

175555

T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PROSTAGLANDİN E¹'in, MERKEZİ SINIR SİSTEMİNİ STİMÜLE ve
DEPRESSE EDEN İLÂÇLAR İLE ETKİLEŞMESİ

Eczacı: SUNA DURU

DOKTORA TEZİ

ANKARA, 1969

ÖN SÖZ

Tezin mevzuu'nun seçimi ve tanziminde büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr.Şükrü Kaymakçalan'a ve tezin tanzimi aynı zamanda metodize edilmesinde benden kıymetli yardımlarını hiç bir zaman esirgememiş olan Sayın Prof.Dr.Kâzım Türker'e ,tezin mevzuunun verilmesinde ve tezde kullanılan prostaglandin E¹ 'in substans halinde, Upjohn Araştırma laboratuvarlarından ,temininde büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Doç.Dr.Oğuz Kayaalp ve Dr.J.E.Pike'a, bu deneylerin devamını yardımı ile sağlayan , Hayvan Araştırma laboratuvar şefi Vet. Dr. Nail Odabaşoğluna ve deney sonuçlarının istatistikî değerlendirilmesinde ,yüksek yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof.Dr. Alâettin Kutsal'a huzurunuzda teşekkür etmeyi büyük bir borç bilirim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa:</u>
GENEL BİLGİ	1 - 30
AMAÇ	30
METOD VE MATERİYAL	31 - 37
NETİCELER	37 - 43
TARTIŞMA VE SONUÇ	43 - 47
ÖZET	47 - 48
LİTERATÜR	49 - 66
ŞEKİL, TABLO VE TRASELER	66

GENEL BİLGİ

Son senelerde yapılan araştırmalar Farmakolojiye yeni bir grup biyojen madde olan prostaglandinleri kazandırmıştır.

İnsan prostat ekstresinde biyolojik etkisi bulunan bir maddenin mevcudiyetini belirten ilk araştırmalar Battez ve Boulet tarafından 1913 de yapılmıştır.(69a) Bu araştırmacılar,taze insan prostat ekstresini ,köpek veni içine enjekte edince ,arter basıncının düştüğünü müşahede ettiler. Elde edilen neticeleri değerlendirmek oldukça zordu.Çünkü bu depresör tesir ,muhtelif organ dokularında hemen her zaman mevcut olan histamine, cholin, cholin ester veya adenine bileşiklerinden de husule gelebilirdi.

Bu biyojen maddeler üzerinde sistematik çalışmalar ,1930 da Kurzrok ve Lieb'in araştırmaları ile başlar. Bu araştırmacılar insan seminal mayinin ,izole edilmiş insan uterus adalesini ya tenbih ettiğini veya gevşettiğini gösterdiler. Uterus adalesi alınan hastanın , vak'a hikâyesi incelendiği zaman ,tam ve başarılı gebelik geçirmiş hastalardan alınan uterus adalesi seminal mayii tarafından gevşemeye uğratıldığı halde ,tam veya uzun süreli sterilite hikâyesi olan hastalardan alınan uterus adalesinin ise tenbih edildiği müşahede edilmiştir. Bilhassa Eliasson,Bygdeman ve ark. çalışmalarından sonra ,bu neticelerin değeri çok daha iyi anlaşılmıştır.(42) Buna rağmen Kurzrok ve Lieb'in müşahedeleri insan seminal mayinde bulunan bazı maddelerin değişik biyolojik etkili olabileceğini ilk defa ortaya koymuş bulunmaktadır.(20)

Bundan bir kaç sene sonra 1933 de M.W. Goldblatt(20) İngiltere-
de ve 1934 de U.S. von Euler (20) İsveçde birbirinden müstakil olarak, insan seminal mayinin düz adale üzerinde kuvvetli tenbih edici etkiye sahip olduğunu müşahede etmişlerdir.

Goldblatt 1933 deki çalışmalarında seminal mayii ekstrelerinin tavşanda arter basıncını düşürdüğünü ve tavşan izole barsak adale-

sini kastığını göstermiştir.

Von Euler , buna benzer etkinin maymun , koyun , keçi seminal mayisinde ve erkek koyunun vesiküler gland ekstresinde bulunduğu halde diğer bazı cins hayvanlarda mevcut olmadığını göstermiştir. Von Euler bu glandlerin lipid ekstrelerini hazırlamış ve aktivitenin lipidde eriyen asitler fraksiyonunda olduğunu göstermiştir. Aktif maddeye prostat mayii içinde bulunması dolayısı ile prostaglandin ismi verilmiştir.

Bu elde edilen sonuçların , o zaman araştırmacılar arasında yeterli ve beklenen ilgiyi doğurmadığı müşahede edilmektedir. Her halde bunun sebebini, araştırmacıların ikinci dünya harbinin meydana getirdiği tıbbi problemlere eğilmiş bulunmalarında aramak icap etmektedir.

1963 senesinden sonra prostaglandinlerin biyolojisi tekrar alâkayı çekmeye başlamıştır. Bundan başka diğer bazı doku ekstrelerinin de, aktif madde olan prostaglandin ihtiva etmesi üzerine prostaglandinler hakkındaki araştırmalar hızlandırılmıştır.

PROSTAGLANDİNLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Bergström (20 a) tarafından ilk yapılan kimyasal araştırmalar, müşahede edilen biyolojik aktivitenin yeni tip oldukça aktif, lipid solventlerde eriyebilen doymamış hidroksi yağ asitlerinden ileri geldiğini ortaya koymuştur.

1957 senesinde Bergström ve Sjövall (27,33,34) ,şimdi PGE¹ ve PGF¹ ismini verdiğimiz ilk iki prostaglandini ,koyun glandından saf kristal şeklinde izole ettiler. Bu maddelerin ultramikro ve spektrometrik analizleri bize bunların kapalı formüllerinin C₂₀H₃₄O₅ (PGE¹) ve C₂₀H₃₆O₅ (PGF¹) olduğunu göstermişlerdir. (26)

PGE¹'in tam kimyasal yapısının (-)-11~~α~~,15 (S) -dihydroxy - 9 oxo-13-trans-prostenoic asit olduğu tayininde, spektrometrik analizlerin

gaz kromotografi ile kombine olarak kullanılmasının büyük rolü olmuştur. (28,29,30,31,123)

Bunu takip eden senelerde birbirine yakın bir çok prostaglandinler , insan seminal mayii ve koyun vesiküler glandından izole edilip , yapıları tayin edilmiştir.(74,76,137,138,139,141) Prostaglandinlerin yapısında aynı carbon iskeleti bulunmaktadır.Bu iskelet esas itibarile " Prostanic acid"dir. Prostaglandinler 20 carbon atomlu doymamış hidroksiyağ asitleri olup,bu carbon atomlarından beşi siklopentan halkası teşkil etmektedirler.E tipindeki bütün prostaglandinler ,siklopentan halka üzerinde 11-hydroxy ve 9.keto grubu taşımaları ile karakterize edilirler.(Şekil 1)

Bu yapı zayıf alkaliler tarafından kolayca dehidrate olarak 10:11 doymamış ketona (PGA) dönüşür , bu da çift konjuge ketona (PGB) yeniden tanzim olunur. Bu maddelerin ultraviyole absorpsiyonları sıra ile 217 ve 278 μ bulunmuş ve bunlara PGE₂₁₇ ve PGE₂₇₈ ismi verilmiştir.(77)

Prostaglandin F bileşikleri E bileşiklerinin analogu olup, 9-keto grubu hidroksile indirgenmiştir. PGE'nin kimyasal redüksiyonu iki izomerik alkol verir. F_a ve F _{β} .(26) Bunlardan F izomeri tabii olarak bulunur.

Bütün primer prostaglandinler 13:14- trans çift bağ ihtiva ederler . E ve F bileşikleri bir çift bağ, E ve F iki çift bağ (5:6 cis çift bağ¹ ilâve edilmiştir) ve E ve F bileşikleri ise üç çift bağ (5:6 cis ve 17:18 cis çift bağları³ ilâve edilmiştir) ihtiva ederler. PGE₁ ve PGE₂ ye tekabül eden dehidratasyon mahsulü PGA ve PGB bileşikleri ye onların 19 hidroksi substitüsyon bileşikleri, insan seminal mayiinden izole edilmiştir.(74,76)

Belli başlı prostaglandinlerin açık formülleri aşağıda gösterilmiştir.

Prostaglandin E (PGE₁) = 11 α ,15-dihydroxy-9-oxo-prost-13-enoic acid

E (PGE₂) = 11 α ,15-dihydroxy-9-oxo-prost-5,13-dienoic acid

E (PGE₃) = 11 α ,15-dihydroxy-9-oxo-prost-5,13,17-trienoic acid

Prostaglandin F (PGF_{1 α}) = 9 α ,11,15-trihydroxy-prost-13-enoic acid

F (PGF_{2 α}) = 9 α ,11,15-trihydroxy-prost-5-13-dienoic acid

F (PGF_{3 α}) = 9 α ,11,15-trihydroxy-prost-5,13,17-trienoic acid

PROSTAGLANDINLERİN TABİİ OLARAK BULUNDUĞU YERLER:

Prostaglandinlerin memeli dokularının bir çoğunda bulunduğu muhakkaktır. İncelenen dokuların çoğunda prostaglandinin mevcudiyetine ait bulgular varsa da yaş dokudaki konsantrasyonu en fazla $\mu\text{g/g}$ olması analitik ayrılmasında ve identifikasyonunda güçlükler yaratmaktadır.

Kromatografik metodlar ve izotop dilüsyon analiz metodları muvafakiyetle kullanılmıştır. (32,44,45,138) İnce tabaka kromatografisi düz adalede yapılan biyolojik ayırım metodları ile birleştirilince çok hassas metodlar elde edilmiştir. Fakat halen bir çok fizyolojik çalışmaların yapıldığı seviyelere erişebilmek için, daha hassas metodlara ihtiyaç vardır.

Bu mevcut metodlarla yapılan araştırmalar neticesi, primer prostaglandinlerin, değişik bir çok dokularda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu dokular şunlardır. Akciğer(141), timus(32), beyin ve omurilik(3,53; 83,93,105,140), böbrek (55,111,112), iris(3,9), göbeğ kordonu(102),

insan amniyon zarı(103) bunlardan başka yağ(131,14-8), adrenaller (131,132),overler(207),mide(18,51),barsak (3,4)ve sinirlerde(133, 134) düşük konsantrasyonlarda bulunduğu veya buralarda açığa çıktığına ait kuvvetli deliller mevcuttur.

Prostaglandinlerin ,menstural ve amniotik mayilerinde bulunduğu gibi ,kobra ve arı zehirlerindeki yavaş tesir eden madde içinde de bulunduğu bilinmektedir.(50,65,103,20b)

İnsan ve koyun seminal mayiinde diğer dokulara nazaran daha çeşitli prostaglandinler mevcuttur.Funların total konsantrasyonu 100 µg/ml bulmaktadır.

BİYOSENTEZ VE SENTEZ:

Primer prostaglandinlerin yapısı aydınlatılınca sadece ensaturasyon derecesinde değişiklikler bulunduğu anlaşılmıştır.İlave çift bağların,tabii olarak bulunan 20 carbon atomlu, lüzumlu yağ asitlerindeki çift bağların metil ve karboksil gruplarına münasebetlerini muhafaza etmekte oldukları müşahede edilmiştir.Bu van Dorp ve ark. (58,59) aynı zamanda Bergström ve ark. (21,22) tarafından mustakil olarak ,koyun vesiküler gland homojenata nakube edilince,dihomo¹ linolenic acid (bütün-cis-eicosa-8,11,14-trienoic acid)den PGE₁ , arachidonic acid (bütün-cis-eicosa-5,8,11,14-tetraenoic acid)den PGE₂ ve bütün-cis-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoic acid'den PGE₃ teşekkül ettiğini göstermişlerdir.Bu biyosentez reaksiyonları ,öküz seminal veziküllerinde (162) akciğerinde(12),irisinde(60),midesinde (124),barsak mukozasında(20b),beyninde(105,124) ve insan endometriyumun parçalarında (20b) ve daha nadir olarakta uterus,timus,kalp, karaciğer,böbrek ve insan amniyon zarında gösterilmiştir.(144,20b)

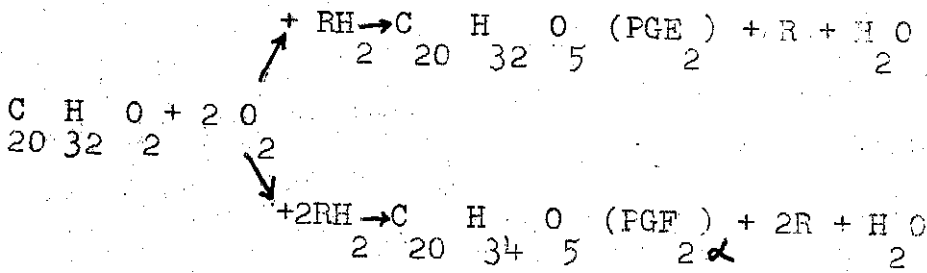
Bu biyosentez microsomal fraksiyonda bulunan bir enzim tarafından etkilenmiş olup, supernatant kısmında ısıya dayanıklı bir faktör ihtiva eder.(57,144,165)

Vesiküler gland homojenatında başlıca E bileşikleri elde edildiği halde, akciğer homojenatında F₂ ve E bileşikleri veya bunların metabolik ürünleri elde edilmiştir. Elde edilme nisbetleri glutathione, tetrahydrofolate, hydroquinone ilâvesi ile değişebilmektedir.

(144) Optimal şartlarda % 60 PGE₂ elde edilebilir. Enzim sistemi son zamanlarda eritilebilmiş ve kısmen pirüfiye edilmiştir. (145)

Bu biyosentezin mekanizmasını aydınlatan ilk çalışmalar, Ryhage, Samuelsson. (136), Nugteren ve van Dorp (122) tarafından mustakil olarak yapılmıştır. Samuelsson ve ark. tarafından yapılan çalışmaların genişletilmesi şekil (2) de teklif edilen mekanizmayı ortaya koymuştur. (78, 109, 143, 145) 9, 11 ve 15 .carbon atomlarındaki üç oksijen atomu, moleküler oksijenden elde edilmiştir.

PGE₂ ve PGF_{2α} 'nın biyosentezinin stoichiometrisi şöyledir.



Takdim edilen reaksiyonun mekanizması ,işaretli prekürsörlerin stereospesifik olarak geniş şekilde araştırmalara ile mümkün olmuştur. (75, 79, 109, 145)

Böylece siklik peroksit hem prostaglandin E ve hemde F'lerin direkt prekürsörü olarak görülmektedir. Fizyolojik görüş zaviyesinden enteresan olan, biyolojik yönden oldukça değişiklik gösteren bu bileşiklerin bulunuş nisbetleri ilâve edilen kofaktör 'un yapısı ve miktarı ile orantılı olarak değişmektedir. (57) Şimdiye kadar E ile F bileşikleri arasında direkt dönüşme müşahede edilmemiştir.

Substrat hususiyetleri üzerinde yapılan çalışmalar prekürsör asitlerde ,methylene bağlı olan çift bağ sistemi ω -6 ve yalnız

bir vaziyette ω -7 olduğu müddetçe C=18 den C=24 de değişen zincir uzunluğuna sahip olabilirler. (21,59,153)

Bazı izotopik olarak işaretlenmiş prostaglandinler hususi olarak, işaretlenmiş yağ asit prekürsörlerinden elde edilerek hazırlanmışlardır. (59,79) Biyolojik çalışmalar için prostaglandinlerin tritium gazı ile kısmi redüksiyonundan, işaretli prostaglandinler elde edilmiştir. (21,22,58,73,142)

Kobay akciğer homojenatından biyosentez yapıldığı zaman, E bileşiklerinin metabolizması tekrar daha etraflıca araştırılmıştır. (8,11,12,13) Şekil 2 ve 3 de görünen iki bileşik 15. carbondaki hidroksil grubunun dehidrojenasyonu, 13:14 carbon çift bağının redüksiyonu veya bu iki olayın bir arada meydana gelmesi ile teşekkül etmektedir. Domuz akciğerinde sadece 15. carbon da keton bileşiği husule gelir. Burada rol oynayan dehydrogenase enzimi izole edilmiş olup yüksek özelliğe ve spesifik analitik metodlarda özel kıymette bir yere haizdir. (20 d)

Bu bahsedilen metabolitlerde biyolojik aktiviteye haizdirler.

(6) Prostaglandin E bileşiklerinin buna benzer metabolizması insan dahil, diğer bazı tür hayvanların dokularında da rastlanmıştır.

(20 d) Metabolitler sıçanda PGE verildikten sonra kanda identifiye edilmişlerdir. (142) PGF_1 'nin idrardaki metaboliti, β oksidasyonla teşekkül etmiş dinör bileşik olduğu identifiye edilmiştir.

(72) Buna mukabil idrarda bulunan bir çok prostaglandin metabolitleri henüz identifiye edilmemişlerdir.

PROSTAGLANDİNLERİN BİYOTRANSFORMASYON VE METABOLİZMASI

Samuelsson tarafından (142) hazırlanan tritiumla işaretlenmiş PGE_1 yardımı ile, PGE_1 'in sıçanda metabolik akibetini tayin etmek mümkün olmuştur. İlaç tatbikini takip eden 20 saat içinde, radyoaktivitenin % 50 idrarda, % 10 dışkıda bulunmuştur. Yüksek tritium konsantrasyonlarına, böbrek ve karaciğerde rastlanmış olup, akciğer, sürrenaller, overler, uterus, hipofiz bezinde, plazma tritium seviyesinden biraz yüksek konsantrasyonda tritiuma rastlanmıştır. Koyunda yapılan araştırmalarda veziküler gland da, henle kabarcığında, overlerde, fallapian tüplerinde ve uterusda oldukça yüksek konsantrasyonlarda PGE_1 'e rastlanmıştır. (142)

Sıçanda, işaretli PGE_1 ile yapılan araştırmalar insanda olduğu gibi bu maddenin tamamen daha polar metabolitlere dönüştüğünü göstermiştir. (142)

Akciğer dokusunda yapılan araştırmalar PGE_1 'in $11\alpha,15$ dihydroxy-9-keto prostanoic acid (dihydro- PGE_1) ve 11α -hydroxy 9,15-diketo prostanoic acid (15 ketodihydro PGE_1)'e dönüştüğünü göstermiştir. (11) Bu olaylar esnasında çift bağının redüksiyonu mevzubahis olduğu gibi, 15 ketodihydro PGE_1 , 15. carbon atomundaki sekonder alkolde oksidasyona uğramaktadır. Bir çok türlerin, insan ve koyun dahil, akciğer homojenatında kısmi olmayan fraksiyonunda aktif enzimler mevcuttur. Aynı transformasyon, ince barsak ve böbrek gibi diğer dokularda da meydana gelmektedir. Bu metabolitlere sıçan idrarında rastlanmadığına göre, bunlar, ıtrahtan evvel tekrar metabolize olmaktadır. PGE_2 ve PGE_3 prensip olarak aynı yolla metabolize olmaktadır.

$PGF_{1\alpha}$ bir dereceye kadar 2,3 - dinör $PGF_{1\alpha}$ 'ya metabolize olmaktadır. (72)

PGE_2 'nin metabolizma çalışmaları tritiumla işaretlenmiş bileşik-

le yapılmıştır. Bu bileşik PGE deki Δ 17 çift bağının katalitik redüksiyonu ile elde edilmiştir.³ İşaretlenmiş bileşik, kobay akciğer homojenatı ile enkübe edildiğinde, tamamen daha az polar olan iki metabolite çevrilmiştir. Bunlardan biri $11\alpha,15$ dihydroxy 9-ketoprost,5 enoic acid olarak identifiye edilmiştir. Bu bileşik PGE 'nin arachidonic acid ile kobay akciğerinden biyosentezi esnasında da elde edilmiştir.² İkinci metabolitte 13. carbon atomunda sature edilmiştir. (bu ise alkali ile muamelesi sonunda ultraviole absorpsiyonun 278 m μ kaybı ile anlaşılır) bu madde katalitik hidrojenasyonla 15 ketodihydro PGE vermiş ve 11α -hydroxy 9,15 diketoprost - 5 enoic acid¹ olarak identifiye edilmiştir.

5,8,11,14,17 eicosapentaenoic acid¹⁴ C den elde edilen işaretli PGE 'ün kobay akciğer preparatının eriyebilen fraksiyonu ile enkübe edilince $11\alpha,15$ dihydroxy -9- ketoprosta 15,17 dienoic acid ve 11α , hydroxy 9,15 diketoprosta 5,17 acid diye identifiye edilen iki metabolite çevrilmektedir.(11)

Yukarıdakilerden anlaşılacağı üzere üç prostaglandinde (PGE , PGE , PGE) aynı şekilde metabolize olmaktadır. Bu olayda Δ ^{13 1} çift bağın redüksiyonu ve 15. carbondaki sekonder alkolün oksidasyonu bahis konusudur. Δ ¹³ çift bağın redüksiyonu 10,3 μ infraruj absorpsiyonun kaybına sebep olur (trans çift bağı) bu da bize diğer mevcut çift bağların cis olduğunu gösterir.

Domuz akciğer homojenatında PGE aynı zamanda vukubulan çift bağ redüksiyona uğramadan 15 keto- PGE¹ 'e çevrilmektedir. (81) Okside edici enzim olan 15 hydroxyprostaglandin dehydrogenase'in spesifik olarak 15. carbondaki hidroksil grubunu okside ettiği gösterilmiştir. Aktif kofaktör NAD⁺ olup NADP⁺ değildir.

