerine idrarda rastlanmıştır. (62). İnsanda i.v.tatbikinden sonra işaretli madde ilk on dakika içinde kandan sür'atle kaybolmakta ve bir saat zarfında kandaki radyoaktivite düşük olmakla beraber belirli bir seviyede kalmaktadır. İdrarda ve feçeste itrah takriben 10 saat içinde tamamlanmaktadır. Enjekte edilen radyoaktiviteden total toplanabilen 40 o/o idrarda, 20 o/o feçeste olmak üzere 60 o/o civarındadır.

PGE_1 in sıçanlarda ve koyunlarda dağılımı üzerine yapılan çalışmalar (62,63), bu maddenin böbrek ve karaciğerde yüksek konsantrasyonda, akciğer ve bazı endokrin organlarda ise kan seviyesinden biraz yüksek konsantrasyonda bulunduğunu göstermiştir. Dişi koyunun Fallop tüplerinde ve uterusunda, koçun veziküler bezinde işaretli madde sinyifikan konsantrasyonda bulunmuştur.

Tritium ile işaretli PGE_1 in farelerdeki dağılımı otoradyografi ile incelenmiştir (34). En yüksek konsantrasyonlar böbrek, karaciğer ve bağ dokusunda müşahede edilmiştir. Akciğer ve myometriumdaki miktar daha düşüktür.

Vasküler yatakdaki bir sirkülasyon esnasında PGE_1

sür`atle kandan uzaklaşmaktadır.Ferreira ve Vane (27) bu-
nu prostaglandini arter içine infüze edip venöz kanı top-
lıyarak,Vane tekniği ile,tetkik etmişlerdir.Kayıp,direkt o-
larak venöz akıma infüze edilen eşit miktarda prostaglandin
den beklenen tesirle mukayese edilerek hesaplanmıştır. Kedi,
tavşan ve köpeklerde infüze edilen prostaglandinin 90 o/o ı
bir dolaşım esnasında akciğerlerden kaybolmaktadır.Bu kayıp
kedi karaciğerinden daha az,kedi arka bacaklarından ise 50-
60 o/o arasındadır.Halihazırda bu kaybın bir uptake`i mi ,
yoksa metabolizmayı mı gösterdiğini cevaplandırmak güçtür .
Bulgular,ısrarla,kandan sür`atli bir kaybı,in vitro olarak
maddenin akciğerlerde metabolize olduğunu ve i.v.enjeksiyon
dan sonra,karaciğerde konsantrasyon artışını göstermektedir.
Anesteziye köpeklerde infüzyon yolunun i.v.den i.a.e değiş-
mesi,vasodepressor ve kardiyoakselerator cevabı arttırır(6,
14).Bu da bize uptake mekanizmasının satüre olması veya ak-
tif metabolitlerin teşekkül etmesinin ihtimal dahilinde ol-
duğunu göstermektedir.Akciğer dokusunda yapılan çalışmalar
ile PGE₁ in 11 α -15 dihydroxy-9-keto prostanoid acid (dihyd-
roprostaglandin E₁) ve 11 α -hydroxy 9,15-diketo prostanoid
acid (15 keto dihydroprostaglandin E₁) e dönüştüğü göste-
rilmiştir (26).Bu esnada 13:14 çifte bağının redüksiyonu
bahis mevzuu olduğu gibi,15 keto dihydroprostaglandin E₁
15 inci (C) atomundaki sekonder alkolden oksidasyona uğra-
maktadır.Aynı transformasyon ince barsak ve böbrek gibi di-
đer dokularda da husule gelmektedir.Bu metabolitlere sıçan
idrarda rastlanması,bunların itrahtan önce tekrar metabo-
lize olduğunu göstermektedir.

PROSTAGLANDİNLERİN BİYOLOJİK TESİRLERİ

Von Euler (7d), prostaglandinlerin biyolojik değeri-
lendirilmesini i.v.yolla verildiği zaman tavşan kan basıncı-
nı düşürmesi ile ifade etmiştir. Kan basıncını 30 o/o düşüren
miktarı 1 ünite olarak kabul etmiştir. Eliasson insan seminal
mayii prostaglandinleri için aynı aktiviteye sahip bir ünite
Hawkins ve Labrum da başka bir keyfi ünite kullanmışlardır
(7d). Daha sonraları tavşan duodenumunda 1 µg. saf PGE₁ e e-
şit olan " PGE₁ barsak ünitesi " tesbit edilmiştir (59).

Saf prostaglandinler elde edilmiye başlandıktan sonra
diğer üniteleri PGE₁ cinsinden ifade etmek istenmiştir. Stan-
dardların E ve F grubu prostaglandinlerin karışımı olmasına
binaen bunları PGE₁ cinsinden ifade etmek tam manasıyla müm-
kün olmamışsada kabaca, 1 Euler Ünitesi= 4.5 µg PGE₁, 1 Elias-
son (HSF-PG) Ünitesi=10 µg PGE₁ ve 1 Hawkins ve Labrum Üni-
tesi=20 µg PGE₁ e eşittir diyebiliriz (7d).

E grubu prostaglandinler vasodepressordürler (67)ve
ovülasyon esnasında insan uterusunun, Fallop tüplerinin ve ü-
reterin motilitesini azaltırlar. F grubu prostaglandinler ise
umumiyetle bunun aksi etkiye sahiptirler. Diğer taraftan hem
prostaglandin E ler hemde F ler, muhtemelen kâlbe dönen kanı
arttırmak suretiyle, kardiak debiyi arttıırırlar. İzole gastro-
intestinal adelede kontraksiyon husule getirirler. Aynı tarz-
da iriste de kontraksiyon tevlit ederler. Prostaglandin A lar
da tesir bakımından E lere benzer. Yalnız iris üzerine etki-
leri yoktur.

Prostaglandinlerin biyolojik tayinleri tavşan ve ko-
bay barsağında (36), sıçan mide fundusunda (18), sıçan u-
terusunda (36), Hamster kolonunda (36) yapılmaktadır. PG
lerin vasodepressör etkilerinin tayini tavşan ve sıçan kan
basınçları üzerinden yapılır. Yavru ve erişkin sıçanlar PGE_1
in hipotansif etkisine aynı derecede hassastırlar. Farelerde
aynı etkiyi elde edebilmek için dozu 10 misli arttırmak ge-
reker (7e). Vasodilatatör prostaglandin aktivitesi, sabit
bir perfüzyon basıncı ile perfüze edilen kedi arkabacağında
tayin edilmiş (7 e) ve görülmüştürki, i.a. tatbik edilen
10 ng PGE_1 perfüzyon basıncını takriben 15 mm Hg kadar dü-
şürmektedir. Tavşan barsağı da PGE_1 ve PGF karışımlarının
biyolojik tayinleri için tercih edilir zira, her ikisine de
hassastır (36,37).