3 H ile işaretlenmiş PGE 'in farede dağılımı Hanson ve Samuelsson (80) tarafından autoradyografik metodla incelenmiştir.

işaretli maddenin entravenöz enjeksiyondan sonra böbrek, karaciğer ve bağı dokusunda yüksek konsantrasyonda toplandığı, daha az fakat sınıfifikan miktarlarda akciğer, miyometriyum ve uterusda bulunduğu görülmüştür.

TESİR MEKANİZMASI:

PGE₁'in stimule edici etkisi, oksidatif metabolizmaya bağlı görünmektedir. Sıçan uterusunda anoksi, kasılma cevaplarını azaltırken dinitrophenol ve iodoacetic acid bu cevapları tamamen ortadan kaldırmaktadır. (125) Sıçan mide fundusunda, anoksi, siyanür ve karbon monoksit (bunların hepsi oksidatif metabolizmayı bloke edicidir), acetyl-choline kontraksiyonlarını etkilemeden (54) PGE₁'i inhibe ederler. Buna mukabil ascorbic acid ve indirgenmiş gluthathione, PGE₁'e verilen cevapları arttırır. Bundan başka PGE₁ anoksik şartlarada bağı gibi hareket etmektedir. (nitrojenlendirme). Adale nitrojenlendirilmiş tyrode solusyonu ile yıkanabilir ve oksijene döndükten sonra kontraksiyonların başladığı müşahede edilir. Buna benzeyen diğer bir olayda, PGE₁ azidli ve siyanürlü ortamda bulunuyorsa, bu inhibitörler yıkandıktan sonra kontraksiyonların başladığı görülmüştür.

Prostaglandinler arasında ve dokunun bunlara verdiği cevaplar arasındaki kalitatif ve kantitatif farkları izah edebilecek genel bir tesir mekanizması bilinmemektedir. Çeşitli farmakolojik blokörler nezdindeki aktif ve depolarize olmuş adaledeki, aktivite, direkt tesire delalet etmektedir. Sinirsel mekanizmayı inaktif hale getirmek için kobay taeni coli'sine botulinum toxinin tatbik edilmesi, PGE₁ aktivitesine tesir etmemiştir. (20 e) Bundan başka PGE₁, glicerinize edilmiş barsak düz adalesi - ATP sistemine veya onun gevşetici faktör sistemine tesir etmemiştir. (20 e) Buda tesir yerinin hücre zarında olduğunu ima eder mahiyettedir. (117)

Clegg ve ark. prostaglandinlerin direkt etkisinin hücre zarında olup bunun neticesinde hücre içi (intracelluler) tenbih ve kontraksiyonların başladığını iddia ederler.(49) Vogt (20 e) düz adale kontraksiyonlarında hidroksi yağ asitlerinin şelasyon merkezleri meydana getirdiğini ve Ca^{++} hücre zarından nakline sebep olduğunu yazmıştır.

Courtauld'un moleküler modelleri ,bunun PGE ve PGF için mümkün olduğunu ortaya koymuştur.(20 e) Bağlı calciumun ayrılması, Ca^{++} enflüksinin kolaylaşması, stimülasyonu kolaylıkla izah edebilir. (54)

Bu olay aynı zamanda kateşolamin antagonizmasında izah eder, çünkü kateşolaminlerin gevşetici tesirinin membranın polarizasyonunun artmasına bağlı olduğu kabul edilmektedir.(39)

Bu hipotezlerin doğru olduğuna bizi inandıran bazı bulgular mevcuttur. Meselâ , izole kalp preparatında PGE₁ stimülasyonu neticesi Ca^{45++} teşekkülünün arttığı görülmüştür. (108)Strong ve Bohr çok düşük PGE₁ ve PGA₁ konsantrasyonlarında (1-100ng/ml) damar düz adalesini intraselluler Ca^{++} aktivitesini ve actomyosin ATP ase sisteminin aktivitesini azaltarak ,gevşetebileceğini yazdılar.(151) Diğer agonistlerin potensiyalizasyonları, hücre membranının hipopolarizasyonu ile izah edilebilir.Bu ise normal olarak sabit Ca^{++} bulunduğu sahalarda muhtemelen Ca^{++} azaltarak mümkün olmaktadır. (107,151)

Prostaglandinlerde müşahede edilen eşiği alçaltıp,elektirik stimülasyonlarına cevabı arttırma olayları bu fikir desteklemektedir. (49,107)

Khairallah ve ark. (107) bu hipotezle Clegg ve arkadaşlarının ortaya sürdüğü hipotez arasındaki ihtilafları tartışmışlardır.Bundan başka , Ca^{++} hücre membranında bu kadar cüzi azaltılması,

stabilitesini azaltacak ve diğer agonistlerin tesirlerini potansiyalize olmasını izah edecektir.

Bir çok mekanizma çalışmalarında PGE₁ kullanılmıştır. Her ne kadar PGE₁ ve PGF_{1 α} 'nın bir çok düz adale üzerindeki etkileri kalitatif olarak benzerse de farklı reseptörler bahis konusu olabilir, böylece izole sıçan uterusunda PGE₁ ve PGF_{1 α} ya taşiflaksi meydana geldikten sonra, diğer prostaglandinlere normal cevap alınabilir. (1)

PROSTAGLANDİNLERİN BİYOLOJİK ETKİLERİ:

Son zamanlarda oldukça alaka çekmeye başlayan prostaglandinlerin fizyolojik rolleri daha katıyetle bilinmemekle beraber , çok küçük miktarda bile buldukları dokunun fonksiyonlarını değiştirebildiklerine göre , fizyolojik aktivitede ,regulatör gibi hareket etmeleri mümkündür.

I- Düz adale üzerine tesiri:

Prostaglandin E₁, E₂ ve A₁ köpeklerde mide sekresyonunu tesirli bir şekilde inhibe ederler. (135) Sıçan midesinde prostaglandin liberasyonu, prostaglandinlerin ,mide sekresyonunun kontrolünde rolü olabileceğini telkin etmektedir.

Barsak ve kolon preparasyonları ,prostaglandinlerin biyolojik ayırımında ve düz adale üzerindeki etkilerine tesir eden faktörlerin araştırılmasında ,oldukça geniş olarak kullanılmıştır.

In vitro olarak bazı barsak ve kolon preparasyonları 1 ng/ml veya daha az konsantrasyonlarda bile kontraksiyona sebep olduğu bilinmektedir. PGF_{1 α} 'ler umumiyetle tavşan barsağında daha etkili oldukları halde kobay ileumu ve kolonu üzerinde bir çok defalar daha az tesirlidir. (24, 87, 88, 102) PGE₁ (5 ng/ml) dozunda sıçan duodenumunu gevşetir. (107) Bu gevşetme α ve β adrenerjik blokörlerin kombinasyonunda (phentolamine+propranolol) veya reserpinize edilmiş sıçan

adalesinde ,kontraksiyona çevrilmektedir. Buna mukabil böyle bir kontraksiyon da bromolysergic acid tarafından bloke edilebilir.

PGE_1 muhtemelen sıçan duodenumundan kateşolamin ve seratonin liberasyonuna sebep olmaktadır.

In vitro olarak yapılan araştırmalarda ,köpek ve maymun üreterlerinin PGE_1 tarafından inhibe edilirken , $PGF_{1\alpha}$ tarafından stimule edildiği müşahede edilmiştir.(37,151,155)

Prostaglandinlerin ,trakea adalesi ve akciğerin enflasyona karşı gösterdiği rezistans üzerindeki etkisi , Konzett ve Rössler (20 f) metodu ile incelenmiştir. PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 , $PGF_{1\alpha}$, PGF_2 'ların trakea adalesini gevşettikleri ,bu gevşemenin PGF 'lerle ,bunlara muadil PGE 'lerden daha fazla meydana geldiği müşahede edilmiştir.(88,107,114) Konzett ve Rössler preparasyonunda, PGE_1 yalnız başına ,kobayda enflasyon rezistansına tesir etmemiştir. (85) Fakat tavşan ve kobayda vagal stimülasyonla başlatılan rezistansdaki artmayı antagonize etmiştir.(114) Kedide PGE_1 ve PGF_2 'nın her ikisinde akciğer rezistansını arttırmıştır.(7,114)

1968 de Sweatman ve Collier tarafından insan izole bronş adalesi üzerinde PGE_1 , PGE_2 veya PGE_2 nin $PGF_{2\alpha}$ ile karışımlarının ve ayrıca $PGF_{2\alpha}$ 'nin etkileri araştırılmıştır.(156) Yapılan deneylerde PGF_2 kontraksiyona sebep olurken , PGE_1 ve PGE_2 'nin gevşemeye sebep olduğu görülmüştür. $PGF_{2\alpha}$ (5,104) insan, akciğerinde mevcut olduğuna göre bronşiyal astımda görünen ,bronkokonstrüksiyondan mesul olabilir. PGE_2 de (104) insan akciğerinde bulunduğu göre , kontrakte eden $PGF_{2\alpha}$ ile gevşeme yapan PGE_2 arasında fonksiyonel bir ilgi mümkün görünmektedir.

PGE_1 'in tavşan gözünün ön boşluğuna 10 ng dozunda enjeksiyonu ,daimi miyosis yapmakta ve göz içi basıncının artmasına sebep olmaktadır.(160) Kedide ve maymundaki PGE_1 göz içine yapılan

enjeksiyondan sonra ,göz içi basıncında değişiklik olmaksızın miyosis husule geldiği görülmüştür. (160,161) Tavşandaki göz içi basıncının artmasının mekanizması bilinmemekle beraber aköz drainajla alakası olmadığı malumdur. PGE kedideki atropin midriyazisini geriye çevirir. (160) Fakat tavşanda prostaglandinin meydana getirdiği miyosisi propranolol bloke eder. (161) Buna mukabil tavşanda meydana gelen göz içi basıncının artmasını ne phenoxybenzamin nede propranolol etkiliyebilir. Alınan bu neticeler, meydana gelen miosis ve göz içi basıncının artmasının değişik mekanizmalara sahip olduğunu telkin etmektedir.

Prostaglandinlerden E₁, E₂, A₁ ve F₁'nin izole damar şeritleri üzerinde ,tesirleri incelenmiştir. (151) Köpek periferik direnç venlerinde ,düz adale bifazik doz - cevap eğrisi göstermektedir. Konsantrasyon 1-100 ng/ml olduğu zaman gevşeme , 10 µg/ml 'e kadar olan konsantrasyonlarda ise kontraksiyon görülmektedir. PGA en yüksek tesirli gevşetici olup onu sıra ile PGE₁, PGE₁ ve PGF₁ takip etmektedirler. Tavşan aortik ve köpek koroner arteriyel şeritleri, bu prostaglandinlere ,eşik konsantrasyonu 0,1 ng/ml olduğu zaman bile sadece kontraksiyon cevabını vermektedir. (107,151)

İzole superior mesentrik venler, spontan ritmik aktiviteye haizdirler. PGE₁, tavşan ve sıçanda kontraksiyonları arttırırken PGF₁ inaktiftir. Bunun tersi olarak köpek venlerini PGE₁ deprese eder ve PGF₁ bu aktiviteyi arttırır.

İn vivo olarak PGE₁, sıçan ve kobay mesanesinin motilite ve tonusunu arttırdığı gibi , hipogastrik sinir stimulasyonuna cevabı da arttırır. Her ne kadar in vitro olarak mesanenin cevabına sebep olmaz isede, acetylcholinin tesirini potansiyelize etmektedir.(99)

II- Kardiyovasküler etkisi:

a) Akut kardiyovasküler etkisi:

PGE_1 genel olarak ,köpek (19,48),keçi(84), tavşan(25,87),kobay (20 1),sıçan(61,84,164),fare(20 1) ve civciv(90,92)arter basıncını düşürür. Türlerin çoğu için minimal tesirli ,tek entravenöz doz 1-10 μ g/kg dır. Bu depresör etki atropinden (24), antihistaminiklerden (24), ganglion bloke edici ajanlardan sonra(47,48,61, 111) veya reserpinle (47,48,61) ve adrenerjik bloke edici ajanlarla (48,121) evvelce tedaviden sonra bile devam etmektedir.

PGE_1 , anesteziye edilmiş (111,121) veya edilmemiş köpeklerde (163) ve anesteziye edilmemiş sıçanlarda (164) kalp verimini artırır. *Kalp verimi artarken kan basıncı düştüğü için ,kan basıncı düşmesinin primer mekanizması priferik resistansı düşürmektir.* Intakt (bütün)köpekte ,entravenöz PGE_1 tatbikinden sonra meydana gelen kardiyak verimin artması, miyokardın kontraktilitesinin artması ile alakalıdır.(121)

Yapılan deneylerden ,köpekte pentobarbital anestezisi, vagotomi ve pentolinium ile yapılan blokajın, prostaglandinlerin depresör etkisine hassasiyeti en az 20 defa arttırmaktadır.(163) Bununla beraber,aynı sıçanda anestezi ve pentolinium kullanılarak yapılan mukayeseli araştırmalarda, PGE_1 'in depresör etkisine cevabını değiştirmedeği müşahade edilmiştir.(61) Burada muhtemel olan , düşük başlangıç basıncının ,artan hassasiyeti maskelenmiş olabilmektedir.

PGE_1 'in kardiyovasküler tesirleri için tatbik yolu mühimdir. Entraaortik enfüzyon , entravenöz tatbikten sonra daha bariz değişiklikler husule getirir.(19) Thorasik aorta yapılan enfüzyon ,aşağı karın aortuna yapılan enfüzyondan daha fazla depresör etkiye sahiptir.(48) PGE_1 'in akciğer tarafından alınma ve

metabolizması (10,71,80) ve kandan çabuk difüzyonu ,bu neticeleri izah eder. PGE₁ 'in ana karotit arteri içine enfüzyonunun kan basıncını pek az arttırmaması ve bu artmanın ganglion blokajından sonra iptal edilmesi vasokonstruksiyonun , sempatik refleksle meydana geldiğini telkin etmektedir.(48)

PGE₁ tatbikinin köpek (111,121,150), kedi (84), tavşan(17) ve kurbağa (20 m) 'ın arka ayaklarında ,hesaplanmış rezistansı arttırdığı müşahede edildiği gibi ,renal ,cutaneous ,kan akımını da arttırdığı görülmüştür.(87,121) Her ne kadar köpek femoral kan akımı üzerinde ,bradykinin ve eledoisinden daha az etkili isede, molar esas üzerinden glyceryl trinitrate , acetylcholine , isoproterenol veya histamineden daha etkili bulunmuştur.(121,150) Vasodilatör tesir, atropine , antihistamine olan tripelennamine veya β -adrenajik blokaj ajanı olan propranolol tarafından etkilenmez.(121, 150) PGE₂ aşağı yukarı PGE₁ kadar etkili olduğu halde PGE₃ daha az tesirlidir.(87)

Pulmoner damarlar, PGE₁ ve PGF_{2 α} ya değişik cevap verirler. PGE₁ pulmoner rezistansı ,intakt köpekte ,(116,121) perfüze edilmiş köpek akciğer lobunda (20 n) izole kan perfüzyonu yapılan kedi ve tavşan akciğerinde artırır.(20 n) Diğer taraftan PGF_{2 α} pulmoner arteriyel basıncı hem kedilerde (7) ve hemde köpeklerde (61,62) artırır.

PGE₁ , PGE₂ , PGA₁ veya PGF_{1 α} 'nın anesteziye köpeklerde karotit arter içine enjeksiyonu ,burun mukozaya ,damarlarının doza bağlı konstruksiyonuna ve burun pasajının rezistansında azalma göstermesine sebep olur.(152)

Von Euler , muhtemelen çoğu PGE₁ olan ham prostaglandini ,kediye tatbik ettiğinde portal basıncı arttırdığını ve karaciğerin renginin solmasına sebep olduğunu müşahede etmiştir.(20 n)

Prostaglandinin entravenöz tatbikinden sonra ,sade hepatic arterin değil , abdominel aortanında klampe edilmesi , karotit kan basıncının düşmesine engel olmakta , olduğuna göre kanın portal damarda toplanması,muhtemelen depresör etkiye sebep olmaktadır.

Von Eulerin diğer bir müşahedesine göre ,prostaglandin insan plasenta damarında rezistansı arttırmaktadır. Bu müşahede prostaglandinlerin insan göbek kordonunda, amniotik mayiinde ve amniyon zarında bulunmasından sonra, daha alakayı çekici olmuştur.

PGE kedi(35,115) ve tavşan (35,115) kalbinde kontrakti-
1
lite ve kalp hızı üzerine etkisizken ,sıçan (35, 115, 159) ,ko-
bay (35) ve tavukta (92) bu iki parametreyide arttırır. Kurbağa-
da , kalp hızı artmadığı halde , kontraktilite artmıştır.(35)

b) Renal vasopressör lipitlerinin etkileri:

Köpek, domuz (82, 119),tavşan (82,113), sıçan (82) ve insan (82, 119) böbreklerinin medulla kısmının ham lipit ekstreleri akut vasodepressör etkiye haizdirler.Bu lipitlerin tesirleri PGE veya
1
PGE ile mukayese edilebilecek niteliktedir. PGE 'in tavşan renal
2
medulla ekstresinde bulunduğu bildirilmiştir. (111) Fakat daha
1
yeni araştırmalar PGE 'nin tavşan böbrek lipitinde majör vasodep-
2
ressör etkiye haiz olduğunu göstermiştir. (55) Tavşan böbrek eks-
tresinden elde edilen lipide " medullin" ismi verilip daha sonra
PGA olarak identifiye edilmiştir.(111, 112)

2
Muirhead ve ark. (119,120) domuz böbreğinden nötral renal li-
pit hazırlayıp ,köpeğe per oral olarak tatbik edilince renoprival
hipertansiyonu suprese ettiğini müşahede ettiler.Bu lipit,saf olma-
masına rağmen köpekte renoprival hipertansiyona karşı günde
4 µg/kg olarak verilen dozların altında bile etkili olup, köpek
(118) ve tavşanda (20p) 10 günlük latent hipertansiyon devresin-
den sonra ağızdan verildiğinde kan basıncını düşürmüştür.

Anesteziye edilmiş köpeğin ,direkt olarak ,bir taraftaki renal arteri içine PGE₁ 'in subhipotensif dozdaki enfüzyonu yapıldığında ,idrara miktarı ,sodyum itrahi serbest su kleransı artar,glo-müler filtrasyon hızı sabit kalır ve p-aminohippurat itrahi azalır. (98,158) Neticeler, prostaglandin manitol diürezisi ,vasopressin enfüzyonu veya su yükleme esnasında da verilse aynıdır. Karşı böbrekte ,böyle bir tesir müşahede edilmez.

c) İnsan üzerinde yapılan araştırmalar:

1959 da iki insan üzerinde yapılan , 4-10 dakika süren kısa PGE₁ enfüzyonu (0,2-0,7 µg/kg/dakika) taşikardi,zayıf hipotansiyon ve kardiyak verimde azalma göstermiştir. (23) Elde edilen neticeler total periferik rezistansta fazla bir değişiklik belirtmemiştir.

Üç sıhhatli insana 20 dakika süre ile PGE₁ entavenöz olarak (0,1 -0,2 µg/kg/dakikada) verildiği zaman ,sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınç değişmediği halde ,kalp hızı dakikada 20 vuruş kadar artmıştır. Kalp katerizasyonu ile normal şahıslara 0,058 - 0,1 µg/kg/dakika PGE₁ tatbikinde meydana gelen sirkulasyon değişiklikleri arteriovenöz shunt olan hastalardaki gibi ,kardiyak verimi, oksijen alımına bağlı olarak artmaktadır. (20 o) Kalp hızının artması belki sempatik stimulasyondan (48) veya PGE₁ 'in kalp üzerine direkt etkisindedir. (121) Kalp hızı artmışken ,vuruş volümünde artması, venöz dönüşün artması ile neticelenir.(20 o) Enfüzyon dozları 0,1 µg/kg /dakika üzerine çıkınca kalp hızı daha artmakta, ortalama arteriyel basınç ve vuruş hacmi azaltmaktadır.

PGE₁ enfüzyon esnasında ,sağ ventrikül sistolik basıncı aynı kalırken ,nihai diyastolik basınç artmış vuruş hacmi , kardiyak verimi ve kalp hızına rağmen azalmıştır.(20 o)

Bu köpekte müşahede edildiği gibi, tek PGE enjeksiyonundan sonra , miyokardal fonksiyon eğrisinde değişiklikler telkin etmektedir. (121)

Damar içi PGE enfüzyonunda , insan bacaklarındaki periferik, kan akımında artma müşahede edilmiştir. Venöz oklüzyon , fletismografi metodu ile ölçüldüğü üzere , brakiyal artere , 0,1 ng/kg/dakika PGE enfüzyonu neticesi kan akımı iki misli artarken , doz 1 ng/kg/dakikaya çıkarılırsa kan akımının da 10 misli arttığı görülmüştür. (200) Bunun gibi femoral artere 1 ng/kg/dakika enfüzyonla verilince femoral venöz oksijen miktarında, kalp hızında ve kan basıncında değişiklik olmaksızın , artma müşahede edilmiştir. (200) Bu neticeler köpekte tek doz enjeksiyonundan sonra elde edildiği gibi , insan bacaklarında da kan akımının artmasına sebep olduğunu telkin etmektedir. (121)

III - Reprodüktif sisteme etkisi:

Prostaglandinler , sade insan semeninde bulunmayıp, dişi üreme organlarında mensturasyondan gebeliğe kadar mevcuttur. Doku- da prostaglandinlerin mevcudiyeti , bunların burada fizyolojik fonksiyonu olduğuna delâlet etmez. Bir kaç fizyolojik fonksiyon- dan mesul olarak görülmekte iseler de , bunlar şimdilik bir hipotez- den ileri gitmemektedirler.