Umumiyetle prostaglandinlerin düz adele de kontrak-
siyon husule getirdikleri bilinmekle beraber, bazı spesifik
dokular ve prostaglandinler için istisnalar mevcuttur. Düz
adelenin prostaglandinlere verdiği cevap, vasatın ionik kom-
pozisyonunu değiştirmekle, hormonlarla, bloke edici ajanlarla
ve diğer agonistlerle değişebilmektedir.

PROSTAGLANDİNLERİN BİYOLOJİK TESİR MEKANİZMASI

Prostaglandin E_1 'in kasılma tevlit edici etkisi ok-
sidatif mekanizmasına bağlı görülmektedir. Sıçan uterusunda
anoksi, asetilkolinle husule gelen kontraksiyonları etkile-
meksizin, PGE_1 e olan cevabı azaltır (52). Sıçan mide fun-

dusunda oksidatif metabolizmayı inhibe eden anoksi, cyanid ve CO PGE₁ tesirini de inhibe eder fakat asetilkolin cevaplarını etkilemezler (18). Bunun tamamen aksi olarak ascorbic asit, redükte gluthathione PGE₁'e cevabı arttırırlar. Bundan ayrı olarak anoksik şartlarda PGE₁'in dokuya inaktiv vaziyette bağlı olduğu da tahmin edilmektedir. Anoksi esnasında PGE₁ tatbiki çok az bir kasılmaya sebep olur ki bu, konsantrasyonla alâkalı değildir. Solüsyonun oksijenlenmesi, tipik olarak, konsantrasyonla orantılı bir kontraksiyon verir. Şayet PGE₁ ilavesinden sonra adelede anoksi husule getirilirse , tekrar oksijenasyonla kontraksiyonlar meydana çıkar.

Prostaglandinler için, ne doku cevapları arasındaki farklar yönünden ne de agonistlerin potansiyalizasyonu veya inhibisyonu bakımından henüz müşterek bir mekanizmada fikir birliğine varılmamıştır. Prostaglandinlerin muhtelif bloke edici ajanlar müvacehesindeki tesirleri, nöral olmayan bir yolu göstermektedir ki bu aynı zamanda hücre membranında prostaglandinlere has, spesifik bir reseptörün mevcudiyetini de telkin eder (52). Bu husus depolarize adelede de aynıdır. Müşahedeleri teyid eden bir gözlemlerde nöral mekanizmayı inaktive eden botulinum toksininin kobay taenia coli' sinde PGE₁ aktivitesini etkilemesi (49) ve barsak düz adelesi-ATP sistemine veya onun gevşetici faktörüne PGE₁'in tesir etmemesidir. Paton ve Daniel (52) PGE₁'in membran ve vasattaki Ca ionu ile olan münasebetini etraflıca araştırmışlardır. Vogt da (7f) düz adele kontraksiyonu husule getiren hidroksi yağ asitlerinin muhtemelen şelasyon mekanizması ile Ca ionu-

nun hücre zarından nakline sebep olabileceği fikrini telkin etmiştir. Bağlı Ca ionunun açığa çıkması ve membran depolarizasyonu, stimülasyonu makûl gösteren hususlardır (18,52,68). Clegg ve arkadaşları (15), prostaglandinlerin direkt etkilerinin hücre zarında olup, bunun neticesi hücre içi tenbih ve kontraksiyonlarının bağıladığını iddia etmişlerdir. Bu hipotezin lehindeki deliller PGE_1 ile stimüle edilen izole edilmiş kâlpde işaretli Ca ion değişim hızının artmasıdır (47). Strong ve Bohr (68) düşük PGE_1 konsantrasyonlarının ($1-100$ ng/ml) intrasellüler Ca ionunu inaktive ederek akdomiyozin ATP aze sistemlerinin aktivitesini azaltarak vas-küler düz adeleyi gevşetebileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer agonistlerin tesirlerinin potansiyalizasyonu ise, normal olarak Ca ionunu tutan merkezlerden Ca ionu azalması ve hücre membranının hipopolarizasyonu ile izah edilebilir (46,68). Prostaglandinlerin eşiği alçaltıp, elektriki stimülasyona cevabı arttırması da bu fikri desteklemektedir (15,46). Khairallah ve arkadaşları (46) bu hipotezle, Clegg ve arkadaşlarının (15) ortaya attığı hipotez arasındaki uyumsuzlukları tartışmışlardır.

Bu mekanizmaların araştırılmasında PGE_1 kullanılmıştır. Her ne kadar PGE_1 ve $PGF_{1\alpha}$ nın bir çok düz adeledeki etkileri kalitatif olarak aynı isede farklı reseptörler mevzu-bahs olabilir. Zira izole sıçan uterusunda PGE_1 ve $PGF_{1\alpha}$ ile taşifilaksi meydana geldikten sonra, diğer prostaglandinlere normal cevap alınabilmektedir (1).

PROSTAGLANDİNLERİN SINİR SİSTEMİ ÜZERİNE TESİRLERİ

Bundan önceki kısımlarda prostaglandinlerin umumi tesirleri belirtilmiş olup, bu bölümde hem in vivo hem de in vitro olarak prostaglandinlerin sinir sistemi ile olan etkileşmeleri, muhtelif organlarda incelenecektir.

Prostaglandinlerin otonom sinir sistemi ile etkileşmesi:

Prostaglandinler ve prostaglandine benzer maddeler beyinde (17,38,60), kedi serebral ve serebellar korteksi süperfüzetlerinde bulunmuştur. Kedi serebral korteksinde spontan olarak açığa çıkan PGE_1 , dakikada santimetre kareye 0,05 ilâ 0,5 ng dir (55). Prostaglandinler kedinin somatosensör korteksinden aynen ıspatlanmış bir santral nörohümorale taşıyıcı olan Ach'nin açığa çıktığı şartlarda serbest hale geçmektedir. Hem prostaglandin hem de Ach periferik sinirin direkt ve kimyasal stimülasyonu ile spontan olarak açığa çıkmaktadır. Fentilen tetrazol (Leptazol), pikrotoksin ve strikin gibi analeptik ilaçların topik ve i.v. tatbikinde de prostaglandinler Ach'ya benzer olarak beyinden açığa çıkmaktadır. Biyolojik tayini yapılan süperfüzetin etkisi ve ince tabaka kromatografisi, spontan olarak açığa çıkan esas maddenin PGF_2 ve uyarılan maddenin PGE ve PGF karışımı olduğu neticesini vermiştir (54). Sığan serebellar korteksi homogenatlarının kısmi fraksiyonasyonunda E grubu prostaglandinlerin çoğunun sinir ucu fraksiyonunda bulunmasına mukabil, F grubu prostaglandinler daha homojen olarak dağılmışlardır.