İnsan seminal mayininin, prostaglandin konsantrasyonu en yüksek bulunmuştur. Ortalama olarak PGE bileşikleri 50 µg/ml , PGF bi- leşikleri 8 µg/ml , PGA ve PGB bileşikleri müştereken 50 µg/ml ve 19-hydroxy prostaglandinler 200 µg/ml konsantrasyonunda insan se- minel mayinde bulunurlar. (41,45,42) maymun (20g) , keçi(67) ve tavşan (97) seminal mayii de prostaglandin bakımından oldukça zen- gindirler.

Seminel Prostaglandin seviyelerinin, infertilite ile alakası araştırılmıştır. (45) Bu seviyenin ,sperm miktarı ,hareketi ve morfolojisi ile ilgili olmadığı görülmüştür.

Uterus ve tubler üzerinde prostaglandinlerin in vitro ve in vivo tesirleri geniş bir şekilde araştırılmıştır. İzole edilmiş sıçan ve kobay uterusu , E₁ ve E₂ prostaglandinleri tarafından kontraksiyona uğratılır. (7,24,67,87,88,130,154) Bir çok vak'alarda insan seminal mayinin izole insan miyometriumunun motilitesini inhibe ettiği müşahede edilmiştir. (66)

Uç, PGE bileşiğinde ,insan uterus şeritlerinde ,spontan kontraksiyonların ,tonus ,sıklık ve amplitudunu azaltır. (40,42) İnsan seminal mayinde bulunan ,muadil PGA,PGB ve 19 - hidroksi bileşikler ,buna benzer etkiye sahip olmakla beraber ,daha yüksek konsantrasyonlara lüzum gösterirler. Prostaglandin karışımlarında tesir toplamsal olmaktadır. Hem dehidrate hemda 19 - hidroksi prostaglandinlerin ,insan seminal mayinin total etkisine ,bariz bir katkıda buldukları muhakkaktır. (43) PGF₁ ve PGF₂ , PGE bileşiklerinden farklı etkiye sahiptirler.Fu iki madde her zaman miyometriumun kontraksiyonuna sebep olurlar. (40,147)

İzole edilmiş insan miyometrium şeritlerinin hassasiyetini, hormonal durum açıkça etkiler. Ovülasyon zamanında , PGE₁ 'in gevşetici tesirine bu şeritlerin 3-5 defa daha hassas olduğu müşahede edilmiştir. (40,42) Buna mukabil mensturasyondan hemen evvel alınan şeritlerde , mensturasyon stimulanı olan PGF₂ ya daha hassas bulunmuştur. (65,129) Miyometriumdan gebelik esnasında izole edilen şeritler ise PGF₂ bileşiklerine daha hassas bulunmuşlardır. (40)

In vitro olarak progestrone ilâvesi kobay ve sıçan uterusunun PGE₁ ve PGF₂ ya hassasiyetini deprese etmiştir. (154)

Hayvanın estrogen veya estrogen , progesteron kombinasyonu ile tedavisinin pek az bir etkiye sebep olduğu (67,154), bazan izole uterusda hassasiyeti arttırdığı (7), veya azalttığı bildirilmiştir.(36,130)

İnsan fallopian tüpleri ,eşit uzunlukta dört parçaya ayrılıp, izole düz adale banyosunda deheye hazırlanmıştır. PGE₁ ve PGE₂ uterusu en yakın parçada kontraksiyona ve diğerlerinde gevşemeye sebep olmuşlardır. (146) Menstural siklus sensitivitesinde belirli bir değişiklik görülmemiştir.(20h) PGF_{1 α} ve PGF_{2 α} fallopian tüplerinin bütün kısımlarında kontraksiyona sebep olmuştur.(147) In vitro olarak tavşan fallopian tübünde motilite PGE₁ tarafından azaltılmış olup, koyun salpenks'i üzerinde yapılan araştırmalardan sabit neticeler alınamamıştır.(96)

In vivo olarak yapılan deneylerde, kedi ve sıçan uterusu PGE₁ in vasodepressör dozlarına cevap vermez.(67) Kobay uterusu PGE₁ in 1 μ g/kg entravenöz enjeksiyonundan sonra kasılır.(20 h) Tavşan uterusu ile yapılan deneylerde değişen neticeler bildirilmiştir.(67,96)

İnsanda, vajinaya sperm veya insan seminal mayii ekstresi depozite edildiğinde ,gebe olmayan insan uterusunda ya stimulyon veya stimulyonu takip eden inhibisyon müşahede edilmiştir.(20h) Koitus esnasında arka hipofiz hormon ifrazatı bildirilmiştir. (20 h) Arka hipofiz hormonlarının entravenöz enfüzyonu esnasında, uterusun, insan seminal mayii ekstresine cevabı, devamlı inhibisyon olarak müşahede edilmiştir.Bu inhibisyonun sperm naklini kolaylaştıracağı bildirilmiştir.(20h)Rubin tekniği kullanılarak yapılan araştırmalarda ,bazı hastalarda, insan seminal mayii ekstresi tatbikinden sonra ,tublerdeki rezistansın oldukça arttığı müşahede edilmiştir. (68) Bundan başka prostaglandinlerin, yumurtanın

fallopian tublerinde kalmasını sağlayarak, fertilitiyi temin edebileceği teklif edilmiştir. (20h)

In vivo olarak bütün PGE'lerin tavşan fallopian tublerinde motilitiyi azalttıkları bildirilmiştir. (87) Diğer taraftan PGE'lerin in vivo olarak, tavşan fallopian tublerini stimüle ettikleri müşahede edilmiştir. (87,88)

Caldeyro-Barcia ve arkadaşlarının tekniği kullanılarak, ham prostaglandinlerin gebe insan uterusu üzerindeki tesiri araştırılmış ve enteresan neticeler alınmıştır. (46) Araştırmalar hastahaneye girip tedavi maksadı ile düşük yapan 14-22 haftalık hamile hastalarda ve hamileliğin sonuna gelmiş (34-40 hafta) gönüllü hastalarda yapılmıştır. PGE₁ ve PGE₂ entavenöz enfüze edildiğinde, uterus motilitesi artmıştır. Tesir in vitro deneylerde düşük doz PGE₁ ile elde edilene benzemekte idi. Artan tonusu, artmış muntazam olmayan kontraksiyon etkisi takip etmiştir. Motilite inhibisyonuna hiç bir vak'ada rastlanmamıştır.

Başka bir çalışmada Wiqvist ve ark. bildirdiğine göre (20i) gebeliğin ortasına gelmiş hastalarda 100 µg PGE₁ veya 500 µg PGF_{2α}'nın tek entavenöz veya entramüsküler enjeksiyonu, uterus tonusunda oldukça artmaya sebep olmuştur. Bu tesir entavenöz tatbik edilen 0,2 mg ergot alkaloidlerinin meydana getirdiği tesire eşit bulunmuştur. Bu neticeler, düşüklerden ve doğumdan sonra meydana gelen kanamaların önüne geçilmesinde prostaglandinlerin kullanılabileceğini göstermektedir.

Clitheroe ve Pickles (50) menstural kandan, düz adaleyi stimule eden iki unsur ayırdılar, A unsuru başlıca PGF_{2α} olup, pek az miktarda PGE₂ ihtiva etmekte idi. (65) Muhtemelen mensturasyon prostaglandinleri endometriumunda, mensturasyon esnasında meydana gelmektedir. (65) Püberte esnasında araştırmaya tabi tutulan bir hastada

ovüler olmayan siklusta prostaglandin kaybı ,ovüler sıklustakinin 1/5 'i bulunmuştur. (127,128) Bu bize menstural prostaglandin yapımının hormonal kontrol altında olabileceğini telkin etmektedir.

Pickles, dismenorea'nın menstural lipitlerin fazla prodüksiyonunu veya dışarı atılmasına engel olan bir hadise ile beraber olabileceğini ,telkin etti. (15,126) Bu görüşe uyan diğer bir bulguda PGF^{2α} (0,5 µg), dilatasyon ve küretajdan sonra uterusu tetkik edildiğinde kontraktıl aktiviteyi stimule etmiş olmasındır. (201)

Karim ve Devlin (103) prostaglandin E₁ , E₂ , F_{1α} ve F_{2α} 'nın insan amniotik mayiinde ve göbek kordonu damarlarında bulunduğu halde ,plasenta dokusunda bulunmadığını göstermişlerdir.

In vitroda, insan amnion zarının , prostaglandin senteze edebilmesi (20 g) ve amniyon zarında prostaglandin konsantrasyonunun amniotik mayiinden 10-30 defa fazla olması nedenleri ile , prostaglandinlerin amniyon zarı tarafından yapıldığı düşünölmüştür. Amniotik mayiinde olduğu gibi , amniyon zarı ,gestasyonun ilk zamanlarında pek az miktarda PGE₁ ihtiva eder. Halbuki doğum esnasında burada çok miktarda PGF_{1α} (600µg/g) ve PGF_{2α} (800 µg/g) bulunmuştur. Menstural prostaglandinleri meydana getiren salgılı endometriyum, amniyon dış zarını husule getirir. Bu observasyonlar amniotik prostaglandinlerin doğumu başlattığına bir delil değildir. Karim (100) prostaglandinlerin doğumda göbek damarını kontraksiyona uğratabileceklerini bildirmiştir.

1V- Sinir sistemi üzerine etkisi:

a) Prostaglandinlerin sinir stimulasyonu ile açığa çıkması:

Prostaglandin ve benzeri maddeler beyinde mevcut olup (2,53, 91,93,140), kedi serebral ve serebellar korteksinden izole edilmiştir. (53,130) Kedi serebral korteksinden spontan salgılanması 0,05 - 0,5 ng PGE₁ ekuvalan / 1 cm / dakika bulunmuştur. (131)

Direkt elektirik stimulasyonu ile somato sensori korteksten salgılanma miktarı oldukça arttırılabilir ve aynı zamanda kontralateral korteksten salgılanmasına da vesile olunur. Korpus kallosium kısmında salgılanma sadece stimule edilen tarafa münhasır kalır. Bundan başka radyal sinirin stimulasyonu, sade kontralateral korteksten salgılanmaya sebep olur. Bu salgılama stimulasyon frekansına bağlı olup, maksimal tesirinin 0,25 -1 / saniye ve minimal tesirin 30-100/ saniye stimulasyon sayısında bulunması, bu tesirin sinaptik yol izlediğini telkin etmektedir. Santral stimulan olan picrotoxin, pentylenetetrazol ve stychnine de, prostaglandinlerin serebral salgılanmasına sebep olmaktadır. Superfüzasyon ile elde edilen maddelerin biyolojik ayırımı ve ince tabaka kromatografisindeki davranışından, spontan olarak salgılanan maddenin belli başlı unsuru PGF_{2α} ve stimulasyonla salgılanmasına sebep olunan maddenin ise PGE ve PGF_α karışımı olduğu bulunmuştur. (130) Kedi serebellumundan spontan olarak salgılanan maddenin PGF_α aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. (53) Sığan serebral korteks homojenatlarının, subfraksiyonizasyonu, prostaglandin F'lerin daha eşit dağılımına mukabil E'lerin daha ziyade sinir ucu fraksiyonlarında bulunduğunu göstermiştir. Sadece daha hafif microsomal, prostaglandinleri senteze edebilirler. (105)

Perfüze edilmiş kurbağa omuriliğinde en az 6 düz adale stimule eden maddenin salgılandığı anlaşılıp, bunlar geçici olarak PGE₁ ve PGF_{1α} olarak dentifiye edilmiştir. (133) PGE₁ spontan olarak meydana gelirken PGF_{1α}'in arka bacak stimulasyonu, serotonin dopa veya tranilycpramine etkisi altında açığa çıktığı, fakat adrenalinin tesirsiz olduğu müşahede edilmiştir. Tranilycpramine ile kurbağaların tedavisinden sonra, spontan ve stimulasyon neticesi meydana gelen salgılamada ortadan kalkmıştır.

Bu netice prostaglandin depolarının boşalmasına delâlet edebilir.

Birbirine benzemeyen periferik dokuda prostaglandinlerin açığa çıkması incelendiği zaman ,bunun sinir aktivitesi neticesi olduğu müşahede edilmiştir. Locke solüsyonunda in situ olarak perfüze edilmiş ,kedi adrenal glandında PGE₁'nin açığa çıkması acetylcholine tarafından stimule edilmiştir. (132) Perfüze sıçan adrenal preparatında ,hem ACTH ve hemde acetylcholine , prostaglandine benzer maddelerin salgılanmasını arttırmıştır. (149) Kedi adrenalinde acetylcholine bağlı bu artış , calcium eksikliğinde görülmez. (149) Prostaglandinlerin açığa çıkması kateşolamin ifrazatına ,bağlı değildir, Ortama nicotine ve calciumsuz ortamda calcium ilâvesi sadece kateşolamin ifrazatını arttırır. (149) Adrenaline ve noradrenaline perfüzyonu kedi adrenalinden prostaglandin ifrazını arttırmadığı gibi (132) , PGE₁'in damar içi enjeksiyonunda kateşolamin ifrazını da stimule etmez. (85) Kedi adrenalinde açığa çıkan prostaglandinin ,senteze edildiği veya bağlı halden serbest hale geçmesi neticesi meydana gelmesi muhtemeldir.Çünkü bu glandın prostaglandin muhtevası dışarı akan venöz kandakinin 1/10 'u kadar bulunmuş olup acetylcholine ile stimule edilmiş veya edilmemiş glandın prostaglandin miktarının aynı olduğu müşahede edilmiştir. (132) Bundan başka gerek acetylcholine ve gerekse ACTH sıçan homojenatında prostaglandin meydana gelmesini teşvik edebilir. (149)

Köpek izole perfüze arka bacak preparasyonunda PGE₁ tatbikinin adrenal medullaadan kateşolamin ifrazına sebep olduğu Kayaalp ve Türker tarafından gösterilmiştir. (106)

Sıçan izole phrenic sinir - diyafram preparasyonunda ,gerek sinir stimülasyonu ve gerekse adrenaline veya noradrenaline ilâvesi olsun, prostaglandine benzer maddelerin ve serbest yağ asitleri

nin açığa çıkmasını arttırır. Burada esas unsurunun PGE olduğu görülmektedir. Bu netice, yani açığa çıkmanın artması, physostigmine, acetylcholine veya tubocurarine ilâvesi ile azalıp, çoğalmadığına göre, diyaframın cevabından ziyade, sinir uçlarındaki tesirinden doğmaktadır. (131, 134)

Prostaglandinlerin ifrazı izole sıçan mide preparasyonunda, vagal veya transmurāl stimulyasyondan sonra artar. Bu observasyonlar birbirinden ayrı olarak iki araştırma laboratuvarı tarafından müşahede edilmiştir. Bennett ve ark. (18) stimule edilmeyen midede, az bir miktar prostaglandin ifrazına rağmen, stimule edilen midede daha ziyade PGE ifrazını müşahede etmişlerdir.

Cocconi ve ark. (51) stimule edilmemiş mideden mebzul miktarda PGF_{1α} ifraz edildiğini ve stimulyasyondan sonra mideden PGE ve PGF₂ ifraz edildiğini müşahede etmişlerdir.

Yapılan deneylerde görülen bu ihtilafın, şimdilik yegane izahı, kullanılan sıçanlardaki tür farkıdır. Prostaglandin ifrazı, hyoscinele bloke edilip (51) hexamethonium veya tetradotoxin (18) tarafından azaltılabilir. Sinir liflerinin dejenerasyonunu sağlamak için üç gün soğukta muhafaza edilen mide preparasyonlarında, prostaglandin ifrazının devam ettiğine göre, prostaglandinlerin mide adale hücrelerinde açığa çıkması muhtemeldir. (51) Bu prostaglandinlerin, hücre membranında, fosfolipitlerle kombine olarak bulunan arachidonic acidten biyosentez ile meydana geldiği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu fosfolipitlerin midede, poliansature lipidlerin ekseriyetini teşkil ettiği halde, burada çok az serbest arachidonic acid bulunduğu müşahede edilmiştir. (51, 124)

Köpekte splenik sinirin stimulyasyonu, venöz akımda PGE konsantrasyonunun 200 ng/ml yükselmesine sebep olmaktadır. (18, 56) Adrenalin veya noradrenalinin entavenöz veya splenik arteriyel enjeksi-

yonu prostaglandinlerin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Phentolamine veya phenoxybenzamine ile evvelden tedavi edilme , stimulas-yon veya kateşolamin enjeksiyonu ile meydana gelen ,splenik kon--traksiyon ve prostaglandin ifrazatını ortadan kaldırmaktadır.

İzole edilmiş sıçan epididimal yağ bezelerinde, az miktarda spontan prostaglandine benzer maddeler açığa çıkarkı , bu açığa çıkma sinir stimulasyonu veya kateşolamin ilâvesi ile bir kaç mis-line çıkarılabilir. Sinir stimulasyonu tarafından salgılanmanın artması ortamda glucose bulunmasına bağlı isede, kateşolamin tara-fından artma böyle bir şarta bağlı değildir, (131, 148) Spontan lipoliz üzerine hiç bir etkisi olmayan konsantrasyonda PGE (1ng/ml) sinir stimulasyonu esnasında yağ asitlerinin açığa çıkmasını ta-mamen bloke ettiğine göre, meydana gelen prostaglandin miktarı fizyolojik bir ehemmiyete haiz olabilir. (20k) Bu mevzu ile alaka-li olarak , Rosell'in (20k) raporu oldukça alaka çekicidir. Bu bulguya göre köpek yağ dokusunda, in vivo olarak sempatik sinir stimulasyonu esnasında , α adrenerjik blokaj yağ asitlerin açığa çıkmasını arttırır. Eğer biz, dalakta olduğu gibi (18,56) yağ dokusun-da da α adrenerjik blokajın ,stimule edilen prostaglandinin açığa çıkmasını önlendiğini kabul edersek ,artan ifrazat , prostag-landinlerin yağ asit ifrazındaki inhibisyonunu, selektif olarak ortadan kaldırma özelliğine bağlanabilir.

Beck ve ark. (17) köpek arka bacağında , bazı adrenerjik sinir bloke edici ajanlar nezdinde (xylocholine , reserpine veya guanet-hidine) sempatik sinir stimulasyonundan sonra , uzun süren dilatas-yon bildirmişlerdir. Bu uzun süreli dilatasyon , acetylcholine , histamine , adenine nucleotidler ve bradykinin aracılığı ile ol-mamakta ve damar içine PGE tathiki tarafından taklit edilebil-mektedir. Dışarı akan kanda , prostaglandin tayini için yapılan

teşebbüsler başarısızlığa uğramıştır. Bu devamlı dilatasyon, PGE₁'in artan dozlarda damar içi enfüzyonu ile , damar içine acetylcholin enjeksiyonu veya devamlı dilatasyondan evvel kolinerjik mekanizması ile meydana gelen geçici dilatasyonda ,daha bariz bir şekilde azaltılmaktadır.(16) Bu bulgular uzun süren dilator mediyatör ile PGE₁'in aynı reseptörleri işgal ettiğine ait hipoteze uygunluk göstermektedir.

Bir çok değişik şartlarda müşahede edilen ,sinir aktivitesi ile prostaglandin açığa çıkması arasındaki münasebet , bu maddelerin hücre membranı ve sinir fizyolojisinde mühim rol oynadıklarına delâlet eder.

b) Santral sinir sistemine etkisi:

Prostaglandinler santral sinir sisteminin bulunduğu ve orada salgılandığı gibi, bunların santral sinir sisteminde fizyolojik rolleri olduğu spekülasyonları mevcuttur.(93,94,130)

Anesteziye edilmemiş kedide ,PGE₁'in 7-20 µg/kg dozları vankrikül içine tatbik edildiğinde ,spontan aktiviteyi azaltıp, sersemlik ve katatoni meydana getirdiği müşahede edilmiş olup, hayvanın 48 saat sonra tamamen normale döndüğü görülmüştür. (86) Buna mukabil PGE₁ , 20 µg/kg dozunda entravenöz tatbik edildiğinde spontan aktiviteyi sadece pek az azalttığı görülmüştür. Cıvcivlerde kan beyin bariyeri teşekkül etmeden evvel PGE₁, PGE₂, ve PGE₃'ün entravenöz tatbiki spontan aktiviteyi oldukça azaltmıştır. PGF_{2α}'nin benzer dozlarda vankrikül içine tatbiki kedide belirli bir etki husule getirmediği halde cıvcivlerde entravenöz tatbiki ayaklarda tonik uzamaya sebep olmuştur.