Perfüze kurbağa omuriliğinden en az altı tane düz a-
dele stimülanı açığa çıkmaktadır ki bunlar arasında PGE_1 ve
 $PGF_{1\alpha}$ mevcuttur. PGE_1 spontan olarak açığa çıkarken PGF_1 nin
açığa çıkması ya arka bacakların stimülasyonu ile ya da se-
ratonin, DOPA veya tranilycypromine'in stimülasyonu ile olmak-
tadır. Kurbağaların önceden tranilycypromine ile muamele edil-
meleri, hem spontan hem de uyarılmış prostaglandin açığa çık-
masını ortadan kaldırır ki bu, prostaglandin depolarının bo-
şalmış olabileceği fikrini telkin eder.

Muhtelif periferik dokularda prostaglandin açığa çık-
ması, sinir aktivasyonu ile alâkalı olaylara bağlıdır. PGE_1 in
kedide arter içine zerki, adrenal bezden bariz bir katekola-
min deşarjına sebep olmaz. Aynı şekilde kedi de adrenalın ve-
ya noradrenalın perfüzyonu da adrenal bezden prostaglandin
açığa çıkartmaz (35,56). Şurası muhakkaktır ki prostaglan-
dinlerin bazı tesirleri denendikleri hayvan türüne göre de-
ğişmektedir (12,48). Zira PGE_1 'in vas deferens de sempatik
sinir stimülasyonu üzerine olan tesiri muhtelif türlere gö-
re değişmektedir (48). PGE_1 kobay vas deferensinde cevapla-
rı arttırırken kedi ve sıçanda tamamen tesirsiz bulunmuştur.
Yine Kabir Naimzada'nın (39) kobay izole vesicula semina-
lis preparatında elde ettiği neticeler, tabii olarak buluna-
bilen PGE_1 , PGE_2 , PGA_1 ve $PGF_{1\alpha}$ 'nin sempatik stimülasyon ve sem-
patik aminlerin etkisini potansiyalize ettiğini destekliyen
delillerdir. Her ne kadar PGE_1 kedide adrenal medulladan kate-
kolamin açığa çıkmasına sebep olmaz isede, diğer türlerde bu-
nun aksi etkisi olması mümkündür. Köpekte yapılan tecrübeler

PGE_1 in adrenal medülldan katekolamin açığa çıkardığını göstermiştir (44). Adrenalektomize köpeklerde PGE_1 in adrenal - leri çıkarılmamış olanların aksine perfüzyon basıncında devamlı bir düşme husule getirmesi ve adrenalektomize olmıyan köpeklerde elde edilen pressör cevabın, adrenerjik reseptör - lerin phenoxybenzamine veya DHE ile blokajı neticesi ortadan kalkması PGE_1 in adrenal medülldan katekolamin açığa çıkar - dığını destekliyen delillerdir. İlaveten hem ACTH hem de Ach sıçan adrenal homogenatlarından prostaglandin yapımına sebep olabılırlar (65).

İzole sıçan frenik sinir preparatında sinir stimülas - yonu veya adrenalin yahut noradrenalin ilavesi, prostaglandin e benzer bir maddenin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Bu maddenin esas unsuru PGE_1 gibi gözükmektedir. Bu açığa çıkış, diyafrağmanın bir cevabı olmaktan ziyade, sinir uçlarında ki aktivasyon ile alakalıdır. Zira physostigmin, Ach veya tubo - curarin ilavesiyle ne azalmakta nede çoğalmaktadır (55, 58, 69).

İzole sıçan midesinde de vagal veya tras mural stimü - lasyonla prostaglandinler açığa çıkar. Bu gözlemler iki grup araştırmacı tarafından ayrı ayrı yapılmıştır. Bennett ve arka - daşları (5), stimüle edilmemiş mide de az miktarda prosta - glandin açığa çıktığını bulmuşlar ve ekseriyet ile PGE_1 in, stimülas yonla açığa çıktığını göstermişlerdir. Coceani ve ar - kadaşları ise (16) $PGF_{1\alpha}$ nin stimüle olmamış mideden kolay - ca açığa çıkabildiğini ve PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ nin stimülas yon sonu - cu ortaya çıktığını bulmuşlardır. Prostaglandinlerin açığa

çıkması skopolamin ile bloke edilebildiği gibi (16) hexamethonium ve tetrodotoksin (5) ile de azaltılabilir. PGE₁ ve PGE₂'nin insan ince barsağı, kobay ve sıçan ileumu üzerindeki etkileri aynıdır. Bu tesir umumiyetle longitudinal kaslarda kasılma, sirküler kaslarda gevşemedir. Mamafih, sıçan ince barsağının farklı kısımlarının longitudinal adelelerinin E grubu prostaglandinlere cevabı farklı bulunmuştur. Gevşeme şeklinde olan bu cevap, duodenumdan ileuma doğru gittikçe azalmaktadır. Khairallah ve arkadaşları (46), sıçan duodenumunda PGE₁ in gevşeme yaptığını göstermişlerdir. Bu gevşemenin sebebi muhtemelen depolardan noradrenalin açığa çıkmasıdır. Zira alfa ve beta bloke edici maddelerle muamele, cevabı kasılma şeklinde değiştirmektedir. Bu kasılma atropin ile ortadan kaldırılamamakta fakat bir serotonin antagonisti olan bromolysergic asit (BOL) tarafından antagonize edilebilmektedir. PGE₁ ve PGE₂ nin longitudinal kasları stimüle ederek insan, kobay ve sıçan ileumunu kasmaı her türe göre değişiktir. Bu, tetrodotoksin ve skopolamin ile yapılan deneylerde gösterilmiştir. Sıçan ileumu ve bazı insan jejunum ve ileum şeritlerinde bu bloke edici ajanlar, prostaglandinlerle husule gelen kasılmaları değiştirmedigine göre intrinsik sinirlerin stimülasyonu veya müskaridik reseptörler bahis konusu olamaz. Bunun aksi de mümkündür. Yani tetrodotoksin ve skopolamin, kobay ileumunda ve insan ince barsak şeritlerinde prostaglandinlerin tesirini azaltır, fakat ortadan kaldırmaz. Buda prostaglandinlerin tesirinin iki mekanizma ile olabileceğini ihtimalini telkin eder. Şöyleki; bir mekanizma in-