Mukayese ile , PGE₁ veya PGF_{2α}'nin entravenöz enjeksiyonundan sonra , gastrocnemus adalesinde gerilmenin arttığı görülmüştür. Bu artmanın statik sinirin kesilmesi ile iptal edilebildiği halde

dorsal sinir kökünün kesilmesi ile iptal edilmediği müşahede edilmiştir. (89,92,94) Prostaglandinler ,adale gerilimini arttıran dozların altında tatbik edilince, spinal hayvanda çapraz ekstensör refleksleri arttırmakta olup patella reflekslerine etkisizdir. Bu neticeler, omur ilik üzerine etkiye delâlet etmektedir.Tesir muhtemelen, inhibe edici yolların inhibisyonundan ziyade ,eksite edici sinir yollarının stimulasyonundan ileri gelmektedir. Çünkü PGE₁ ipsilateral hamistring adale veya peroneal sinirin elektirik stimulasyonu ile meydana getirilen çapraz ekstensör refleksin inhibisyonuna tesir etmemiştir.

Bu deneyler primer tesirin omur ilik üzerinde olduğunu işaret ederken kedide intakt beyin bulunduğu adale etkisinin önlenmediği ve PGE₂ ,civayde etkilerinin aşikarlaştığını gösterir.Bundan evvel anestezi edilmiş kedide(110) bildirilen menfi neticelere mukabil ,Avanzio ve ark. (14) anestezi edilmemiş deserebre kedide, prostaglandinleri daha yüksek merkezlerde spesifik etkiye sahip olabileceklerini gösterdiler. Bunlar PGE₁ , PGE₂ veya PGE₂'yi beyin sapındaki nöronlara münferit olarak tatbik ederek ,deşarj hızını değerlendirmişlerdir. Teneye tabi tutulan nöronların 1/4'i tesir altında kalmış olup, eksitasyon ,inhibisyona galip bulunmuştur. Tekrar edilen tatbikten sonra prostaglandinlere karşı taşiflaksi husule geldiği halde, acetylcholine ve noadrenaline taşiflaksi husule gelmemiştir. Üç prostaglandin arasında çapraz taşiflaksi husule gelmeyip ,aynı nöron üzerindeki tesirleri ,eğer mevcutsa,daima aynı istikamette bulunmuştur. Acetylcholine ya eksitasyon yada inhibisyon husule getirmiş olup, bu tesirin istikameti prostaglandinlerinkine benzemediği müşahede edilmiştir.

Kedide, prostaglandinlerin spinal refleksler üzerindeki etkileri elektrofizyolojik metodlarla ölçülmüştür. Bu deneylerde(63),

PGE₁ (3,5 - 17, 8 µg/kg) dozlarında aortaya enjekte edildiğinde monosinaptik reflekslerin azaldığı müşahade edilmiştir. PGF_{1α} (2,4 - 3,5 µg/kg) dozunda tatbik edildiğinde kedide monosinaptik reflekslerde inhibisyon görülmüştür. Fakat PGF_{2α} (1,4 -17,8 ug/kg) dozlarında aortaya enjeksiyonu sonucu monosinaptik reflekslerde değişen neticeler elde edilmiş olup, yüksek dozlarda inhibisyon meydana gelmiştir. Böylece daha evvel kedi beyinde mevcudiyeti ispat edilen iki prostaglandinin (PGE₁ ve PGF_{2α}) monosinaptik refleksler üzerinde bariz ve uzun süren tesirleri olduğu ortaya konmuş olmaktadır.

AMAC

Prostaglandinler santral sinir sisteminin muhtelif bölgelerinden izole edilmiş olup, dışardan verilince bazı farmakolojik etkileri olması ve elektirik stimulasyon sonucu beyindeki miktarlarında değişiklik görülmesi, bu maddelerin santral sinir sisteminde mediyatör olabileceğini telkin etmektedir. (83, 87, 14, 94, 92, 53, 63, 95) Kimyaca izole edilmiş olan bu maddelerin bu muhtemel mediyatör rollerini daha aydınlatabilmek için ,tesirleri daha ziyade santral sinir sistemine olan ve mekanizmaları klasik olarak bilinen muhtelif droglarla, prostaglandinlerin etkileşmesini incelemek üzere bu çalışma plânlaştırılmıştır.

METOD VE MATERİYAL

Bu araştırmada PGE₁'in santral sinir sistemi stimulanları ve depresanları ile etkileşmesi incelenmiştir. Deneylerde intakt hayvan kullanılmıştır. Substans halinde temin edilen PGE₁, % 96 etil alkolde 1 mg/1 ml konsantrasyonunda eritilip, stok solüsyonu olarak buzlukta muhafaza edilmiş ve deneylerden evvel, deneye lazım olan konsantrasyonu sağlamak üzere distille su ile dilue edilip kullanılmıştır. Fareler üzerinde yapılan deneylerde ağırlıkları 20-44gr. arasında değişen, erkek, beyaz, kâhil ve tam sıhhatte hayvanlar kullanılmıştır.

I- Farede spontan motiliteye PGE₁'in etkisi:

Aynı şartlara haiz, 12 adet, erkek farede PGE₁'in spontan motilite üzerine etkisi incelenmiştir. Bu hayvanlar 265 gr. ağırlığında tabanın çapı 11 cm, yüksekliği 11,5 cm. olan, tabanına cam yerleştirilmiş, telden kafes içine konarak ortama alışmaları için en az bir saat beklenmiştir. (Şekil 4) Bu çalışma devresinde kafesin hareketleri izometrik bir levye ile kimografa kaydedilmiştir. Bir saat sonra 20 μ /kg PGE₁ (0,1 cc=0,5 μ) i.p zerk edilmiş ve kafesin hareketleri 1-2 saat arasında değişen sürelerde kaydedilmiştir.

II- Farelerde sodium pentobarbital ile meydana getirilen uyuma zamanına PGE₁'in etkisi:

Deneyler, 12 adet fare üzerinde yapılmıştır. Hayvanlar normal oda hararetinde (21 - 23 ° C) tutulmuş ve deneylere aynı ortamda devam edilmiştir. Sodium pentobarbital zerkini müteakip birer dakika ara ile "Righting Reflex'i" (R.R) kontrol edilmiş ve kaybolduğu anda kronometre işletilerek, tekrar kazanılması için geçen zaman dakika olarak ölçülmüştür. Hayvan bir yanı üzerine yatırıldığı andan itibaren bir dakika içinde doğrulamaması R.R 'in kaybolduğu şeklinde tefsir edilmiş ve bütün tecrübelerde bu hususa riayet edil-

miştir. Enjeksiyonlar periton içine yapılmıştır. Yapılan enjeksiyonlarda total volüm 0,4 ml olarak sabit tutulmuştur. 12 adet farede sodium pentobarbitalin fizyolojik tuzlu su solüsyonundaki % 0,5 lik solüsyonundan 40 mg/kg i.p zerk edilip uyuma zamanı tayin edilmiştir. Aynı hayvanlara 48 saat sonra evvela 20 γ /kg PGE₁ ve aynı doz sodium pentobarbital zerk edilip uyuma zamanları tayin edilmiştir. 48 saat süre ile hayvanlar oda hararetinde tutulmuş ve serbest diyet ,serbest su alımına terk edilmişlerdir. Her iki grup arasındaki değerlerin ortalaması ve standart sapmaları hesap edilmiş ve neticeler Student "t" cetveline göre istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

III- Farede eksitasyon meydana getiren minimum amphetamine sulphate dozunun tayini ve PGE₁'in etkisi:

Erkek farelere 0,1 mg/kg amphetamine sulphate (0,1 cc=1 γ olarak fizyolojik tuzlu suda hazırlanmış) i.p olarak enjekte edilmiş ve eksitasyon meydana getirmediği görülmüştür. Kilogram başına verilen doz tedricen arttırılarak ilk belirli eksitasyon tevlit eden amphetamine sulphate dozu 2 mg/kg olarak tayin edilmiştir.

Bunun üzerine 6 erkek fareye (kafese alıştırdıktan sonra), kontrol olarak ,resamik amphetamine sulphate'nin fizyolojik tuzlu sudaki solüsyonu (0,1 cc= 20 γ) 2 mg/kg dozunda i.p olarak tatbik edilmiştir. Hayvan kafese konup ,hareketleri isli kağıt üzerinde zamanla beraber yazdırıldığı gibi ,enjeksiyon yapıldığı anda kronometre çalıştırılarak ,eksitasyonun başladığı ve bittiği an ,dakika olarak tesbit edilmiş bu da bize eksitasyon süresini vermiştir.

Bu kontrol hayvanlarına 24 saat sonra ilk önce 20 γ /kg PGE₁ (0,1 cc= 0,5 γ) ve hemen sonra 2 mg/ kg (0,1 cc=20 γ) amphetamine sulphate i.p olarak tatbik edilmiş ve kayıtlar yine kontrol deney-

deki şartlar altında yapılarak eksitasyon başlama anı ve süresi tesbit edilmiştir. 24 saat süre ile hayvanlar oda hararetinde (23^o - 24^o C) tutulup, serbest diyet, serbest su alımına terk edilmişlerdir. Her iki grup arasındaki değerlerin, ortalaması ve standart sapmaları hesap edilmiş ve neticeler Student "t" cetveline göre istatistikî olarak değerlendirilmiştir.

IV- Farede Pentylenetetrazolun husule getirdiği konvulsiyonlara

PGE₁'in etkisi:

Deneylerde pentylenetetrazol konvulsiyon, tevlit eden dozunun üst eşiğinde kullanılmış ve PGE₁'in bu eşiğe etkisi incelenmiştir. 12 erkek fareye, kafese alıştırıldıktan sonra, 38 mg/kg (2 mg/cc fizyolojik tuzlu su içinde) pentylenetetrazol i.p olarak tatbik edilmiş, hayvan kafese alınarak, hareketleri, kağıt üzerine, zamanla beraber yazdırılmıştır. 24 saat sonra hayvana 20 γ /kg PGE₁ ve 38 mg/kg pentylenetetrazol aynı zamanda i.p tatbik edilmiştir. Hayvan kafese alınıp, hareketleri ıslak kağıt üzerinde zamanla beraber yazdırılmıştır. 24 saat içinde hayvanlar oda hararetinde (23^o - 24^o C) tutulup, serbest diyet, serbest su alımına terk edilmiştir.

V- Farede strychnine 'nin meydana getirdiği konvulsiyonlara PGE₁'in etkisi:

Hayvanlar her grupta 12 fare olmak üzere üçe ayrılmışlardır. Birinci gruba 2 mg/kg strychnine sulphate 0,2 ml fizyolojik tuzlu su içinde i.p tatbik edildi. Bu grup kontrol olarak kullanıldı. Strychnine tatbikinden bir dakika evvel ikinci grup hayvanlara 20 γ /kg PGE₁ ve üçüncü grup hayvanlara 30 γ /kg PGE₁ 0,2 ml fizyolojik tuzlu su içinde i.p olarak tatbik edildi. Hayvanlar deney süresince eşit şartlara tabi tutulmuş olup, oda harareti (23^o - 24^o C) arasında sabit bırakılmıştır. Strychnine enjeksiyonundan, ilk konvulsiyon

başlamasına kadar geçen zaman ,konvulsiyonların süresi ve son konvulsiyon zamanı kronometre ile dakika olarak tesbit edilmiştir. Neticeler Student "t" cetveline göre istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

VI- Farede eserine salicylate ile meydana getirilen hipermotilite ve tremorlara PGE₁'in etkisi:

12 erkek fareye kontrol deneylerinde kafese bir saat kadar alıştırdıldıktan sonra i.p olarak 0,5 mg/kg eserine salicylate (10%/0,1 cc distile su içinde) tatbik edilip,hayvanlar kafese alındıktan sonra ,hareketleri ıslı kağıt üzerinde ,zamanla beraber kayıt ettirilmiştir. 24 saat sonra hayvana 20 %/kg PGE₁ (0,1 cc = 0,5 %) ve 0,5 mg/kg eserine salicylate i.p olarak tatbik edilip ,hayvan kafese alınmış ve hareketleri ıslı kağıt üzerinde zamanla beraber kayıt ettirilmiştir. 24 saat içinde hayvanlar oda hararetinde (23^o -24^o C) tutulmuş ve serbest diyet, serbest su alımına terk edilmişlerdir.

VII- Farede morphinenin meydana getirdiği hiperaktivite üzerine PGE₁'in etkisi:

Deneyde kullanılan 12 adet erkek fareye , kafese alıştırdıldıktan sonra total 3 mg morphine HCl (0,1 cc = 1 mg fizyolojik tuzlu su içinde) i.p olarak tatbik edilmiş ve hayvan hemen kafese alınarak, hareketleri kimograf üzerine,zamanla beraber yazdırılmıştır. 24 saat sonra hayvana 20 %/kg PGE₁ (0,1 cc= 0,5 %) ve 3 mg morphine HCl i.p olarak tatbik edilmiş ve hayvan kafese alınarak ,kafes hareketleri ,ıslı kağıt üzerinde , zamanla beraber yazdırılmıştır. 24 saat içinde hayvanlar oda hararetinde (23^o -24^o C) tutulmuş ve serbest diyet ,serbest su alımına terk edilmişlerdir.

VIII- Sıçanda morphine'nin meydana getirdiği katatoni üzerine

PGE 'in etkisi:

1
Deneyde kontrol olarak, ağırlıkları 252-293 gr. arasında olan 12 adet erkek ,beyaz, kâhil ve tam sıhhatte olan sıçanlar kullanılmıştır. Bu hayvanlara 20 mg/kg morphine HCl (10mg/1 cc fizyolojik tuzlu su içinde) i.p olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyon anından katatoni meydana gelinceye kadar geçen zaman ve katatoninin süresi, dakika olarak ,kronometre ile tesbit edilmiştir. Katatoni , hayvanın ön ayakları havada kalacak şekilde , bir çiviye dayatılarak verilen pozisyonu muhafaza etmesi halidir.

Kontrol hayvanlarına 24 saat sonra 20 mg/kg PGE (0,1 cc=5 mg) ve hemen takiben 20 mg/kg morphine HCl i.p olarak tatbik edilmiştir. Katatoninin başlaması ve süresi kontrol hayvanlarındaki metodla tayin edilmiştir. 24 saat içinde hayvanlar oda hararetinde (23 -24 C) tutulup, serbest diyet ve serbest su alımına terk edilmişlerdir. Her iki grup arasındaki değerlerin ortalaması ve standart sapmaları hesap edilmiş ve neticeler Student " t " cetveline göre istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

IX- Kedide morphine'nin meydana getirdiği cılgınlık üzerine PGE 'in etkisi:

Bu deneyde ağırlıkları 1.050 kg - 2.200 kg arasında olan 10 adet dişi kedi kullanıldı. Birinci gün hayvanlar, ağırlığı 2,050 kg ve boyutları 25 x 25 x 30 cm. olan kafese konarak miyograf vasıtası ile kimografla irtibatı sağlanmıştır. Özel olarak yaptırılan miyograf (şekil 5) basitçe, 3.5 cm çapında olan fayans masanın sabit ayağına vertikal olarak yerden 74 cm. mesafede tesbit edilmiş ,demirden yapılmış üst destek kolu ve ona çelik yayla bağlı ,bu destek kolundan 15 cm. mesafede gene masa ayağına bilezikle tesbit edilmiş ,çelik çubuk ucunda esnemesi yüksek olan kanada çeliğinden yapılmış ,esnek

bir levyeden ibaret olup, bunun ucu kimografin yazdırıcısına tesbit edilmiştir. Bu çelik levyenin üzerinde bulunan ve aşağı doğru sarkan bir yay vasıtası ile miyografin kafesle irtibatı sağlanmaktadır. Miyografin böylece kimograf ile irtibatı sağlandıktan sonra, kedinin hareketleri ,isli kağıt üzerine zamanla beraber yazdırılmıştır. (5 saat kadar)

İkinci gün aynı hayvana 10 mg/kg morphine HCl (1 cc=50 mg fizyolojik tuzlu su içinde) i.p olarak enjekte edilip ,hayvan kafese alınıp,hareketleri kafes hareketleri olarak miyograf ve kimograf vasıtası ile ,isli kağıt üzerine zamanla beraber kaydedilmiştir. Kafes hareketleri en az 5 saat takip edilmiştir. Bu deneyden bir hafta sonra aynı hayvana 20 γ /Kg PGE₁ (0,1 cc= 10 γ) ve 10mg/kg morphine HCl i.p olarak enjekte edilip, hareketleri miyograf vasıtası ile ,isli kağıt üzerine zamanla beraber tesbit edilmiştir. (5 saat)

Aynı kedi bir hafta sonra tekrar deneye alınıp, bu sefer 20 γ /kg PGE₁ i.p enjekte edilip ve hayvanın hareketleri ,kafes hareketleri olarak miyograf vasıtası ile ,isli kağıt üzerine ,zamanla beraber tesbit edilmiştir. (5 saat)

NETİCELER:I- Farelerde spontan motiliteye PGE₁'in etkisi:

Farelere 20 μ /kg PGE₁ verildiğinde, farelerin hareketlerinde bir inhibisyon, azda olsa müşahede edilmiştir. Hayvanın umumi görünüşünde de depresyonu ifade eden bulgular mevcuttur. Hayvan daha ziyade der döş olup kafesin bir yerinde uzun süre oturduktan sonra, kısa bir hareketlenme ile kafesin başka bir köşesine gidip gene bir süre burada oturmaktadır. Hayvanda piloereksiyon, defekasyon, idrar yapma müşahede edilmiş olup, göz rengi barizleşmiş ve bu anda eksoftalmus meydana gelmiş olması düşünülmüştür. (Trase 1)

II- Farelerde sodyum pentobarbital ile meydana getirilen uyuma zamanına PGE₁'in etkisi:

Hayvanlara 40 mg/ kg sodyum pentobarbital i.p tatbik edildiğinde R.R kaybı için geçen zaman ortalama olarak $4.57 \pm 0,05$ S.D dakika olup, uyuma süreside $32,36 \pm 0,10$ S.D dakika olarak bulunmuşken, 20 μ /kg PGE₁ ve 40 mg/kg sodyum pentobarbital i.p tatbikinden sonra, uyuma zamanı ortalama 4.00 ± 0.04 S.D dakika ve uyuma süresi ise 39.42 ± 0.01 S.D dakika olarak bulunmuştur. Enjeksiyondan sonra R.R kaybı için geçen zaman, sinyifikan bir şekilde kısalırken, uyuma süresinde sinyifikan bir artma olmaktadır. (Tablo I)

Hayvanlara 40 mg/ kg sodyum pentobarbital i.p tatbikinden R.R kaybı meydana gelen ana kadar, geçen zamanda hayvanlarda umumi olarak bir eksitasyon periodu görülmüştür. Bu eksitasyon periodu 20 μ /kg PGE₁, ile 40 mg/ kg sodyum pentobarbital i.p olarak tatbik edildiğinde, daha kısalmış ve hayvanların gösterdiği eksitasyonda azalma bulunmuştur. Buna mukabil uyuma süresinden sonra, uyanma 40 mg/kg sodyum pentobarbital i.p tatbik edilen hayvanlarda R.R kazanılmasını takiben hemen hareketlenme ile başladığı halde, 20 μ /kg PGE₁ ve 40 mg/kg sodyum pentobarbital i.p tatbik edilen hayvanlarda R.R kazanıldığı halde, yürüme ve hareketlenme için bir müddet geçmesi

gerekmektedir. (3-4 dakika kadar) hayvanlar hareketlendikten sonra, bir müddet içinde (10 dakika kadar) arada bir depresyona girip hareketsiz kaldıkları müşahede edilmiştir.

20 γ /kg PGE₁ ve 40 mg/kg sodium pentobarbital i.p tatbik edildiklerinde ,hayvanlarda piloereksiyon ve defekasyon görülmüştür.

III- Farede eksitasyon meydana getiren minimum amphetamine sulphate dozunun tayini ve PGE₁ 'in etkisi:

Hayvanlara 2 mg/kg amphetamine sulphate i.p olarak tatbik edildiğinde , eksitasyonun başlaması için geçen süre ortalama olarak 1.34 ± 0.05 S.D dakika ve eksitasyon süresi ortalama olarak 9.29 ± 0.07 S.D dakika bulunmuşken , 20 γ /kg PGE₁ ve 2 mg/kg amphetamine sulphate i.p tatbik edildiğinde , eksitasyonun başlaması için geçen sürenin ortalama 4.00 ± 0.08 S.D dakika ve eksitasyon süresinde ortalama 20.39 ± 0.1 S.D dakika olduğu tesbit edilmiştir. Eksitasyonun başlaması için geçen zamanın sinyifikan bir şekilde uzarken , eksitasyon süresinde sinyifikan bir şekilde arttığı müşahede edilmiştir. (Tablo II)

Traselere bakacak olursak , 20 γ /kg PGE₁ 'in amphetamine eksitasyonlarını muntazam aralıklarla yazdıklarını müşahede ederiz. Bu eksitasyonlar arası hayvanın kısa süreli de olsa depresyona girip, bütölerek kafes içinde hareketsiz kaldığı müşahede edilmiştir. Hayvanlarda bu esnada piloereksiyon müşahede edilmiştir.(Trase 2)

IV- Farede pentylenetetrazol'un husule getirdiği konvulsiyonlara

PGE₁ 'in etkisi:

Farelere 38 mg/kg pentylenetetrazol i.p tatbik edildiğinde hayvanlar konvulsiyon geçirmeyip bilakis depresyona girdiler.

Hayvanlara 20 γ /kg PGE₁ ve 38 mg/kg pentylenetetrazol i.p tatbik edildiğinde tipik klonik konvulsiyon geçirip sonra tekrar normale döndükleri müşahede edilmiştir. Konvulsiyonlar koordine ,asimetrik olup, bilhassa kafa hareketleri ve ses çıkarma ile karakter-

rize olmuş görüldü. (Trase 3)

V- Farede strychnine'nin meydana getirdiği konvulsiyonlara PGE₁'in etkisi:

2 mg/kg strychnine sulphate i.p tatbik edilen hayvanlarda ilk konvulsiyonları başlaması ortalama $3,25 \pm 0,04$ S.D dakika ve konvulsiyon süresi ortalama $1,89 \pm 0,07$ S.D dakika iken , 20 $\%$ /kg PGE₁ ve 2 mg/kg strychnine sulphate i.p ikinci grup hayvanlarda , bu zamanlar aynı sıra ile ortalama $5,24 \pm 0,03$ S.D ve $4,96 \pm 0,1$ S.D dakika bulunmuştur. 30 $\%$ /kg PGE₁ ve 2 mg/kg strychnine sulphate tatbik edilen grup hayvanlarda ise konvulsiyon başlaması için geçen zaman ortalama $7,62 \pm 0,07$ S.D dakikaya çıkmış konvulsiyon süresi ortalama $9,60 \pm 0,06$ S.D dakika olarak bulunmuştur. Konvulsiyonların başlamasının , 20 $\%$ /kg PGE₁ i.p tatbik edilen hayvanlarda sinyifikan olarak geri atıldığı müşahede edilmiştir. Bu grup hayvanlarda, konvulsiyon süresinin sinyifikan olarak uzadığı görülmüştür. Kontrol ve 20 $\%$ /kg PGE₁ i.p tatbik edilen hayvanlar konvulsiyonlar neticesi yaşamayıp ,son konvulsiyonla öldükleri halde , 30 $\%$ /kg PGE₁ i.p tatbik edilen hayvanlar ,daha uzun konvulsiyon süresine sahip olmakla beraber ,son konvulsiyonla ölmeyip ,normale dönmüşlerdir. Bu hayvanlarda görülen konvulsiyonların diğer iki gruba nazaran en hafifi olduğu da ayrıca müşahede edilmiştir.(Tablo III,IV,V,VI)

VI- Farede eserine salicylate ile meydana getirilen hipermotilite ve tremorlara PGE₁'in etkisi:

Farelere 0,5 mg/kg eserine salicylate i.p tatbik edildiğinde meydana gelen hipermotilite ve tremorlar , 20 $\%$ /kg PGE₁ ve 0,5 mg/kg eserine salicylate i.p olarak tatbik edildiğinde hafif bir inhibisyona uğramıştır. Hayvanlarda, piloereksiyon ,miosis ve eksoftalmus ,adale seyirmesi bariz bir şekilde müşahede edilmiş olup, hayvanlarda ışıktan kaçma görülmüştür. (Trase 4)

VII- Farede morphine'nin meydana getirdiği hiperaktivite üzerine

PGE₁'in etkisi:

1

Hayvanlara total 3 mg morphine hydrochlorure i.p tatbik edildiğinde hayvanlarda hiperaktivite görölmüş ve kafes içinde kısa hareketlerle fazla dolaşır oldukları müşahede edilip bu esnada kuyruklarının pozitif "Straub" fenomeni gösterdiği müşahede edilmiştir. Hayvanlara 20 μ /kg PGE₁ ve total 3 mg morphine hydrochlorure i.p tatbik edildiğinde, hiperaktivite görölmekte beraber, arada hayvanda sakinleşmeler olduğu müşahede edilmiştir. Bu aralar kısa süreli olmakla beraber mevcuttur. Bu esnada hayvanda tam "Straub" fenomeni görölmemiştir. Kuyruk havaya kalkmaksızın "S" şekilini almaktadır. (Trase 5)

VIII- Sıçanda morphine'nin meydana getirdiği katatoni üzerine PGE₁'in etkisi:

1

Sıçanlara 20 mg/kg morphine hydrochlorure i.p enjekte edildikten ortalama olarak 12.18 \pm 0,05 S.D dakika sonra katatoniye girip, ortalama 2,12 \pm 0,03 S.D dakika süre ile katatonide kaldıkları müşahede edilmiştir. Hayvanlara 20 μ /kg PGE₁ ve 20 mg/kg morphine HCl i.p tatbik edildiğinde, katatoniye girme zamanı ortalama olarak 2.12 \pm 0,04 S.D dakika, katatoni süresi ortalama 19,06 \pm 0,09 S.D dakika olarak bulunmuştur. (Tablo VII)

20 μ /kg PGE₁ ve 2 mg/kg morphine hydrochlorure 'nin i.p enjeksiyonundan sonra katatoniye giriş zamanında sinyifikan bir kısalma müşahede edilirken katatoni süresinde de sinyifikan bir artma kayıt edilmiştir.

Prostaglandin, morphine ile beraber tatbik edildiğinde, hayvanlarda katatoniye giriş birden bire kurgusu bitmiş gibi ani olmaktadır. Katatoni süresi sonunda da hayvanlarda bir süre devam eden sersemlik müşahede edilmiştir. Sade 20 μ /kg PGE₁ tatbik edilen

1

siçanlarda, 2-3 dakika sonra başlayıp 11-12 dakika kadar süren akinezi görülmüştür,

IX- Kedide morphine'nin meydana getirdiği çılgınlık üzerine PGE'in etkisi:

Kedilere 10 mg/kg morphine HCl i.p tatbik edildiğinde hayvanlarda yalanma, miyavlama başlayıp ,göz bebeklerinde midriasis husule gelmiştir. Enjeksiyondan 20 dakika sonra geri çekilip sıçramalar yavaş,yavaş başlamıştır.Enjeksiyondan 16-18 dakika sonra kedide morphine çılgınlığının başladığı müşahede edilmiştir. Hayvan bir şey görüyormuş gibi geri kaçmakta ve kafesten dışarı çıkmak istercesine hareketlerde bulunmakta idi. Hayvanlarda devam eden eksitasyon esnasında defekasyon müşahede edilmiştir. Morphine enjeksiyonundan 5 saat 20 dakika sonra ,eksitasyonların yavaşladığı müşahede edilmiştir. (Trase 6)

Hayvanlara 20¹ /kg PGE ve 10 mg/kg morphine hydrochlorure i.p tatbik edildiğinde ,yalanma ,miyavlama, midriasis başlayıp, sonra hayvanda yukarıda tarif edilen eksitasyonun başladığı müşahede edilmişse de ,eksitasyon sade morphine tatbikine nazaran daha az şiddette olup, aralıklarla seyretmiştir. Hayvan iki eksitasyon arasında ,kafes köşesine yakın der top olarak oturmuş olup, kafesin köşesine hipnotize olmuşcasına bakmakta idi. Bu esnada hayvanda gözlerini kapama ve piloereksiyon müşahede edilmiştir. Bundan sonra eksitasyonun yine başlayıp 10-12 dakika sürdüğü görülmüştür. Bu eksitasyonların süresi aralıklı olarak 6 saat 45 dakika kadar devam etmiştir. (Trase 7)

Hayvanlara sadece 20¹ /kg PGE i.p tatbik edildiğinde ,miyavlama ,yalanma ve beş dakika sonra ayaklarını altına alarak oturma müşahede edilmiştir. Hayvan arada bir ayağa kalkarak ,kabarma (piloereksiyon oldukça fazla) sonra tekrar ayaklarını altına alarak ve başını

Öne eyerek uzun müddet haraketsiz oturduktan sonra kalkarak yer de-
ğiştirme müşahede edilmiştir. (Şekil 6) Depresyon esnasında hayvan-
larda ,kafesin köşesine hipnotize olmuş gibi bakma ,arada miyavlama
ve bazende ağzınla bir şey yakalarcasına hamlelerde bulunma müşahe-
de edilmiştir. Hayvanda defekasyon görülmüştür. (Trase 8) Kedile-
re ilâç verilmeden kafese konup, hareketleri yazdırıldığında, bir
müddet yer beğenmek için dolaşıp, sonra kafesin bir tarafına yan
yatıp uydukları ,ancak oda kapısı açılırsa uyandıkları müşahede
edilmiştir. (Trase 9)

TARTISMA:

Tecrübeler ,geniş anlamda , merkezi sinir sistemini stimüle ve deprese eden çeşitli maddelerle PGE₁'in etkileşmesini ettüt etmek üzere plânlaştırılmıştır. Bu yöne bizi sevkededen husus ,prostaglandinlerin merkezi sinir sisteminin , muhtemel bazı fizyolojik fonksiyonlarında mediyatör olabilme ihtimalidir. Filhakika bu maddeler merkezi sinir sisteminde bulunmaktadırlar. Ayrıca dışardan verildikleri zaman bu sistemin fonksiyonlarını değişik şekilde etkilemektedirler. Merkezi sinir sisteminin fonksiyonları üzerine farklı tesiri olan ve tesirleri klasik olarak bilinen maddelerle mukayeseli çalışma veya bu farmakolojik ajanların tesirlerinin prostaglandinlerle ne şekilde değişebileceğini tesbit etmek iddia edilen spekülasyonlara ışık tutabilir. PGE₁ anesteziye edilmemiş hayvanlarda spontan motilitede bir azalmaya sebebiyet vermektedir. Bu husus bizim tecrübelerle de teyit edilmiştir. Filhakika Horton ve arkadaşlarının (86,95) kedide tesbit ettikleri stupor ,katatoni hali farelerde de kendini göstermiştir. PGE₁'in entraperitoneal zerkleri farelerde barbituratların husule getirdiği genel anestezi periodunu hem çabuklaştırmakta ve hemde bu periodun uzamasına sebebiyet vermektedir. Bizzat kendisinin depressif bir etkisi olduğu dikkate alınırsa bu iki ayrı grup cismin sadece additif bir tesir gösterdiğine hükmedilebilir. Ancak PGE₁ yalnız başına verildiğinde hiç bir zaman bir narkoz husule getirmemektedir. Ayrıca, bilhassa farelerde piloereksiyon, defekasyon ,idrara yapma ve eksoftalmus mevcudiyeti bu maddenin sırf santral tesiri haricinde bazı otonomik sisteme ait tesirlerinin mevcudiyetini de göstermektedir. Bu tesirleri, meselenin ,basit iki agonistin additif tesiri haricinde, daha da komplike olabileceğini telkin etmektedir.

PGE₁'in endirekt tesirli bir sempatikomimetik amin olan

amfetamine ile etkileşmesi de enteresandır. Amfetamine bilindiği gibi adrenerjik nöronlardan kateşolaminleri açığa çıkarmak suretile etkisini gösterir. Merkezi sinir sisteminin bazı merkezlerini tenbih etmesi bilinen bir husustur. Bu maddenin eksitasyon tevlit edici etkisinin başlaması PGE₁ ile geciktirilmektedir. Bu muhtemelen PGE₁'in depressif tesirinin bir sonucudur. Mamafih eksitasyon süresini sinyifikan bir şekilde uzatmıştır. Bu son husus belkide PGE₁ ile amfetamine'nin aynı yönde bir tesiri olabileceği, yani PGE₁'inde adrenerjik nöronlardan kateşolamin açığa çıkarma özelliğine malik olabileceği fikrini telkin eder. Nitekim böyle bir tesir PGE₁ ile adrenal medullada (106) ve membrana niktitansta(157) gösterilmiştir. Ayrıca PGE₁'in sempatetik etkiyi potansiye ettiği şeklinde de tefsir edilebilir. Nitekim böyle bir tesir Kabir Waimzade tarafından hipogastrik sinir - vezikula seminalis preparatında gösterilmiştir.(99)

Pentylene tetrazol'un konvulsif dozlarda tatbiki ile farelerde husule gelen konvulsiyonlar PGE₁ ile aşikâr bir şekilde önlenmektedir. Bu tesir muhtemelen PGE₁ ile pentylene tetrazol'un bir antagonist - antagonist gibi tesir etmelerinin bir sonucudur. Fakat şüphesiz enteresandırki, pentylene tetrazol'un hayvanda tam depresyon husule getiren dozda verildiği zaman, PGE₁ tatbiki konvulsiyonların meydana gelmesine sebep olmaktadır. Bu noktanın izahı son derece güçtür. Belkide motor nöronlarda hücre membranı seviyesinde vukubulan bir etkidir. Yine muhtemelen Ca⁺⁺ iyonu burada mühim bir role maliktir. Ca⁺⁺ iyonunun bu rolüne ait verebileceğimiz literatür, Mantegazza'nın (115) çalışmasıdır. Nitekim bu müellif, izole kobay kalbinde yaptığı çalışmalarda PGE₁'in kalp adalesini Ca⁺⁺ iyonuna karşı hassaslaştırdığını göstermiştir. Fakat bu hususta elimizde fazla delil yoktur. Müteakip çalışmaların meseleyi aydınlatacağı

muhakkaktır.

Strychnine'nin letal tesirine PGE₁ antagonistik etkisi ,iki ilâç arasında doza bağlı bir etkileşme telkin etmektedir.(64) Bu etkileşmeye bir kaç izah tarzı bulunabilir, bunlar arasında strychnine'nin absorpsiyon ve dağılımında PGE₁ müdahale edebileceği dahi söylenebilir. Strychnine'nin spinal nöronların eksitabilitesini selektif olarak supraspinal blokajla inhibe edebilmesi bilindiğine göre (70), PGE₁ strychnine tarafından meydana getirilen bu disinhibisyona zıt tesirine haiz olabilir. Buna benzer bir teklif Duda ve ark. (63) tarafından yapılmış olup, PGE₁'in monosinoptik refleksler üzerindeki inhibisyonu bildirilmiştir. Bu antagonist tesir Khairallah ve ark. (107) tarafından müşahede edildiği üzere PGE₁'in nöromusküler tesiri ilerde izah edilebilir.

Farelerde morphine ,klasik olarak bilindiği gibi ,bir hipermotilite tevlit etmekte ve "Straub" fenomeni ortaya çıkarmaktadır. Farede husule gelen bu hipermotilitenin PGE₁ ile inhibisyonu yine her iki maddenin zıt yönde bir tesir göstermelerinin icabıdır. Enteresan olarak " Straub" fenomenin de PGE₁'in inhibitör etkisi ,büyük bir ihtimalle bu maddenin spinal refleksleri inhibe etmesinin bir neticesi olarak düşünülebilir. Filhakika morphine spinal refleksleri arttırarak "Straub " fenomenini husule getirir. Halbuki Horton ve ark. (92) , Duda ve ark. (63) gösterdiği gibi PGE₁ ,bu refleksleri inhibe etmektedir.

Aynı zıt tesir farede ,eserine ve PGE₁ ilede müşahede edilmiştir. Farede eserine'nin bu etkisi kolinesteraz inhibisyonu sonucu bir kolinerjik tesir olduğu , bu belirtilerin daha çok iskelet adalesinin sekusları şeklinde tezahür ettiği dikkate alınırsa, PGE₁'nin inhibitör tesiri ,bu maddenin nöromusküler blokaj yapılması ile izah olunabilir. Nitekim Khairallah ve ark. (107) bu tesiri göstermiş-

lerdir.

PGE₁'in morphine ile etkileşmesi son derece enteresandır. Bilindiği gibi morphine ,hayvanlarda davranış üzerine tesiri bakımından türe tabi değişiklikler arzeder. Bu madde sıçanda sükunet , immobile , katatoni tevlit eder ,halbuki kedide eksitasyona sebebiyet verir. Aynı maddenin bu şekilde farklı tesir yaratması, bizi PGE₁'nin bu madde ile etkileşmesinin her iki türde arzedeceği değişiklikleri ettüt etmeye sevketmiştir.

Sıçanda morphine'nin katatoni husule getirme süresi PGE₁ tarafından sinyifikan olarak potansiye edilmiş ve katatoniye giriş çabuklaşmıştır. Bu durum her iki maddenin tesirinin aynı yönde husule gelmesinin bir sonucu yani bir additif tesir olarak tavsif edilebilir. Nitekim PGE₁ da yalnız başına katatoni tevlit eden bir maddedir.(86)

Kedideki eksitasyon belirtilerinin PGE₁ ile belirli şekilde inhibe olması her iki maddenin zıt tesirinin bir sonucu olarak düşünilabilir.

SONUC:

PGE₁'in merkezi sinir sisteminin çeşitli merkezlerine tesirli maddelerle etkileşmesi ve bunlardan ,bilhassa depresan olanların tesirlerini potansiye ,eksitan olanların tesirlerini ise antagonize etmesi bizi iki nokta üzerinde spekülasyon yürütmeye sevketmiştir.

a) Prostaglandinler ,merkezi sinir sisteminde bulunabilen biyolojik maddeler olmaları hasebile, muhtemelen bu sistemin fonksiyonlarında bir aracı olmalıdırlar. Yalnız başlarına verildikleri zaman genel olarak depressif tesir göstermeleri ve merkezi sinir sistemini total olarak depresyona uğratan maddelerin tesirlerini potansiye etmeleri ,bu yönden ara mediyatör olarak rol oynamakta

olduklarını telkin etmektedir. Belkide α -aminobütirik asit gibi bir rolleri vardır. Bu hususu şu anda bilemiyoruz. Bizim tecrübelerimiz bu noktada fazla detaylı değildir. Esasen bir çok araştırmacı tarafından şimdiye kadar gösterilmiş bulunan delillerde bir spekülasyondan daha ileriye gidememiştir.

b) PGE_1 , her hangi bir merkezi sinir sistemi depresanıdır ve hiç bir fizyolojik ara maddesi değildir. Bu ihtimal genel bir mülâhaza olarak kabule şayandır. Fakat herhalde merkezi sinir sisteminden salgılanması, beyin dokusunda bulunması ve nihayet pek çok fonksiyonel değişikliklere sebebiyet vermesi dolayısıyla sadece depresan bir madde diye kabul etmekte son derece noksan olur.

ÖZET:

1- PGE_1 , farede spontan motiliteyi inhibe etmektedir. Aynı türde sodyum pentobarbital ile meydana gelen uyumanın başlaması için geçen zamanı sinyifikan bir şekilde kısaltırken uyuma süresini de sinyifikan olarak arttırdığı müşahede edilmiştir.

2- PGE_1 , farede amfetamine ile meydana gelen eksitasyonların başlaması için geçen zamanı ve eksitasyon süresini sinyifikan bir şekilde arttırdığı müşahede edilmiştir.

3-Pentylene-tetrazol'un konvulsif dozlarda tatbiki ile farelerde husule gelen konvulsiyonlar PGE_1 ile aşikar bir şekilde önlenmektedir. Bundan başka pentylene-tetrazol hayvanda tam depresyon husule getiren dozda verildiği zaman, PGE_1 tatbiki konvulsiyonların meydana gelmesine sebep olmaktadır.

4-Strychnine'nin letal tesirine PGE_1 'in antagonistik tesiri, iki ilâç arasında doza bağlı bir etkileşme telkin etmektedir. Strychnine konvulsiyonlarını antagonize etmekte hatta letal doza karşı hayvanı korumaktadır.

5- PGE₁ farede eserine salicylate ile meydana gelen hipermotilite ve tremorlar üzerinde inhibe edici etkiye haizdir.

6- PGE₁ farede morphine'nin meydana getirdiği hipermotiliteye inhibe edici tesire haizdir.

7- PGE₁ 'in sıçanda morphine 'nin meydana getirdiği katatoniye giriş zamanında sinyifikan bir kasılma ve katatoni süresinde sinyifikan bir artma meydana getirdiği müşahede edilmiştir.

8- PGE₁ 'in kedide morphine 'nin meydana getirdiği eksitasyon belirtilerini belirli bir şekilde inhibe etmektedir.