trensik kolinerjik sinirler yolu ile dir ki antikolinesteraz-
 ların kasılmaları potansiyalize etmesi, bu hususu destekler.
 mahiyettedir. Diğer mekanizma da nöral olmiyan bir yoldur .
 İnsan ince barsağında ve kobay ile umunda prostaglandinlerin
 nöral etkisi hexamethonium tarafından etkilenmez. Bu hususda
 prostaglandinlerin postganglionik kolinerjik sinirleri sti-
 müle ettiğini düşündürmektedir. Prostaglandinler longitudinal -
 nal mide adelesinin aksine sirküler mide adelesini insan ,
 kobay ve sıçan barsağı için aynı gibi görülen bir mekaniz-
 ma ile inhibe ederler. Tetrodotoksin ve alfa ve beta adrener-
 jik reseptörlerin blokağı bu inhibisyona mani olamaz. Bu se-
 beble sirküler kasların inhibisyonu muhtemelen kas hücrele-
 ri üzerine direkt bir etki ile olmaktadır ve katekolamin a-
 çığa çıkmasının stimülasyonu bu hadisede etkili görülmemek-
 tedir.

Köpekte splenik sinirin stimülasyonu da venöz kanda
 200 ng/ml kadar PGE₂ nin tesbitine sebep olmuştur. Adrenalin
 veya noradrenalin i.v. veya splenik arter içine enjeksiyonu
 da prostaglandinlerin açığa çıkmasına sebep olur (5,20).
 Önceden phentolamine veya phenoxybenzamine ile muamele hem
 splenik kontraksiyonları hem de stimülasyon ve katekolamin
 enjeksiyonu ile husule gelen prostaglandin salgılanmasını
 ortadan kaldırır.

Beck ve arkadaşları (4) xylöcholine, reserpin veya
 guanethidine gibi muayyen adrenerjik sinir bloke edici a -
 janlar muvacehesinde, sempatik sinir stimülasyonundan sonra
 köpek arka bacağında devamlı bir dilatasyonun mevcudiyetine

işaret etmişlerdir. Bu devamlı dilatasyona Ach, histamin, adenin nucleotid veya bradykinin vasıta olmaz. İntraarteriel tatbik edilen PGE_1 , devamlı dilatasyon halini aynen taklit eder. Bu hâl dilatasyon husule getiren dozdan çok yüksek dozlarda i.a. infüzyon halinde tatbik edilen PGE_1 ile azaltılabilir. (7g). Bu bulgularda, devamlı dilatasyon mediatörünün PGE_1 ile aynı reseptöre yapıştığı hipotezini destekler mahiyette-dir.

Sinir aktivasyonu ile prostaglandinlerin etkileşmesi o kadar çeşitli yollarla olmaktadır ki bu da bize bu madde-nin sinir ve hücre membranı fizyolojisinde mühim rolü oldu-ğunu telkin etmektedir. Bütün bu sebebler göz önünde tutula-rak, adı geçen maddelerin otonom sinir sistemi ve bilhassa direkt ve indirekt tesirli semptomimetik aminlerle etkileş-melerini ve ganglion stimüle edici maddelere olan cevap üze-rine tesirlerini incelemek maksadı ile bu çalışma plânlan - mıştır.

M A T E R Y E L V E M E T O D

Deneyler her iki seksten, vücut ağırlıkları 1,3 ile 4,5 kg arasında değişen, toplam olarak 47 kedi üzerinde yapılmıştır. Hayvanlar eter ile indüksiyondan sonra i.v. yola zerkedilen chloralose (80 mg/kg) ile anesteziye edilmiştir. Boyun orta hattı üzerinden yapılan bir insizyon ile trakea, her iki vagus, sol servikal süperior sempatik sinir ve sağ karotis arter ortaya çıkarılmıştır. Bir tarafta femoral ven intravenöz enjeksiyonlar için ince bir polietilen kateterle kanüle edilmiş ve bir perfüzyon sistemine bağlanmıştır. Perfüzyon mayii olarak fizyolojik tuzlu su solüsyonu kullanılmıştır. Trakea kanüle edilerek takriben 50 ml. enspirasyon havası verebilen bir sun`i solunum pompasına bağlanmıştır. Sağ karotis arter polietilen kateterle kanüle edilerek cıva manometresine bağlanmıştır. Bu işlemi müteakip 500 U/kg heparin i.v. yolla verilerek kan koagülasyonuna mani olunmuştur. Sol membrana niktitans ince bir naylon iplikle tragus hizasından bağlanmış ve özel bir halka sisteminden geçirilerek bir izotonik frontal levveye bağlanmıştır. Bütün bu tecrübelerde frontal levyenin magnifikasyonu sabit tutulmuş ve adele üzerine 3 g lık bir pasif gerginlik tatbik edilmiştir. Membrana niktitans ve

arter basıncı simültane olarak ıslı kağıt üzerine kaydedilmiştir. Bütün bu işlemlerden sonra her iki vagus keskin bir makas darbesi ile ani olarak kesilmiş ve bilateral vagotomi yapılmıştır. Sol servikal süperior sempatik sinirin preganglioner kısmına platin elektrodlar tesbit edilmiş ve bir seri tecrübeye sinir, preganglioner olarak 5 v., 0.01 msec. 15 şok/dak. parametrelerde bir elektronik stimülatör ile stimüle edilmiştir.

Bir seri tecrübeye bilateral adrenalectomi tecrübeye başlanmadan evvel yapılmıştır. Anesteziden hemen sonra evvelâ sağ, bilahere sol adrenal bez çıkarılmıştır. Bundan sonra yukarıda bahsedilen işlemler aynen tekrar edilmiştir.

Bir seri tecrübeye reserpine edilmiş kedi kullanılmıştır. Reserpin (Serpasil), ilk gün 0.5 mg/kg, iki ve üçüncü günler 1 mg/kg i.p. tatbik edilmiş, dördüncü gün hayvanlar tecrübeye tabi tutulmuştur.

Tecrübelerin mühim bir kısmında ilaçlar bizzat karotis arteri içine zerk edilerek kullanılmıştır. Bunun için preparatta aşağıda tarif edilen özel değişiklik yapılmıştır: Sağ karotis arterin proksimal ucu hususi bir polietilen kateterle kanüle edilmiş, diğer ucu sol karotisin distal ucuna bağlanmıştır. Böylece sağ ve sol karotis arasında sirkülasyon temin edilmiştir. Enjeksiyonlar, bu bağlantıyı sağlayan polietilen kateter ortasına yerleştirilen lâstik bir tüp yolu ile yapılmıştır. Bu seri tecrübelerde hayvanların arter basınçları femoral artere tatbik edilmiş polietilen kateterle tayin edilmiştir.