LITERATUR:

1. ADAMSON, U., ELIASSON, R. and WIKLUND, B.: Tachyphylaxis in rat uterus to some prostaglandins. *Acta Physiol. Scand.* 70:451-452, 1967.
2. AMBACHE, N.: Irin and a hydroxy-acid from brain. *Biochem. Pharmacol.* 12: 421-428, 1963.
3. AMBACHE, N., BRUMMER, H.C., ROSE, J.G. and WHITING, J.: Thin-layer chromatography of spasmogenic unsaturated hydroxy-acids from various tissues. *J. Physiol. (London)* 185: 77P-78P, 1966.
4. AMBACHE, N., BRUMMER, H.C., WHITING, J. and WOOD, M.: Atropine-resistant substances in extracts of plexus-containing longitudinal muscle (PC-LM) from guinea-pig ileum. *J. Physiol. (London)* 186:32P-33P, 1966.
5. ANGGARD, E.: The isolation and determination of prostaglandins in lungs of sheep, guinea pig, monkey and man. *Biochem. Pharmacol.* 14: 1507-1516, 1965.
6. ANGGARD, E.: The biological activities of three metabolites of prostaglandin E. *Acta Physiol. Scand.* 66:509-510, 1966.
7. ANGGARD, E. and BERGSTRÖM, S.: Biological effects of an unsaturated trihydroxy acid (PGF¹) from normal swine lung, *Acta Physiol. Scand.* 58: 1-12, 1963 ^{2α}
8. ANGGARD, E., GREEN, K. and SAMUELSSON, B.: Synthesis of tritium-labeled prostaglandin E and studies on its metabolism in guinea pig lung. *J. Biol. Chem.* 240:1932-1940, 1965. ²
9. ANGGARD, E. and SAMUELSSON, B.: Smooth muscle stimulating lipids in sheep iris. The identification of prostaglandin F². *Biochem. Pharmacol.* 13: 281-283, 1964. ^{2α}
10. ANGGARD, E. and SAMUELSSON, B.: Metabolism of prostaglandin E in guinea pig lung: The structure of two metabolites. *J. Biol. Chem.* 239:4097-4102, 1964. ¹
11. ANGGARD, E. and SAMUELSSON, B.: The metabolism of prostaglandin E in guinea pig lung. *Biochemistry (N.Y.)* 4:1864-1871, 1965. ³

12. ANGGÅRD, E. and SAMUELSSON, B.: Biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid in guinea pig lung. *J. Biol. Chem.* 240: 3518-3521, 1965.
 13. ANGGÅRD, E. and SAMUELSSON, B.: The metabolism of prostaglandins in lung tissue. In *Prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966*, ed. by S. Bergström and B. Samuelsson, pp. 97-106 Almqvist and Wiksell, Stockholm; Interscience, New York, 1967.
 14. AVANZINO, G. L., BRADLEY, P. B. and WOLSTENCROFT, J. H.: Actions of prostaglandins E₁, E₂ and F_{2α} on brain stem neurones. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 27: 157-163, 1966.
 15. BAKER, J. L., CLITHEROE, H. J. and PICKLES, V. R.: The menstrual stimulant in primary dysmenorrhoea. *J. Endocrinol.* 25: i-ii, 1962.
 16. BECK, L. and POLLARD, A. A.: Selective reduction of sustained dilatation by prostaglandin E₁ and phenoxybenzamine. *Proc. Can. Federation Biol. Sci.* 10: 23, 1967.
 17. BECK, L., POLLARD, A. A., KAYAALP, S. O. and WEINER, L. M.: Sustained dilatation elicited by sympathetic nerve stimulation. *Federation Proc.* 25: 1596-1606, 1966.
 18. BENNETT, A., FRIEDMANN, C. A. and VANE, J. R.: The release of prostaglandin E₁ from the rat stomach. *Nature (London)*, 216: 868-873, 1967.
 19. BERGSTROM, S., CARLSON, L. A. and Oró, L.: Effect of prostaglandins on catecholamine induced changes in the free fatty acids of plasma and in blood pressure in the dog. *Acta Physiol Scand.* 60: 170-180, 1964.
 20. BERGSTROM, S., CARLSON, L. A. and WEEKS, J. R.: The prostaglandins: A family of biologically active lipids. *Pharmacol. Rev.* 20: 1, 1, 1968
de zikredilmıştır.
- a) -----, 2, -----
b) -----, 4, -----
c) -----, 5, -----

- d)-----,6,-----
- e)-----,15,-----
- f)-----,16,-----
- g)-----,18,-----
- h)-----,19,-----
- i)-----,20,-----
- j)-----,21,-----
- k)-----,23,-----
- l)-----,24,-----
- m)-----,26,-----
- n)-----,27,-----
- o)-----,28,-----
- p)-----,29,-----

21. BERGSTROM, S., DANIELSSON, H., KLEBERG, D. and SAMUELSSON, B.: The enzymatic conversion of essential fatty acids into prostaglandins J. Biol. Chem. 239: PC 4006-PC 4008, 1964.
22. BERGSTROM, S., DANIELSSON, K. and SAMUELSSON, B.: The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid. Biochim. Biophys. Acta 90: 207-210, 1964.
23. BERGSTROM, S., DUNER, H., EULER, U.S. von, PRENOW, B. and SJÖVALL, J.: Observations on the effects of infusion prostaglandin E in man. Acta Physiol Scand. 45: 145-151, 1959
24. BERGSTROM, S., ELIASSON, R., EULER, U.S. von and SJÖVALL, J.: Some biological effects of two crystalline prostaglandin factors. Acta Physiol. Scand. 45: 133-144, 1959.
25. BERGSTROM, S. and EULER, U.S. von: The biological activity of prostaglandin E₁, E₂ and E₃. Acta Physiol. Scand. 59: 493-494, 1963.
26. BERGSTROM, S., KRABISCH, L., SAMUELSSON, B. and SJÖVALL, J.: Preparation of prostaglandin F from prostaglandin E. Acta. Chem. Scand. 16: 969-974, 1962.

27. BERGSTRÖM ,S. ,KRABISCH ,L. and SJÖVALL, J.: Smooth stimulating factors in ram semen .Acta Chem .Scand.14:1706-1710,1960.
28. BERGSTRÖM , S. ,RYHAGE,R. ,SAMUELSSON,B. and SJÖVALL ,J. :The structure of prostaglandin E_1 , F_1 and F_2 .Acta Chem .Scand. 16: 501-502, 1962.
29. BERGSTRÖM , S., RYHAGE,R., SAMUELSSON,B. and SJÖVALL ,J.: Degradation studies on prostaglandins .Acta Chem. Scand. 17:2271-2280, 1963.
30. BERGSTRÖM , S., RYHAGE ,R. ,SAMUELSSON ,B. and SJÖVALL ,J. : The structures of prostaglandin E_1 , $F_{1\alpha}$ and $F_{1\beta}$.J. Biol.Chem. 238: 3555-3564, 1963.
31. BERGSTRÖM ,S. and SAMUELSSON ,B.: Isolation of prostaglandin E_1 from human seminal plasma .J. Biol. Chem. 237: PC3005-PC3006, 1962.
32. BERGSTRÖM,S. and SAMUELSSON,B. :Isolation prostaglandin E_1 from calf thymus.Acta Chem .Scand .17: S 282-S 287,1963.
33. BERGSTRÖM ,S. and SJÖVALL ,J. : The isolation of prostaglandin F from sheep prostate glands .Acta Chem.Scand .14:1693-1700, 1960.
34. BERGSTRÖM ,S. and SJÖVALL ,J. : The isolation of prostaglandin E from sheep prostate glands.Acta Chem.Scand.14:1701-1705,1960.
35. BERTI ,F. LENTATI ,R. and USARDI , M.M. :The species specificity of prostaglandin E_1 effects on isolated heart .Med.Pharmacol Exp 13: 233-240,1965.
36. BEST , F.A. and PICKLES,V.R. : A myometrial effect of oestradiol, imitated by high Mg^{2+} concentrations .J. Physiol.(London) 166: 12P -13P , 1963.
37. BOYARSKY ,S. ,LABAY ,P. and GERBER ,C. : Prostaglandin inhibition of ureteral peristalsis. Invest .Urol . 4: 9-11,1966.
38. BUTCHER ,R. W. ,FIKE ,J.E. and SUTHERLAND ,E.W. : The effect of prostaglandin E_1 on adenosine 3', 5', - monophosphate levels in adipose tissue .In Prostaglandins ,Proc.2nd Nobel Symp .Stockholm,June 1966,edited by S. Bergström and B.Samuelsson pp.133-

- 138, Almqvist and Wiksell , Stockholm ; Interscience, New York, 1967.
39. BÜLBRING, E. : Electrical activity in intestinal smooth ^{/muscle} muscle. *Physiol Rev.* 42 (suppl 5): 160-174, 1962.
40. BYGDÉMAN, M. : The effect of different prostaglandins on the human myometrium in vitro. *Acta Physiol Scand.* 63: (Suppl. 242): 1-78, 1964.
41. BYGDÉMAN, M. : Studies of the effects of prostaglandins in seminal plasma on human myometrium in vitro. In *Prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966.* ed. by S. Bergström and B. Samuelsson , pp. 93-96, Almqvist and Wiksell , Stockholm ; New York 1967.
42. BYGDÉMAN, M. and ELIASSON, R. : The effect of prostaglandin from human seminal fluid on the motility of the non-pregnant human uterus in vitro. *Acta Physiol Scand.* 59: 43-51, 1963.
43. BYGDÉMAN, M. and HAMBERG, M. : The effect of eight new prostaglandins on human myometrium. *Acta Physiol Scand.* 69: 320-326, 1967.
44. BYGDÉMAN, M. and SAMUELSSON, B. : Quantitative determination of prostaglandins in human semen. *Clin. Chim. Acta* 13: 566-568, 1964.
45. BYGDÉMAN, M. and SAMUELSSON, B. : Analyses of prostaglandins in human semen. *Clin. Chim. Acta* 13: 465-474, 1966.
46. CALDEYRO-BARCIA, R., SICA-BLANCO, Y., POSEIRO, J., J., GONZALEZ-PANIZZA, V., MÉNDEZ-BAUER, C., FIELITZ, C., ALVAREZ, H., POSE, S. V. and HENDRICKS, C. H. : A quantitative study of the action of synthetic oxytocin on the pregnant human uterus. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 121: 18-31, 1957.
47. CARLSON, L. A. : Metabolic and cardio-vascular effects in vivo of prostaglandins. *Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966,* ed. by S. Bergström and B. Samuelsson , pp. 123-132, Almqvist and Wiksell, Stockholm ; Interscience, New York , 1967.

48. CARISON, L.A and Orö, L.: Effect of prostaglandin E¹ on blood pressure and heart rate in the dog. Acta Physiologica Scandinavica. 67:89-99, 1966.
49. CLEGG, P.C., HALL, W.J. and PICKLES, V.R. : The action of ketonic prostaglandins on the guinea pig myometrium .J. Physiol .(London) 183: 123-144, 1966
50. CLITHEROE, H.J. and PICKLES, V.R.: The separation of the smooth muscle stimulants in menstrual fluid .Physiol. (London) 156: 225-237, 1961.
51. COCEANI, F., PACE-ASCIAK, C., VOLTA, F. and WOLFE, L.S.: Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. Amer .J. Physiol .213: 1056-1064, 1967.
52. COCEANI, F. PACE- ASCIAK, C. and WOLFE, L.S.: The relationship between parasympathetic nerve activity and prostaglandin formation and release .Proc. Can. Federation .Biol .Sci.10:38, 1967.
53. COCEANI, F. and WOLFE, L.S.: Prostaglandins in brain and the release of prostaglandin-like compounds from the cat cerebellar cortex. Can. J. Physiol .Pharmacol.43:445-450, 1965.
54. COCEANI, F. and WOLFE, L.S.: On the action of prostaglandin E¹ and prostaglandins from brain on the isolated rat stomach. Can. J. Physiol. Pharmacol . 44: 933-950, 1966.
55. DANIELS, E.G.: HINMAN, J.W., LEACH, B.E. and MUIRHEAD, E.E.: Identification of prostaglandin E² as the principal vasodepressor lipid of rabbit medulla. Nature (London) 215: 1298-1299, 1967.
56. DAVIES, B.N., HORTON, E.W., and WITHRINGTON, P.G.: The occurrence of prostaglandin E² in splenic venous blood of the dog following nerve stimulation .J. Physiol .(London) 188:38P-39P, 1966.
57. DORP, D.A. van : Aspects of the biosynthesis of prostaglandins. Progr. Biochem .Pharmacol. 3: 71-82, 1967.

58. DORP, D.A. van, BEERTHUIS, R.K., NUGTEREN, D.H. and VONKEMAN, H.: The biosynthesis of prostaglandins. *Biochim. Biophys. Acta* 90: 204-207, 1964.
59. DORP, D.A. van, BEERTHUIS, R.K., NUGTEREN, D.H. and VONKEMAN, H.: Enzymatic conversion of allcis-polyunsaturated fatty acids into - prostaglandins. *Nature (London)* 203: 839-841, 1964.
60. DORP, D.A. van, JOUVEHAZ, G.H. and STRUIJK, C.B.: The biosynthesis of prostaglandin in pig eye iris. *Biochim. Biophys. Acta* 137: 396-399, 1967.
61. DuCHARME, D.W. and WEEKS, J.R.: Cardiovascular pharmacology of prostaglandin $F_{2\alpha}$, a unique pressor agent. In prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm. June 1966. ed by S. Bergström and E. Samuelsson, pp. 173-182, Almquist and Wiksell, Stockholm; Interscience, New York, 1967.
62. DuCHARME, D.W., WEEKS, J.R. and MONTGOMERY, R.G.: Studies on the mechanism of the hypertensive effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 160: 1-10, 1968.
63. DUDA, F., HORTON, E.W. and McPHERSON, A.: The effects of prostaglandins E_1 , $F_{1\alpha}$ and $F_{2\alpha}$ on monosynaptic reflexes. *J. Physiol. (London)*, 196: 151-162, 1968.
64. DURU, S. and TURKER, R.K.: Effect of prostaglandin E_1 on the strychnine-induced convulsion in the mouse. *Experientia*. in press.
65. EGLINTON, G., RAPHAEL, R.A., SMITH, G.N., HALL, W.J. and PICKLES, V.R.: The isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid. *Nature (London)* 200: 960, 993-995, 1963.
66. ELIASSON, R.: A comparative study of prostaglandin from human seminal fluid and from prostate gland of sheep. *Acta Physiol. Scand.* 39: 141-146, 1967.

67. ELIASSON, R.: Studies on prostaglandin. Occurrence, formation and biological actions. Acta Physiol. Scand. 46: (Suppl. 158) 1-73, 1959.
68. ELIASSON, R. and POSSE, N.: Rubin's test before and after intravaginal application of prostaglandin. Int. J. Fert. 10: 373-377, 1965.
69. a) EULER, U.S. von. and ELIASSON, R.: Prostaglandins, pp. 1, Academic Press, New York and London, 1967, zikredilmistir.
- b)-----, pp. 14, -----
- c)-----, pp. 38, -----
70. ESPLIN, D.W. and ZABLOCKA, B.: In the Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. L. Goodman and A. Gilman, 3rd ed. pp. 345, Macmillan co. New York, 1965.
71. FERREIRA, S.H. and VALE, J.R.: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. Nature (London) 216: 873-876, 1967.
72. GRANSTRÖM, E., INGER, U. and SAMUELSSON, B.: The structure of a urinary metabolite of prostaglandin F₂ in the rat. J. Biol. Chem. 240: 457-461, 1965.
73. GREEN, K., HANSSON, E. and SAMUELSSON, B.: *Synthesis of tritium* labeled prostaglandin F₂ and studies of its distribution by autoradiography. ^{2a} Progr. Biochem. Pharmacol. 3: 85-88, 1967.
74. HAMBERG, M. and SAMUELSSON, B.: Isolation and structure of a new prostaglandin from human seminal plasma. Biochim. Biophys. Acta 106: 215-217, 1965.
75. HAMBERG, M. and SAMUELSSON, B.: Novel biological transformations of 8,11,14-eicosatrienoic acid. J. Amer. Chem. Soc. 88: 2349-2350, 1966.
76. HAMBERG, M. and SAMUELSSON, B.: Prostaglandin in human seminal plasma, J. Biol. Chem. 241: 257-253, 1966.
77. HAMBERG, M. and SAMUELSSON, B.: New groups of naturally occurring prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966, ed. by S. Bergström and B. Samuelsson, pp. 63-70, Almqvist and Wiksell, Stockholm; Interscience, New York, 1967.
78. HAMBERG, M. and SAMUELSSON, B.: On the mechanism of the biosynthesis

- of prostaglandins E¹ and F¹. *J. Biol. Chem.* 242: 5336-5343, 1967.
79. HAMBERG, M. and SAMUELSSON, B.: Oxygenation of unsaturated fatty acid by the vesicular gland of sheep. *J. Biol. Chem.* 242: 5344-5354, 1967.
80. HANSSON, E. and SAMUELSSON, B.: Autoradiographic distribution studies of H³-labeled prostaglandin E¹ in mice. *Biochim. Biophys. Acta* 106: 379-385, 1965.
81. HERZOG, J., JOHNSTON, H. and LAULER, D. P.: Comparative natriuretic effect of prostaglandin E¹ in the dog kidney. *Clin. Res.* 14: 491, 1966.
82. HICKLER, R. B., LAULER, D. P., SARAVIS, C. A., VAGNUCCI, A. I., STEINER, G. and THORN, G. W.: Vasodepressor lipid from the renal medulla. *Can. Med. Ass. J.* 90: 280-287, 1964.
83. HOLMES, S. W. and HORTON, E. W.: The nature and distribution of prostaglandins in the central nervous system of the dog. *J. Physiol. (London)* 191: 134P-135P, 1967.
84. HOLMES, S. W., HORTON, E. W. and MAIN, I. H. M.: The effect of prostaglandin E¹ on responses of smooth muscle to catecholamines, angiotensin and vasopressin. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 21: 538-543, 1963.
85. HORTON, E. W.: Action of prostaglandin E¹ on tissues which respond to bradykinin. *Nature (London)* 200: 892-893, 1963.
86. HORTON, E. W.: Actions of prostaglandins E¹, E² and E³ on the central nervous system. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 22: 189-192, 1964.
87. HORTON, E. W. and MAIN, I. H. M.: A comparison of the biological activities of four prostaglandins. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 21: 182-189, 1963.
88. HORTON, E. W. and MAIN, I. H. M.: A comparison of the actions of prostaglandins F² and E¹ on smooth muscle. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 24: 470-476, 1965.
89. HORTON, E. W. and MAIN, I. H. M.: Effects of prostaglandins on unanesthetized animals. *J. Physiol. (London)* 177: 34P, 1965.
90. HORTON, E. W. and MAIN, I. H. M.: Actions of prostaglandins on the chick. *J. Physiol. (London)* 179: 18P-20P, 1965.
91. HORTON, E. W. and MAIN, I. H. M.: The identification of prostaglandins in central nervous tissues of the cat and the fowl. *J. Physiol. (London)* 185: 36P-37P, 1966.

92. HORTON, E.W. and MAIN, I.H.M.: Further observations on the central nervous actions of prostaglandins F_{2α} and E₁ Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 30: 568-581, 1967.
93. HORTON, E.W. and MAIN, I.H.M.: Identification of prostaglandins in central nervous tissues of the cat and chicken .Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 30: 582-602, 1967.
94. HORTON, E.W. and MAIN, I.H.M.: Central nervous actions of the prostaglandins and their identification in the brain and spinal cord. In Prostaglandins .Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966, ed. by S. Bergström and B. Samuelsson , pp. 253-260, Almqvist and Wiksell, Stockholm; Interscience, New York. 1967.
95. HORTON, E.W. and MAIN, I.H.M.: Differences in the effect of prostaglandin F_{2α}, a constituent of cerebral tissue, and prostaglandin E₁ on conscious cats and chicks. Int. J. Neuropharmacol .4: 65-69, 1965.
96. HORTON, E.W., MAIN, I.H.M.: And THOMPSON, C.J.: Effects of prostaglandins on the oviduct, studied in rabbits and ewes .J. Physiol. (London) 180: 514-528, 1965.
97. HORTON, E.W. and THOMPSON, C.J.: Thin-layer chromatography and bioassay of prostaglandins in extracts of semen and tissues of the male reproductive tract. Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 22: 183-188, 1964.
98. JOHNSTON, H.H., HERZOG, J.P., and LAULER, D.P.: Effect of prostaglandin E₁ on renal hemodynamics, sodium and water excretion .Amer. J. Physiol. 213: 939-946, 1967.
99. KABIR NAJMZADE, M.: Effects of some naturally occurring prostaglandins on the isolated hypogastric nerve -seminal vesicle preparation of the guinea pig. Life Sci. 8: 1, 49-55, 1969.
100. KARIM, S.M.M.: A smooth muscle contracting substance in extracts of human umbilical cord. J. Pharm. Pharmacol .18: 519-530, 1966.
101. KARIM, S.M.M.: Identification of prostaglandins in human amniotic fluid. J. Obstet. Gynaecol .Brit. Commonw. 73: 903-908, 1966.

102. KARIM, S.M.M.: The identification of prostaglandins in human umbilical cord. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap*, 29:230-237, 1967.
103. KARIM, S.M.M. and DEVLIN, J.: Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. *J. Obstet-Gynaecol. Brit. Commonw* .74: 2306234, 1967.
104. KARIM, S.M.M., SANDLER, M. and WILLIAMS, E.D.: Distribution of prostaglandins in human tissues. *Brit. J. Pharmacol. Chemether.* 31: 340, 1967.
105. KATAOKA, K., RAMWELL, P.W. and JESSUP, S.: Prostaglandins: localization in subcellular particles of rat cerebral cortex. *Science (N.Y.)* 157: 1187-1189, 1967.
106. KAYAALP, S.O. and TÜRKER, R.K.: Release of catecholamines from the adrenal medulla by prostaglandin E. *Europ. J. Pharmacol.* 1 2:3, 175-180, 1968.
107. KHAIRALLAH, P.A., PAGE, I.H. and TÜRKER, R.K.: Some properties of prostaglandin E action on muscle. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* 1 169: 328-341, 1967.
108. KLAUS, W. und PICCININI, F.: Über die Wirkung von Prostaglandin E auf den Ca-Haushalt isolierter Meerschweinchenherzen. *Experientia* 23: 556-557, 1967.
109. KLEBERG, D. and SAMUELSSON, B.: The biosynthesis of prostaglandin E studied with specifically ³H-labelled 8,11,14-eicosatrienoic acids. *Acta. Chem. Scand.* 1 19:534-535, 1965.
110. KRNJEVIĆ, K.: Actions of drugs on single neurones in the cerebral cortex. *Brit. Med. Bull.* 21: 10-14, 1966.
111. LEE, J.B., COVINO, B.G., TAKMAN, B.H. and SMITH, E.R.: Renomedullary vasodepressor substance, medullin: Isolation chemical characterization and physiological properties. *Circulation Res.* 17: 57-77, 1965.
112. LEE, J.B., GOUGOUTAS, J.Z., TAKMAN, B.H., DANIELS, E.G., GROSTIC, M. F., PIKE, J.E., HINMAN, J.W. and MUIRHEAD, E.E.: Vasodepressor and antihypertensive prostaglandins of PGE type with emphasis on the identification of medullin as PGE -217. *J. Clin. Invest.* 45:1036, 1966.

113. LEE, J.B., HICKLER, R.B., SARAVIS, C.A. and THORN, G.W.: Sustained depressor effect of renal medullary extract in the normotensive rat. *Circulation Res.* 13:359-366, 1963.
114. MAIN, I.H.M.: The inhibitory actions of prostaglandins on respiratory smooth muscle, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 22:511-519, 1964.
115. MANTEGAZZE, P.: La prostaglandina E₁ come sostanza sensibilizzatrice per il calcio a livello del cuore isolato di cavia *Atti Accad. Med. Lomb.* 29: 66-72, 1965.
116. MAXWELL, G.M.: The effect of prostaglandin E₁ upon the general and coronary haemodynamics and metabolism of the intact dog. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.* 31: 162-168, 1967.
117. MIYAZAKI, E., ISHIZAWA, M., SUNANO, S., SYUTO, B. and SAKAGAMI, T.: Stimulating action of prostaglandin on the rabbit duodenal muscle. In prostaglandins. *Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm. June 1966*, ed by S. Bergström and Samuelsson, pp-277-282, Almqvist and Wiksell, Stockholm; Interscience, New York, 1967.
118. MUIRHEAD, E.E., BROOKS, B., KOSINSKI, M., DANIELS, E.G. and HINMAN, J. W.: Renomedullary antihypertensive principle in renal hypertension *J. Lab. Clin. Med.* 67: 778-791, 1966.
119. MUIRHEAD, E.E., DANIELS, E.G., BOOTH, E., FREYBURGER, W.A. and HINMAN, J.W.: Renomedullary vasodepression and antihypertensive function. *Arch. Pathol.* 80: 43-49, 1965.
120. MUIRHEAD, E.E., DANIELS, E.G., FRIKE, J.E. and HINMAN, J.W.: Renomedullary antihypertensive lipids and the prostaglandins. In prostaglandins, *Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966*, ed. by S. Bergström and B. Samuelsson, pp- 183-196, Almqvist and Wiksell, Stockholm; Interscience, New York 1967.
121. NAKANO, J. and McCURDY, J.R.: Cardiovascular effects of prostaglandin E₁. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 156: 538-547, 1967.

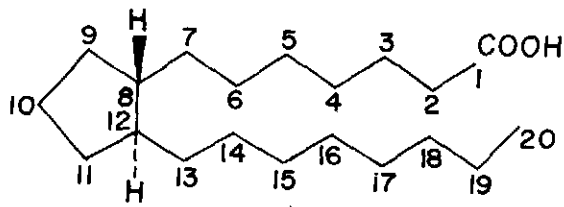
122. NUGGEREN , D.H. and DORP, D.A. van : The participation of molecular oxygen in the biosynthesis of prostaglandins .*Biochim. Biophys. Acta.*98: 654-656, 1965.
123. NUGTEREN , D.H. ,DORP ,D.A. van, BERGSTRÖM ,S., HAMBERG,M.and SAMUELSSON, B.: Absolute configuration of the prostaglandins. *Nature (London)* 212: 38-39,1966.
124. PACE-ASCIAK ,C.,COCEANI ,F. and WOLFE ,L.S.: Comparison of the conversion of arachidonic acid into prostaglandins by some tissues.*Proc.Can.Federation.Biol. Sci.*10:80,1967.
125. PATON, D.M. and DANIEL, E.E.: On the contractile response of the isolated rat uterus to prostaglandin E ¹ *Can. J.Physiol. Pharmacol.* 45: 795-804,1967.
126. PICKLES ,V.R.: Active lipids in menstrual fluid . *Biochem.Pharmacol.* 12: 429-430,1963.
127. PICKLES ,V.R.: The menstrual stimulant in puberty.*J.Physiol, (London)* 183: 69P-70P, 1966.
128. PICKLES,V.R.: Prostaglandins in the human endometrium .*Int. J.Fert.* 12:335-338,1967.
129. PICKLES, V.R., HALL , W.J., BEST, F.A and SMITH,G.N.: Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects .*J.Obstet .Gynaecol .Brit.Commonw.* 72:185-192,1965.
130. RAMWELL, P.W. and SHAW, J.E.: Spontaneous and evoked release of prostaglandins from the cerebral cortex of anesthetized cats. *Amer.J.Physiol.* 211: 125-134,1966.
131. RAMWELL,P.W. and SHAW,J.E.: Prostaglandin release from tissues by drug ,nerve and hormone stimulation .In prostaglandins, *Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966, ed. by S. Bergström and B.Samuelsson ,pp.283-292,Almqvist and Wiksell ,Stockholm; New York , 1967.*

132. RAMWELL, P.W., SHAW, J.E., DOUGLAS, W.W. and POISNER, A.M.: Efflux of prostaglandin from adrenal glands stimulated with acetylcholine. *Nature (London)* 210: 273-274, 1966.
133. RAMWELL, P.W., SHAW, J.E. and JESSUP, R.: Spontaneous and evoked release of prostaglandins from frog spinal cord. *Amer. J. Physiol.* 211: 998-1004, 1966.
134. RAMWELL, P.W., SHAW, J.E. and KUCHARSKI, J.: Prostaglandin release from the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Science (N.Y.)* 149: 1390-1391, 1965.
135. ROBERT, A., NEZAMIS, J.E. and PHILLIPS J.P.: Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. *Amer. J. Dig. Dis.* 12: 1073-1076, 1967.
136. RYHAGE, R. and SAMUELSSON, B.: The origin of oxygen incorporated during the biosynthesis of prostaglandin E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 19: 279-282, 1965.
137. SAMUELSSON, B.: Prostaglandins of human seminal plasma. *Biochem. J.* 89: 34P, 1963.
138. SAMUELSSON, B.: The structure of prostaglandin E. *J. Amer. Chem. Soc.* 85: 1878-1879, 1963.
139. SAMUELSSON, B.: Isolation and identification of prostaglandins from human seminal plasma. *J. Biol. Chem.* 238: 3229-3334, 1963.
140. SAMUELSSON, B.: Identification of a smooth muscle-stimulating factor in bovine brain. *Biochim. Biophys. Acta.* 84: 218-219, 1964.
141. SAMUELSSON, B.: The identification of prostaglandin F in bovine lung. *Biochim. Biophys. Acta.* 84: 707-713, 1964.
142. SAMUELSSON, B.: Synthesis of tritium-labeled prostaglandin E and studies on its distribution and excretion in the rat. *J. Biol. Chem.* 239: 4091-4096, 1964.
143. SAMUELSSON, B.: On the incorporation of oxygen in the conversion of 8,11,14-eicosatrienoic acid to prostaglandin E. *J. Amer. Chem. Soc.* 87: 3011-3013, 1965.

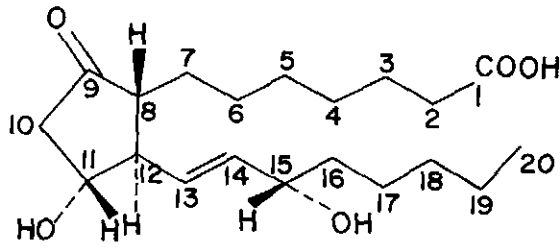
144. SAMUELSSON, B.: Biosynthesis and metabolism of prostaglandins. *Progr. Biochem. Pharmacol.* 3: 59-70, 1967.
145. SAMUELSSON, B., GRANSTRÖM, E. and HAMBERG, M.: On the mechanism of the biosynthesis of prostaglandins. In *prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp.*, Stockholm, June 1966, ed by S. Bergström and B. Samuelsson, pp. 31-44, Almqvist and Wiksell, Stockholm; Interscience, New York, 1967.
146. SANDBERG, F., INGELMAN-SUNDBERG, A., LINDGREN, L. and RYDÉN, G.: In vitro effects of prostaglandin on different parts of the human fallopian tube. *Nature (London)* 193: 781-782, 1962.
147. SANDBERG, F., INGELMAN - DUNDBERG, A. and RYDÉN, G.: The effect of prostaglandin $F_{1\alpha}$, $F_{1\beta}$, $F_{2\alpha}$ and $F_{2\beta}$, on the human uterus and the fallopian tubes in vitro. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 44: 585-594, 1965.
148. SHAW, J.E.: Prostaglandin release from adipose tissue in vitro evoked by nerve stimulation or catecholamines. *Federation Proc.* 25: 770-770, 1966.
149. SHAW, J.E. and RAMWELL, P.W.: Prostaglandin release from the adrenal gland. In *Prostaglandins, Proc. 2nd. Nobel Symp.*, Stockholm, June 1966, ed. by S. Bergström and B. Samuelsson, pp. 291-299, Almqvist and Wiksell, Stockholm; Interscience New York, 1967.
150. SMITH, E.R., McMORROW, J.V., Jr., Covino, B.G. and LEE, J.B.: Mechanism of the hypotensive and vasodilator action of prostaglandin E_1 . *Clin. Res.* 15: 222, 1967.
151. STRONG, C.G. and BOHR, D.F.: Effects of prostaglandins E_1 , E_2 , A_1 and $F_{1\alpha}$ on isolated vascular smooth muscle. *Amer. J. Physiol.* 213: 725-733, 1967.
152. STOVALL, R. and JACKSON, R.T.: Prostaglandins and nasal blood flow. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 76: 1051-1059, 1967.
153. STRUIJK, C.B., BEERTHUIS, R.K. and DORP, D.A. van: Specificity in the enzymatic conversion of poly-unsaturated fatty acids

- into prostaglandins .In Prostaglandins .Proc. 2nd. Nobel.Symp., Stockholm ,June 1966, ed,by S. Bergström and B. Samuelsson ,pp. 51-56, Almqvist and Wiksell ,Stockholm ; Interscience ,New York,1967.
154. SULLIVAN, T.J.: Response of the mammalian uterus to prostaglandins under differing hormonal conditions .Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 26: 678-685, 1966.
155. SUNAHARA, F.A. and STERNE, V. E.: Effects of prostaglandins on isolated ureters .Proc.Can. Federation Biol .Sci. 10:21,1967.
156. SWEATMAN,W.J.F. and COLLIER, H.O.J. : Effect of prostaglandins on human bronchial muscle . Nature. 217: 69, 1968.
157. TÜRKER, R.K. , KHAIRALLAH , P. A. , KAYAALP,S.O. and KAYMAKÇALAN, Ş. : Response of the nictitating membrane to prostaglandin E_1 and angiotension .Europ.J. Pharmacol. 5: 173, 1969.
- 158.VANDER, A.J.: Direct effects of prostaglandin on renal function and renal release in anesthetized dog. Amer. J. Physiol.214:218-221, 1968.
159. VERGROESEN, A.J. , DeBOER ,J.and GOTTENBOS,J.J.: Effects of prostaglandins on perfused isolated rat hearts.In Prostaglandins. Proc. 2nd Nobel Symp , Stockholm,June 1966, ed.by S. Bergström and B. Samuelsson ,pp.211-218,Almqvist and Wiksell , Stockholm; Interscience ,New York , 1967.
160. WAITZMAN,M. B. and KING , C.D.: Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size .Amer .J. Physiol .212: 329-334,1967.
161. WAITZMAN, M. B. and KING ,C.D.: Mechanism of prostaglandin influences on ocular pressure and pupil size. Federation .Proc. 26: 655,1967.
162. WALLACH ,D. P.: The enzymic conversion of arachidonic acid to prostaglandin E_2 With acetone powder preparations of bovine seminal vesicles .Life Sci. 4: 361-364,1965.
163. WEEKS,J.R., CHANDRA SEKHAR, N. and DuCHARME,D.W.: Relative activity of prostaglandins E_1 , E_2 , A_1 and A_2 on lipolysis ,plate-

- let aggregation , smooth muscle and the cardiovascular system, J. Pharm. Pharmacol. 21: 2,103-108, 1969.
164. WEEKS ,J.R. and WINGERSON,F.: Cardiovascular action of prostaglandin E₁ evaluated using unanesthetized relatively unrestrained rats. Federation Proc. 23: 327, 1964.
165. WOLFE , L.S., COCEANI, F. and PACE-ASIAK,C.: Brain prostaglandins and studies of the action of prostaglandins on the isolated rat stomach. In prostaglandins, Proc. 2nd Nobel Symp., Stockholm, June 1966, ed. by S. Bergström and B. Samuelsson ,pp.265-276, Almqvist and Wiksell ,Stockholm; Interscience, New York , 1967.



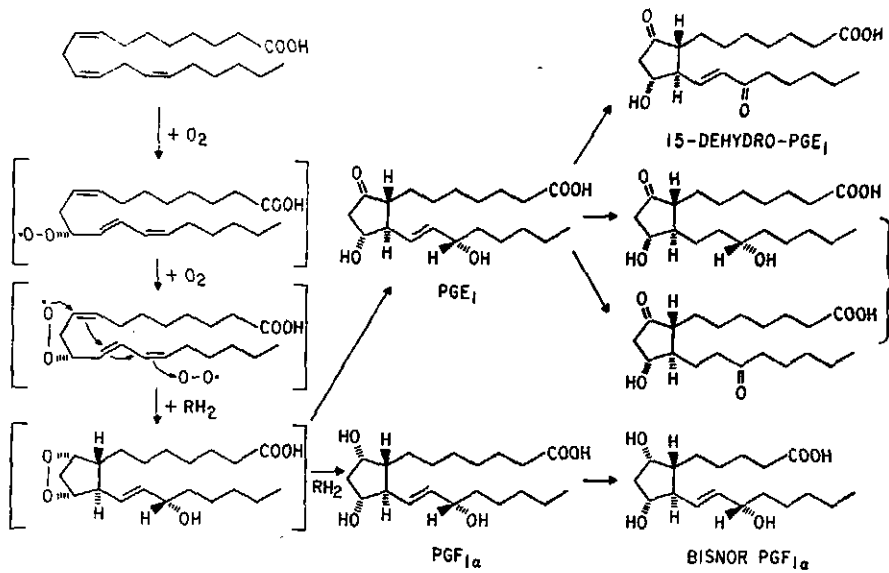
Prostanoic Asit



PGE₁

Şekil 1 (69b)

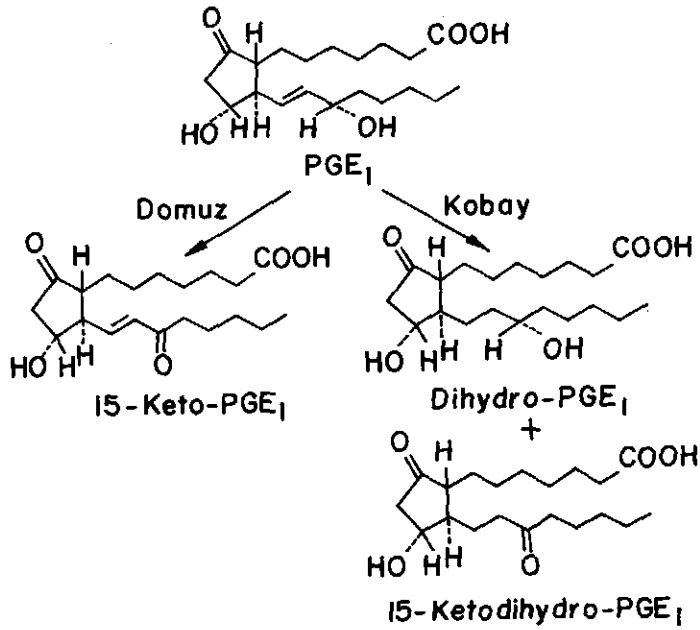
Metabolitler



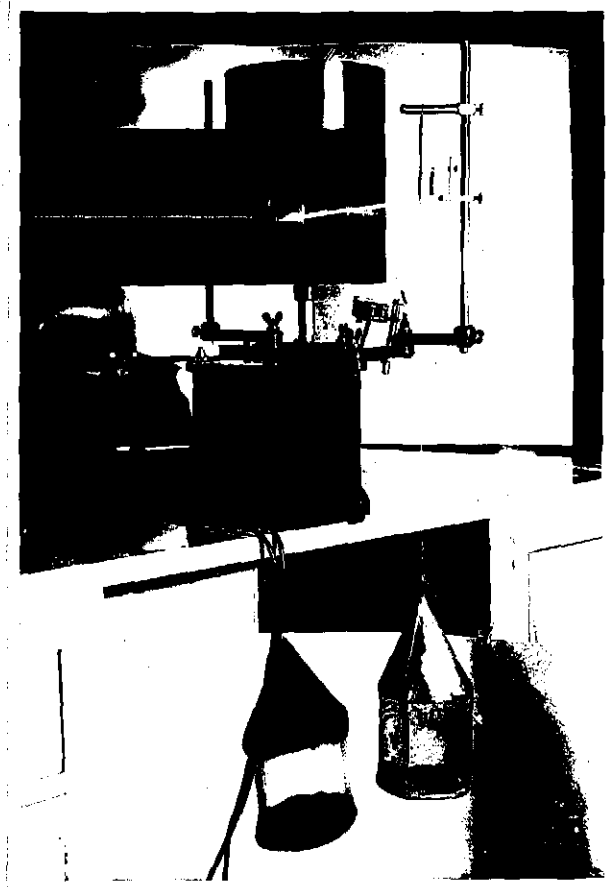
Domuz

Kobay
İnsan

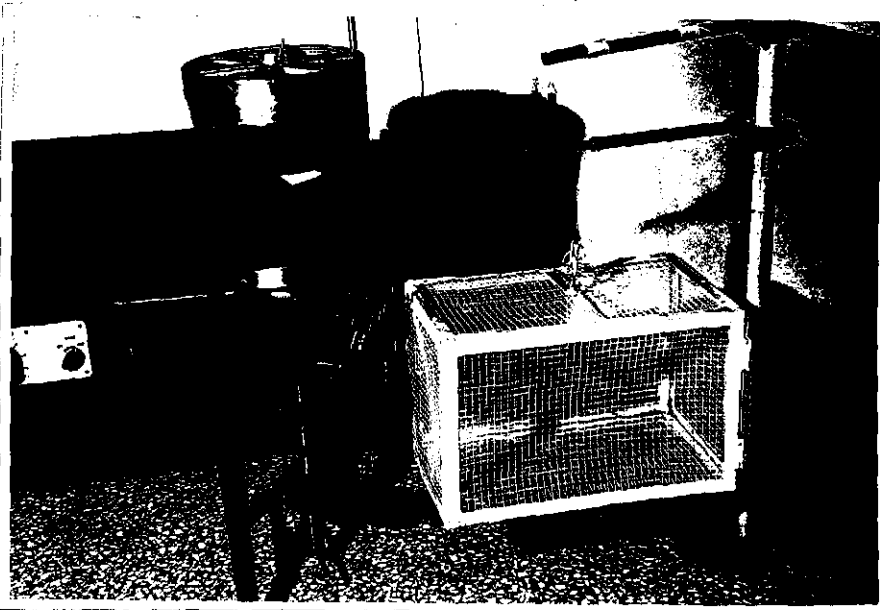
Şekil 2 (20c)



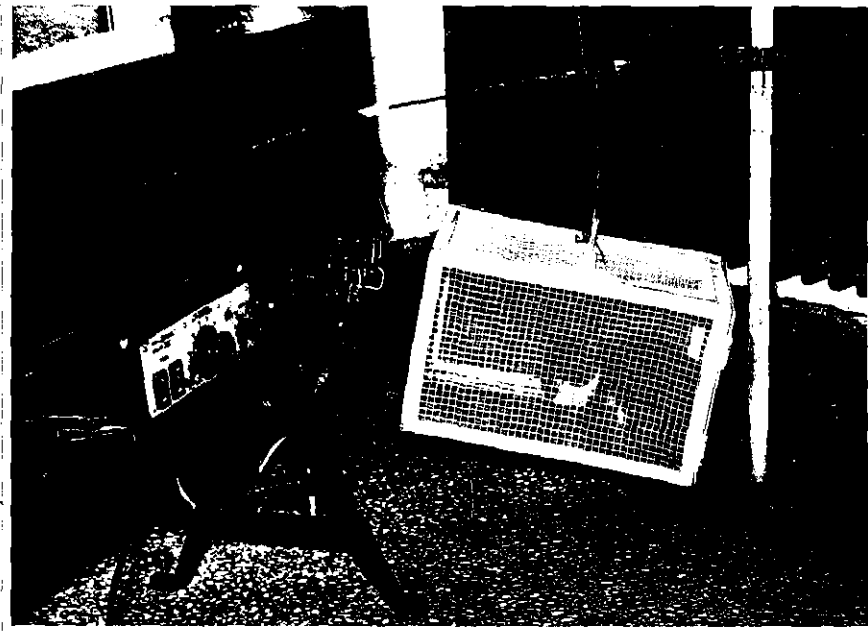
Şekil 3 (69c)



Şekil 4



Şekil 5



Şekil 6

No	Kontrol 40 mg/kg Pentobarbital Sod.i.p.		20% PGE ₁ + 40 mg/kg Pentobarbital Sod.i.p.	
	uyuma zamanı (dakika olarak)	uyuma süresi (dakika olarak)	uyuma zamanı (dakika olarak)	uyuma süresi (dakika olarak)
1	4.45	32.45	3.40	39.35
2	4.10	32.40	3.08	39.47
3	4.40	32.55	4.05	39.40
4	5.15	32.25	4.08	39.50
5	5.18	32.30	4.11	39.45
6	5.01	32.35	4.05	39.48
7	5.10	32.45	4.07	39.42
8	5.06	32.31	4.09	39.38
9	5.02	32.28	4.03	39.42
10	5.12	32.18	4.13	39.55
11	4.55	32.51	4.07	39.51
12	5.02	32.23	4.03	39.47
	4.57 ± 0.05 ⁽¹⁾	32.36 ± 0.10 ⁽¹⁾	4.00 ± 0.04 ⁽¹⁾ P < 0.05	39.42 ± 0.01 ⁽¹⁾ P < 0.05