PGE_1 'in mide motilitesi üzerine olan etkisi bir seri (8 adet) kâhil ve tam sıhhatli kedi üzerinde araştırılmış tir. Hayvanlar direkt olarak i.v. 80 mg/kg chloralose ile anesteziye edilmiştir. Bütün hayvanlarda tecrübeden hemen önce bilateral adrenalectomi yapılmıştır. Femoral ven intravenöz enjeksiyonlar için kanüle edilerek bir perfüzyon sistemine bağlanmıştır. Boyun orta hattından geçen bir insizyonla trakea ortaya konulmuş ve kanüle edilmiştir. Hayvan takriben 50 ml.lik enspirasyon havası verebilen bir sun'i teneffüs pompası ile sun'i solunuma alınmıştır. Trakeanın hemen arkasından özefagus meydana çıkarılmış ve bir polietilen kate- ter ucuna tesbit edilmiş takriben 50-100 ml. kapasitede ince bir balon mideye kadar ithal edilmiştir. Balonun içerisi fizyolojik tuzlu su solüsyonu ile doldurulmuş ve diğer ucu bir su manometresiyle bağlanarak, hareketler ıslı kağıt üzerine kaydettirilmiştir. Sistem hazırlandıktan sonra hayvanlar yarım saat adaptasyon için intakt bırakılmış ve bilahare tecrübelerine başlanmıştır.

Tecrübelerin değerlendirilmesinde aşağıdaki sıra takip edilmiştir:

1. İntravenöz yolla adrenaline vedimethylphenylpiperazinium (DMPP) a olan cevaplar, gerek membrana niktitans da ve gerekse arter basıncında tesbit edilmiştir.

2. Yalnız başına PGE_1 'in etkisi, aynı yolla verildikten sonra, değerlendirilmiştir.

3. İntraarteriel yolla her üç maddenin etkisi ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

4. Gerek adrenaline ve gerekse DMPP'nin tesirleri tek doz PGE₁ den sonra yeniden kontrol edilmiştir.

5. Her iki maddenin tesiri PGE₁'in devamlı infüzyonu esnasında da kontrol edilmiştir.

6. Bunların haricinde, indirekt tesirli olan tiramin'in gerek tek ve gerekse devamlı infüzyonu ile görülen değişiklikler PGE₁ den evvel ve sonra değerlendirilmiştir.

7. PGE₁'in, intravenöz tatbikinden sonra, mide hareketleri üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Bu tecrübelerde aşağıdaki maddeler kullanılmıştır:

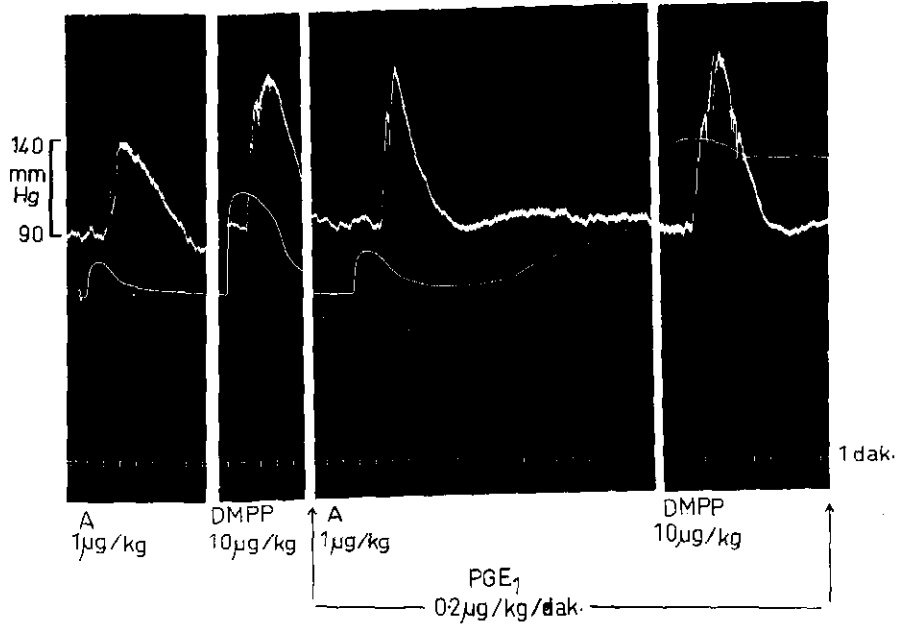
PGE₁ (Upjohn), epinephrine hydrochloride (Premo Pharma. Lab.), DMPP (Parke-Davis), reserpine (Serpasil, Ciba), mecamylamine (Merck Sharp and Dohme), phentolamine (Regitine, Ciba), tiramin (B.D.H.), dihydroergotamine (Sandoz), propranolol hydrochloride (İnderal, I.C.I.).

Bütün maddeler fizyolojik tuzlu su solüsyonu içinde baz ağırlıkları üzerinden hazırlanarak kullanılmıştır. Gerek membrana niktits ve gerekse kan basıncındaki cevaplar ilgili kağıt üzerinde ölçülerek değerlendirilmiştir. Her bir gruba ait değerlerin ortalaması alınmış ve neticeler istatistik olarak Student " T " testi ile değerlendirilmiştir.

N E T İ C E L E R

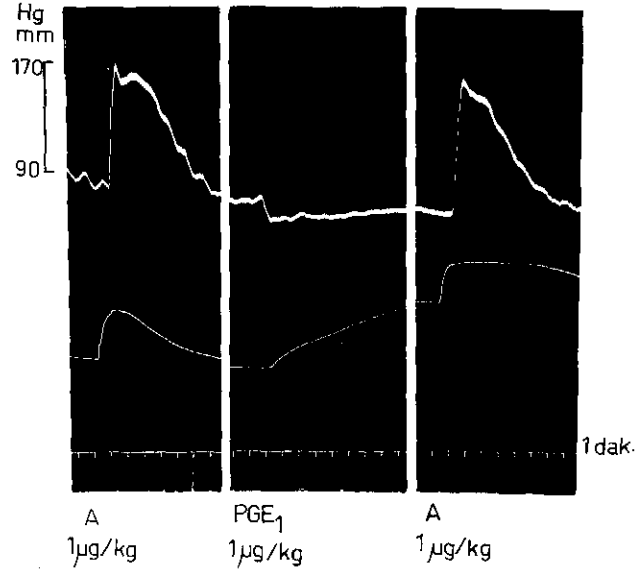
PGE₁'in arter basıncı ve membrana niktitans'a tesiri:

PGE₁ intravenöz yolla verildiği zaman arter basıncında düşmeye sebebiyet vermektedir. Bununla beraber arter basıncını düşüren minimum doz, membrana niktitans (M.N.) da herhangi bir kasılma husule getirmemektedir. Doz çok yükseltmesine rağmen (10 µg/kg) i.v. yolla verildiğinde M.N. da hiç bir kasılma elde edilememiştir. PGE₁ intraarteriel verildiği zaman M.N. da uzun süreli, yavaş yavaş yükselen bir kasılma tevlit etmektedir. Buna paralel olarak da arter basıncı düşmektedir. M.N. in kasılmasıyla arter basıncındaki düşme paralel seyretmektedir. Arter basıncının tekrar başlangıç seviyesine çıkması 1 ilâ 3 dakika içinde olmasına rağmen, M.N. in maksimal kasılması takriben 5 ilâ 10 dakika içinde olmakta ve bu kasılma çok daha uzun sürmektedir. PGE₁'in bu tesiri (Şekil 2.) de normal hayvanda, (Şekil 3) de reserpinize hayvanda görülmektedir. PGE₁'in normal hayvanlarda, bilateral adrenalectomize hayvanlarda ve reserpinize hayvanlarda arter basıncı ve M.N. üzerine olan tesirinin kantitatif ifadesi (Tablo 1.) de özetlenmiştir. PGE₁'in gerek arter basıncı ve gerekse M.N. üzerine olan etkisine, uzun aralıklarla tekrarlanan dozlar da verildiği zaman taşifilaksi olmamıştır.



Şekil 2.

Kedi, dişi, 3.5 kg. 80 mg/kg. i.v. chloralose ile anesteziye edilmiştir. Üst trase: arter basıncı alt trase: Membrana niktitans (M.N.), A= adrenalın i.v., DMPP = dimethylphenylpiperazinium i.v., PGE₁ = prostaglandin E₁ i.a.



Şekil 3.

Reserpinize kedi, erkek, 3 kg., 80 mg/kg. i.v. chloralose ile anesteziye edilmiştir. Üst trase: arter basıncı, alt trase: Membrana nictitans (M.N.), A = adrenalin i.v., PGE₁ = prostaglandin B₁ i.a.

TABLO 1

INTRAARTERIEL PGE₁ (1µg/kg) TATBIKİNDEN SONRA ARTER BASINCI VE MEMBRANA NİKTİTANS DAKİ DEĞİŞİKLİKLER.

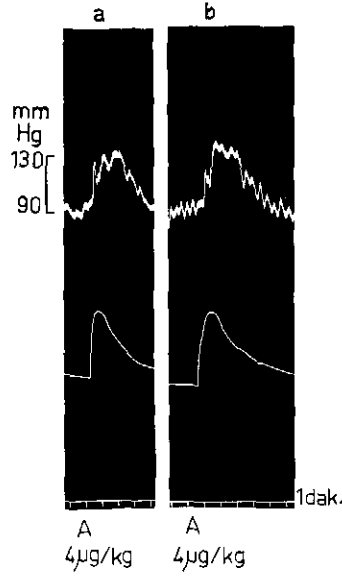
KEDI	KONTROL DEĞERLER		PGE ₁ DEN SONRAKİ DEĞERLER	
	ARTER BASINCI (mm. Hg)	MEMBRANA NİKTİTANS (mm.)	ARTER BASINCI (mm. Hg) Ortalama ± S.H.	MEMBRANA NİKTİTANS (mm.) Ortalama ± S.H.
NORMAL	0	0	7.0 ± 5.0 (n=8)	10.2 ± 3.1 (n=8)
RESERPİNİZE	0	0	23.2 ± 4.4 (n=5)	22.0 ± 5.1 (n=5)
BİLATERAL ADRENALEKTOMİZE	0	0	20.4 ± 5.5 (n=5)	22.8 ± 5.7 (n=5)

n . tecrübe adedi

Tablo 1.

Adrenalin cevabının PGE₁ ile değişmesi:

Adrenalin i.v.yolla verildiği zaman arter basıncını arttırmakta ve M.N. ı kasmaktadır.İ.a,verilen PGE₁ den sonra adrenalin cevabında bir potansiyalizasyon görülmektedir. (Şekil 4.) de bilateral adrenaletomize hayvanda i.v. A. cevabı üzerine PGE₁'in etkisi görülmektedir.İ.v.yolla verilen A in normal,reserpinize,bilateral adrenaletomize hayvanlarda arter basıncı ve M.N.üzerindeki tesirinin PGE₁ ile değişmesinin kantitatif ifadesi (Tablo 2.) de özetlenmiştir.



Şekil 4.

Kedi, erkek 2.8 kg., 80 mg/kg. i.v. chloralose ile anesteziye edilmiştir. Bilateral adrenal-ektomi yapılmıştır. Üst trase: arter basıncı, alt trase: Membrana niktitans, (a) = i.a. PGE_1 , (1 µg/kg.) önce, (b) = i.a. PGE_1 den sonra. A = adrenalin, i.v.

TABLO 2

ADRENALINE (1 μ g/kg. iv.) CEVABININ PGE₁ (1 μ g/kg. i.a.) İLE DEĞİŞMESİ

KEDI	KONTROL DEĞERLER		PGE ₁ DEN SONRAKI DEĞERLER	
	ARTER BASINCI (mm. Hg) Ortalama \pm S.H.	MEMBRANA NİKTİTANS (mm) Ortalama \pm S.H.	ARTER BASINCI (mm. Hg) Ortalama \pm S.H.	MEMBRANA NİKTİTANS (mm.) Ortalama \pm S.H.
NORMAL	51.0 \pm 10.6 (n=8)	13.1 \pm 4.1 (n=8)	72.8 \pm 13.8 (n=8)	22.3 \pm 3.8 (n=8)
RESERPİNİZE	94.0 \pm 5.2 (n=5)	20.4 \pm 3.5 (n=5)	100.6 \pm 10.4 (n=5)	34.2 \pm 2.0 (n=5)
BİLATERAL ADRENALEKTO- MİZE.	5.2 \pm 11.3 (n=5)	8.8 \pm 3.8 (n=5)	78.8 \pm 9.9 (n=5)	25.6 \pm 6.5 (n=5)

n. tecrübe sayısı

Tablo 2.

Dimethylphenylpiperazinium(DMPP) cevabının PGE₁ ile de-
ğişmesi:

Normal ve bilateral adrenaletomize hayvanlarda DMPP i.v.yolla verildiği zaman arter basıncını arttırmakta, M.N. 1 kasmaktadır. DMPP un cevabında, i.a. PGE₁ tatbikinden sonra sinyifikan bir değışme olmamıştır. (Tablo 3.) de normal, reserpinize, bilateral adrenaletomize hayvanlarda PGE₁ tatbikinden sonra DMPP un tesirinin kantitatif ifadesi özetlenmiştir.

TABLO 3

DMPP (10 µg /kg i.v.) CEVABININ PGE₁ (1 µg /kg i.o.) İLE DEĞİŞMESİ

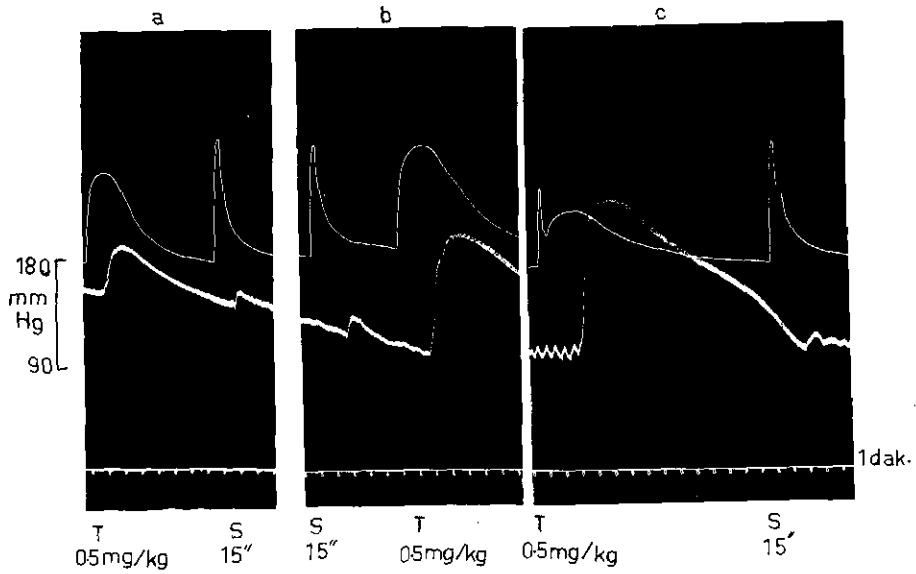
KEDİ	KONTROL DEĞERLER		PGE ₁ DEN SONRAKİ DEĞERLER	
	ARTER BASINCI (mm. Hg) Ortalama ± S.H.	MEMBRANA NIKTİTANS (mm) Ortalama ± S.H.	ARTER BASINCI (mm. Hg) Ortalama ± S.H.	MEMBRANA NIKTİTANS (mm.) Ortalama ± S.H.
NORMAL.	98.5 ± 9.8 (n=8)	53.3 ± 6.0 (n=8)	109.3 ± 10.4 (n=8)	58.1 ± 4.4 (n=8)
RESERPİNİZE	84.8 ± 10.3 (n=5)	9.8 ± 2.8 (n=5)	74.0 ± 8.5 (n=5)	30.4 ± 5.1 (n=5)
BİLATERAL ADRENALEKTOMİZE	81.6 ± 4.1 (n=5)	15.2 ± 6.7 (n=5)	78.8 ± 8.0 (n=5)	25.6 ± 6.3 (n=5)

n. tecrübe adedi

Tablo 3.

PGE₁'in preganglioner süperior servikal sempatik sinir stimülasyonu ve tiramin tesirini etkilemesi:

PGE₁ i.a. veya i.v.verildiği zaman, tiraminin arter basıncı ve M.N.üzerine olan tesirini sinyifikan olarak etkilememiştir. Aynı şekilde preganglioner sempatik stimülasyona M.N.in verdiği cevapta da sinyifikan bir değişme olmamıştır. Bazı bireysel tecrübelerde PGE₁ den sonra bir potansiyalizasyon mevcudiyeti dikkati çekmiş ve bu tesir atropin ile M.N.da kısmen bloke olmuştur (Şekil 5.).



Şekil 5.

Kedi, erkek, 3 kg., 80 mg/kg. i.v. chloralose ile anesteziye edilmiştir. Üst trase: Membrana niktis, alt trase: arter basıncı. (a) intakt, (b) PGE_1 (1µg/kg.) i.v. den sonra, (c) atropin 2 mg/kg. dan sonra.

T=tiramin i.v., S=stimülasyon, (parametreler: 5 v., 0.01 m sec. süre, 15 şok/saniye frekans)

PGE₁'in mide içi basıncına tesiri ve bu tesirin adrenerjik bloke edici maddelerle değişmesi:

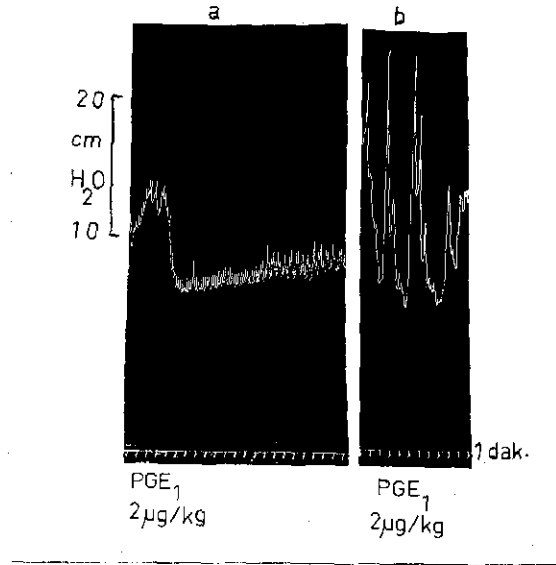
PGE₁ i.v.yola verildiği zaman intakt hayvanda mide hareketlerini inhibe etmektedir. Mide hareketlerindeki inhibisyon (Tablo 5.) de de özetlendiği gibi takriben 5,5 ilâ 2,5 dakika sürmektedir. Hayvanlar DHE (2 mg/kg.) ve propranolol (1 mg/kg.) ile tedavi edildikten sonra, PGE₁'in inhibitör etkisi bloke olmakta ayrıca mide içi tazyiki artmaktadır (Şekil 6.). İnhibisyon süresi ve mide içi tazyiki değişikliğine ait kantitatif değerler (Tablo 4.) ve (Tablo 5.) de özetlenmiştir.

TABLO 4

PGE₁ IN MIDE İÇİ TAZYİKİNE TESİRİ VE BU TESİRİN ADRENERJİK BLOKE EDİCİ MADDELERLE DEĞİŞMESİ

	MIDE İÇİ TAZYİKİ (mm. H ₂ O)	
	İNTAKT KEDİDE	DIHYDROERGOTAMINE (2mg/kg) VE PROPRANOLOL (1mg/kg) TEDAVİSİNDEN SONRA (i.v.)
PGE ₁ 2µg/kg i.v.	20	40
"	16	40
"	10	120
"	2	70
"	0	40
"	20	100
"	40	60
"	-	120
ORTALAMA ± S.H.	15,0 ± 5,0	74,0 ± 12,0 P < çok sinyifikan.

Tablo 4.



Şekil 6.

Kedi, erkek, 3.5 kg., 80 mg/kg i.v. chloralose ile anesteziye edilmiştir. Sun`i solunum altında (50 ml. enspirasyon hacmi 20/dakika) mide içi basıncı kaydedilmekte.

(a) intakt hayvan, (b) DHE (2 mg/kg) ve propranolol (1 mg/kg) dan sonra, PGE₁=prostaglandin E₁ i.v.

T A R T I Ő M A

PGE₁ genel manâda düz adeleyi kasan ve sistemik yolla verildiği zaman arter basıncını düşüren doymamış bir yağ asididir. Bu cismin farmakolojik tesirlerinin incelenmesinde otonom sinir sistemi ile etkileşmesine dair çeşitli tecrübeler yapılmıştır. Bu bakımdan PGE₁'in saf miyotropik tesiri haricinde (24), etkisinin kısmen de olsa otonom sinir sistemi aracılığı ile olabildiği ihtimali düşünölmektedir. Nitekim, Kayaalp ve Türker (44), PGE₁'in adrenal bezden katekolamin salgılanmasına sebebiyet verdiğini köpekte göstermişlerdir. Bu tesirin mekanizmasında PGE₁'in presinaptik bir mekanizma ile tesir ettiği, aynı müelliflerin başka bir çalışmasında da teyit edilmişdir (45). Bundan başka diğer bazı gözlemler PGE₁'in miyotropik hassasının otonom sinir sistemi ile yakın münasebeti olduğunu telkin eder mahiyettedir. Nitekim, Khairallah, Page ve Türker (46), PGE₁'in izole sıçan duodenumunu gevşettiğini ve bu tesirin adrenerjik mekanizma ile olduğunu göstermişlerdir. Filhakika, duodenum alfa ve beta bloke edici ajanlarla muamele edildikten sonra PGE₁ in gevşetici tesiri tamamen kalkmakta ve kasıcı bir etki ortaya çıkmaktadır. PGE₁'in bu kasıcı etkisi ne atropin ne de antihistaminikler ile bloke edilememesine rağmen bir sera-

tonin antagonisti olan bromolysergic acid (BOL) ile bloke olmaktadır.Çok yeni olarak Kabir Naimzada (39), PGE₁' in sempatik stimülasyona karşı cevabı potansiyalize ettiğini izole kobay vesicula seminalis ve hipogastrik sinir preparatında göstermiştir.Aynı potansiyalizasyon Mantegazza ve Kabir Naimzada (48) tarafından izole vas deferens preparatında da gösterilmiştir.

PGE₁' in gerek i.v., gerekse i.a. tatbik edilmesi M.N. in preganglionik stimülasyona karşı kontraksiyonlarında bir değişiklik yapmadığı Horton tarafından (36,37) daha evvelce bildirilmiştir.Buna mukabil Khairallah,Page ve Türker i.v. prostaglandin tatbikini müteakip M.N.in adrenali-ne karşı cevabının sinyifikan olarak arttığını fakat preganglionik stimülasyona karşı cevapta sinyifikan bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir(46).PGE₁ ganglionik transmisyondaki rolu bakımından Kayaalp ve Mc Isaac tarafından (43) tetkik edilmiş ve bu cismin ganglion transmisyonunda herhangi bir katkısı olmadığı neticesine varılmıştır.Bununla beraber bu mesele Türker,Khairallah,Kayaalp ve Kaymakçalan tarafından tekrar ele alınmış ve etüd edilmiştir (70).Bu çalışmada PGE₁ arter içine verildiği zaman M.N.1 kastiğı müşahade edilmiştir.Aynı tesir reserpinize veya phentolamine ile tedavi edilmiş hayvanlarda sinyifikan olarak azalmakta fakat tamamen kaybolmamaktadır . Diğer taraftan normal hayvanların phentolamine ve atropin ile tedavisinden sonra veya reserpinize hayvanların sadece atropin ile tedavisini müteakip M.N.in PGE₁' e karşı ce-

vabı tamamen kaybolmaktadır.

Bizim tecrübelerimizde PGE_1 i.v.yolla verildiği zaman yüksek dozlara rağmen M.N. da bir kontraksiyon husule getirmemekte ve arter basıncında kısa süreli bir düşmeye sebep olmaktadır. İntaarteriel verilen ufak dozlarda ise M.N. ı kasmakta ve arter basıncında yine kısa süreli bir düşme meydana getirmektedir. Bu tesir bilateral adrenalectomiden sonra değişmemekte, ayrıca reserpinize edilmiş hayvanlar da da görülmektedir. Bizim tecrübelerimizin enteresan bir yönü normal hayvanlara nazaran gerek reserpinize ve gerekse bilateral adrenalectomize hayvanlarda PGE_1 'e karşı daha kuvvetli bir cevabın alınmış olmasıdır. Bu noktanın izahı oldukça güçtür. Sadece normal ve reserpinize grup mukayese edilirse bu noktayı izah etmek bir bakıma oldukça kolaydır. Şöyleki, PGE_1 'in gerek ganglion seviyesinde ve gerekse post ganglioner adrenerjik nöronlarda katekolamin deşarjı yaparak sempatik tonusu azalttığı düşünülebilir. Bu tesir belki çok yavaş gelişen ve PGE_1 'in kontraktıl tesirinin tamamen haricinde bir etki olarak mütalâa edilebilir. Bilindiği gibi Paton ve Vizi (53) ganglion seviyesinde katekolaminle rin sinaptik transmisyonu Ach salgılanmasına mani olarak durdurduğunu göstermişlerdir. Bu durum bir an için kabul edilirse PGE_1 'in preganglioner stimülasyona karşı cevabı in hibe etmesi beklenirdiki, bu husus tecrübelerimizde müşahade edilmemiştir. Yani preganglioner stimülasyona karşı M.N. in cevabında PGE_1 'e karşı bir değişme görülmemiştir. PGE_1 in i.a. verilmeyi müteakkip adrenaline karşı olan cevabı