⁽¹⁾ ortalama ± standard hata

Tablo I

No	Kontrol 2 mg/kg Amphetamine sulphate i.p.		20% PGE ₁ + 2 mg/kg Amphetamine sulphate i.p.	
	eksitasyon başlangıcı (dakika olarak)	eksitasyon süresi (dakika olarak)	eksitasyon başlangıcı (dakika olarak)	eksitasyon süresi (dakika olarak)
1	1.20	9.25	3.18	20.01
2	1.38	8.58	4.05	21.07
3	1.47	9.21	4.12	20.18
4	1.23	9.44	4.01	20.28
5	1.53	9.38	4.08	21.11
6	1.28	9.51	4.21	20.52
	1.34 ± 0.05 ⁽¹⁾	9.29 ± 0.07 ⁽¹⁾	4.00 ± 0.08 ⁽¹⁾ P < 0.05	20.39 ± 0.1 ⁽¹⁾ P < 0.05

⁽¹⁾ ortalama ± standard hata

Tablo II

No	2 mg/kg Strychnine sulphate i.p.		
	Konvülsiyon başlangıcı (dakika olarak)	Konvülsiyon süresi (dakika olarak)	Ölüm anı (dakika olarak)
1	3.15	1.55	5.10
2	3.25	2.01	5.26
3	3.45	1.57	5.42
4	3.23	1.55	5.18
5	3.37	1.45	5.22
6	3.42	2.08	5.50
7	3.18	2.05	5.23
8	3.12	2.07	5.19
9	3.29	2.11	5.40
10	3.17	2.11	5.28
11	3.16	2.05	5.21
12	3.22	2.16	5.38
	$3.25 \pm 0.04^{(1)}$	$1.89 \pm 0.07^{(1)}$	$5.32 \pm 0.04^{(1)}$

(1) ortalama \pm standard hata

Tablo III

No	20 \times PGE ₁ + 2 mg Strychnine sulphate i.p.		
	Konvülsiyon başlangıcı (dakika olarak)	Konvülsiyon süresi (dakika olarak)	Ölüm anı (dakika olarak)
1	5.12	5.18	10.30
2	5.38	5.13	10.51
3	5.15	4.56	10.11
4	5.50	4.52	10.42
5	5.43	4.32	10.15
6	5.24	5.24	10.48
7	5.27	5.24	10.51
8	5.28	4.50	10.18
9	5.12	5.09	10.21
10	5.10	5.35	10.45
11	5.21	5.21	10.42
12	5.15	5.25	10.40
	$5.24 \pm 0.03^{(1)}$	$4.96 \pm 0.1^{(1)}$	$10.34 \pm 0.04^{(1)}$

(1) ortalama \pm standard hata

Tablo IV

No	30% PGE ₁ + 2 mg/kg Strychnine sulphate i.p.		
	Konvulsiyon başlangıcı (dakika olarak)	Konvulsiyon süresi (dakika olarak)	Son konvulsiyon (dakika olarak)
1	7.48	9.47	17.35
2	7.41	9.47	17.28
3	7.50	9.58	17.48
4	8.01	9.57	17.58
5	7.43	9.33	17.16
6	7.58	9.40	17.38
7	7.45	10.06	17.51
8	7.58	9.45	17.43
9	8.05	9.57	18.02
10	7.40	9.45	17.25
11	7.55	9.51	17.46
12	8.05	10.15	18.20
	7.62 ± 0.07 ⁽¹⁾	9.60 ± 0.06 ⁽¹⁾	17.51 ± 0.09 ⁽¹⁾

(1) ortalama ± standard hata

Tablo V

	Strychnine inj. sonra konvul- sionların başlaması (dakika olarak)	Konvulsiyonla- rın süresi (dakika olarak)	Strychnine inj. sonraki son konvulsiyon zamanı (dakika olarak)
Kontrol (2mg/kg Strychnine sulphate)	3.12 - 3.45 ⁽¹⁾	1.45 - 2.16 ⁽¹⁾	5.10 - 5.50 ⁽¹⁾
	3.25 ± 0.04 ⁽²⁾	1.89 ± 0.07 ⁽²⁾	5.32 ± 0.04 ⁽²⁾
20% PGE ₁ + 2 mg/kg Strychnine sulphate	5.10 - 5.50 5.24 ± 0.03	4.32 - 5.35 4.96 ± 0.1	10.11 - 10.51 10.34 ± 0.04
30% PGE ₁ + 2 mg/kg Strychnine sulphate	7.40 - 8.05 7.62 ± 0.07	9.33 - 10.15 9.60 ± 0.06	17.16 - 18.20 17.51 ± 0.09
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

(1) dağılım

(2) ortalama ± standard hata

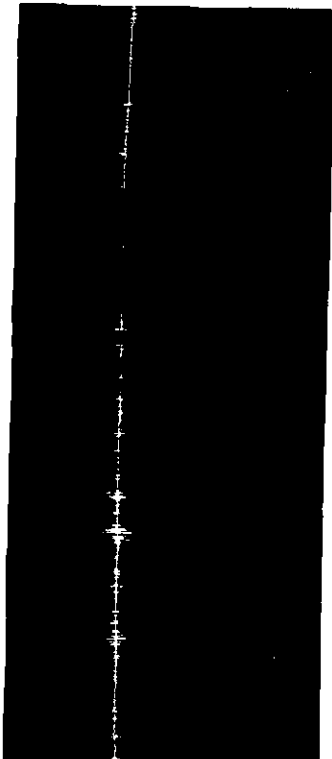
Tablo VI

No	Kontrol 20 mg/kg Morphine hydrochlorure i.p.		20 μ PGE ₁ +20 mg/kg Morphine hydrochlorure i.p.	
	katatoniye giris (dakika olarak)	katatoni süresi (dakika olarak)	katatoniye giris (dakika olarak)	katatoni süresi (dakika olarak)
1	12.10	2.15	2.14	19.02
2	12.25	2.10	2.10	19.05
3	12.23	2.17	2.08	18.56
4	12.17	2.05	2.12	19.10
5	12.35	2.15	2.18	19.11
6	12.09	2.10	2.15	19.05
7	12.13	2.15	2.14	18.58
8	12.18	2.11	2.12	19.20
9	12.28	2.16	2.11	19.12
10	12.21	2.11	2.13	19.20
11	12.18	2.18	2.12	19.14
12	12.27	2.19	2.17	19.08
	12.18 \pm 0.05 ⁽¹⁾	2.12 \pm 0.03 ⁽¹⁾	2.12 \pm 0.04 ⁽¹⁾ P<0.05	19.06 \pm 0.09 ⁽¹⁾ P<0.05

⁽¹⁾ ortalama \pm standard hata

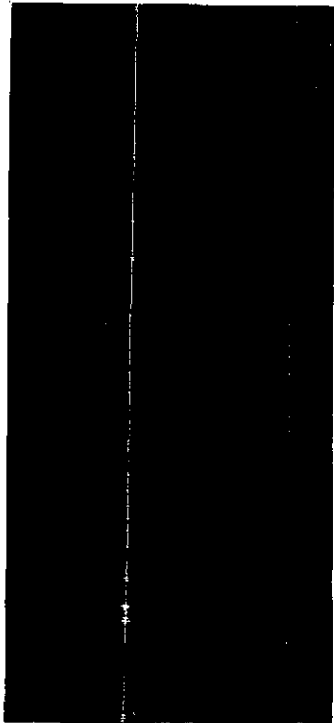
Tablo VII

Trase 1



PROF. 203/119
L.P.

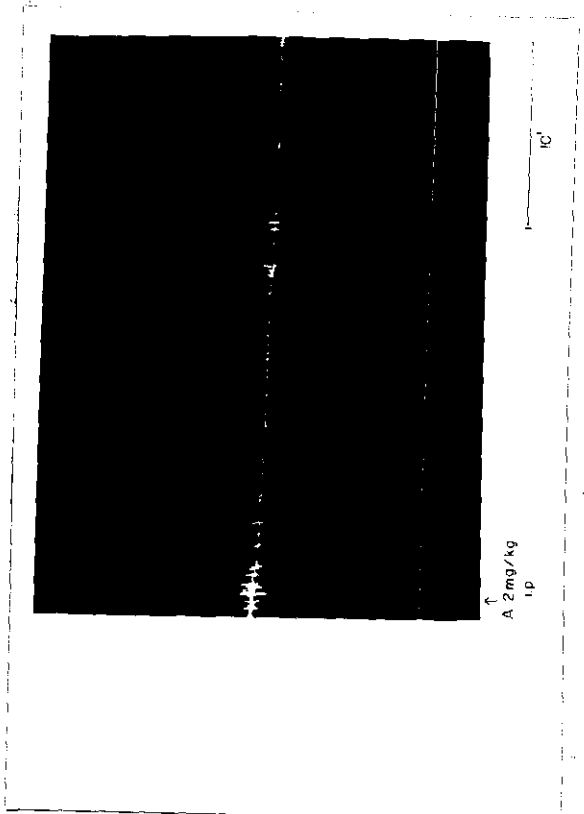
a



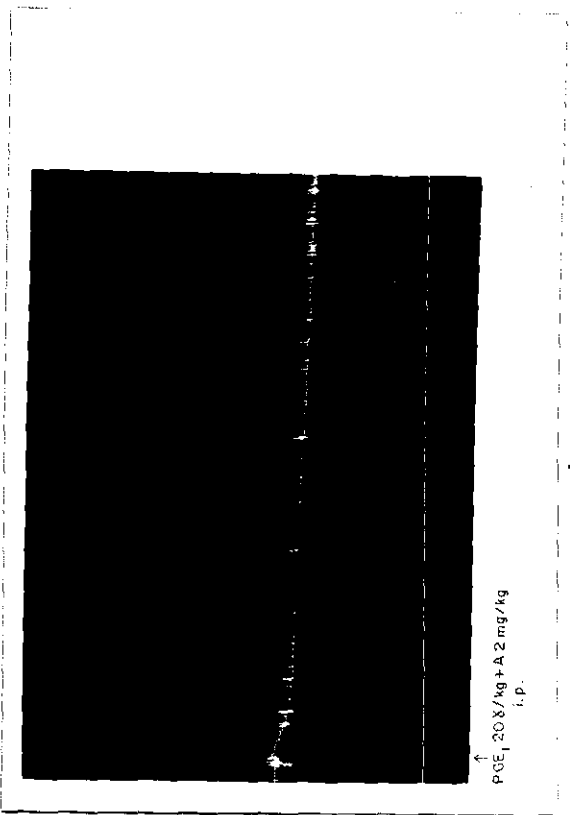
10'

b

Trase 2

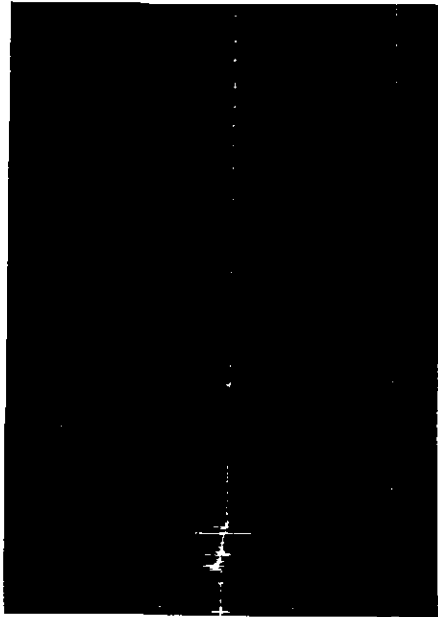


a



b

Trase 3

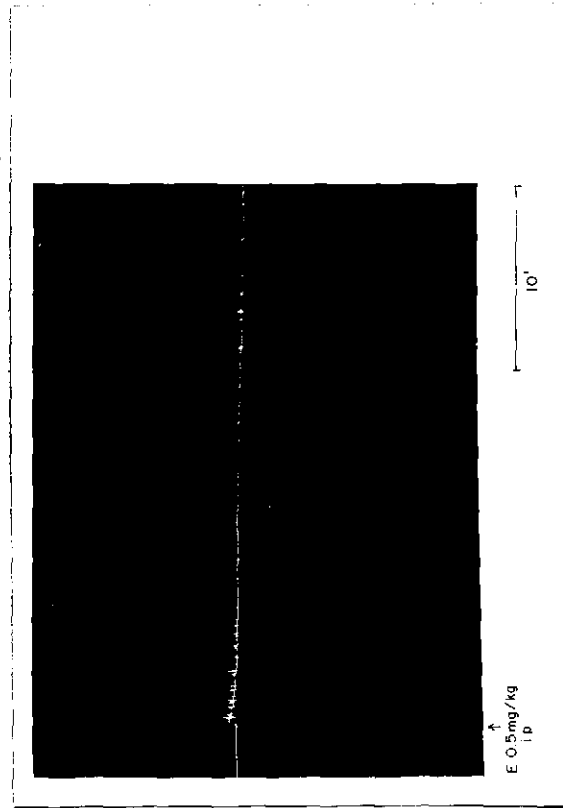


a

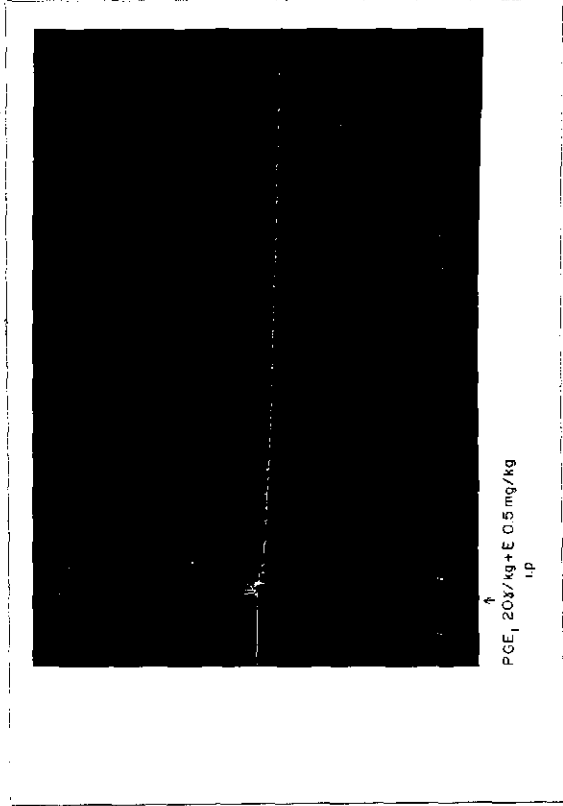


b

Trase 4

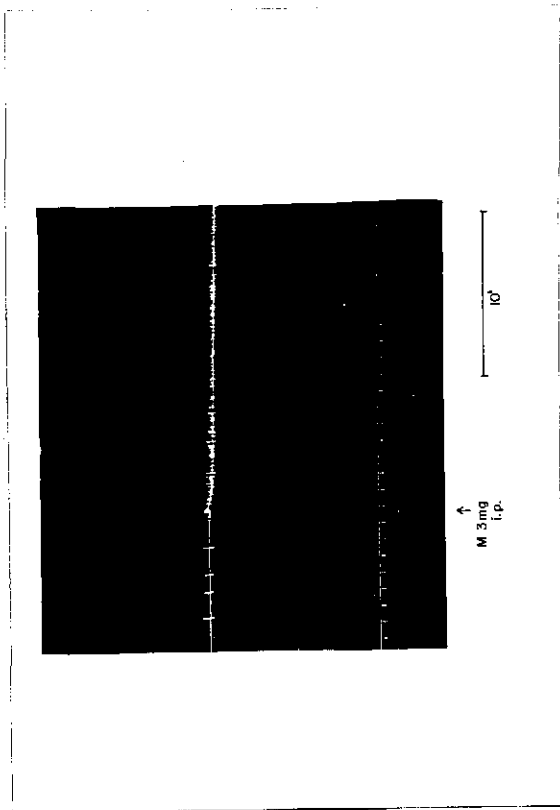


3

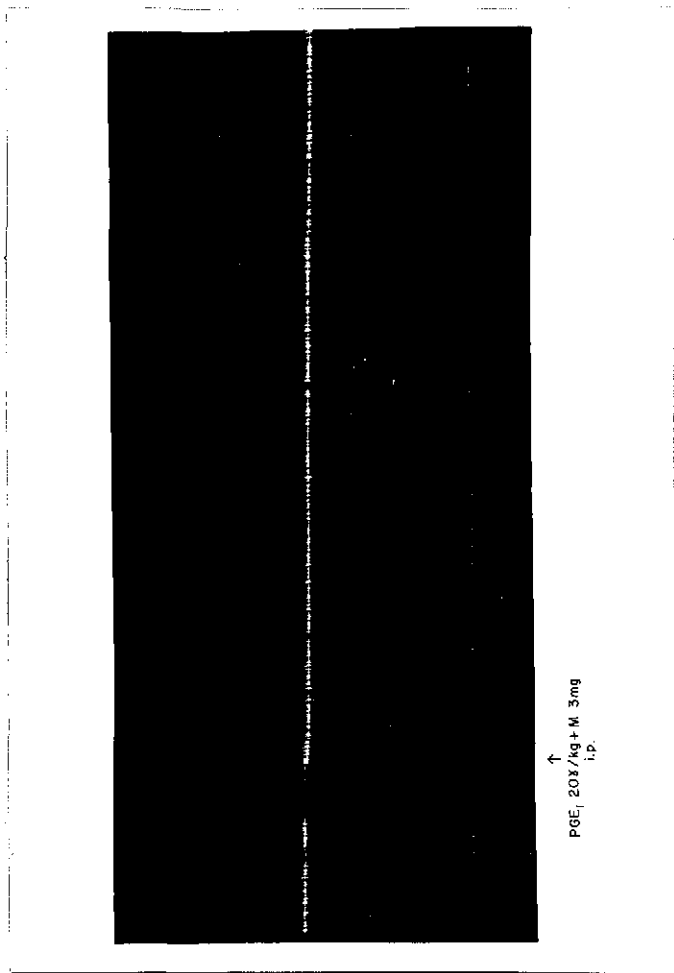


6

Trase 5

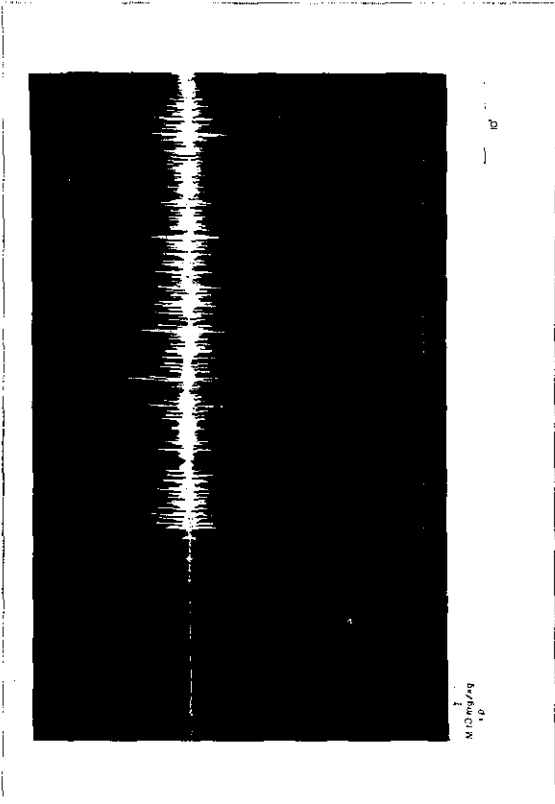


a

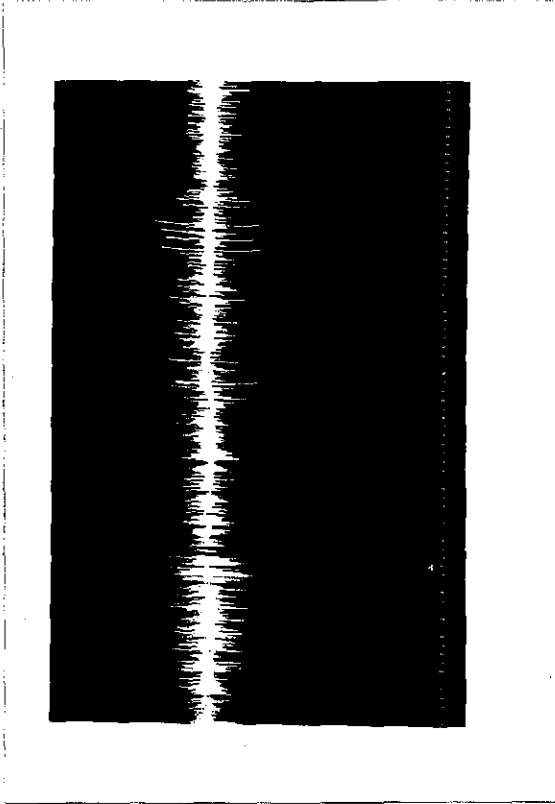


b

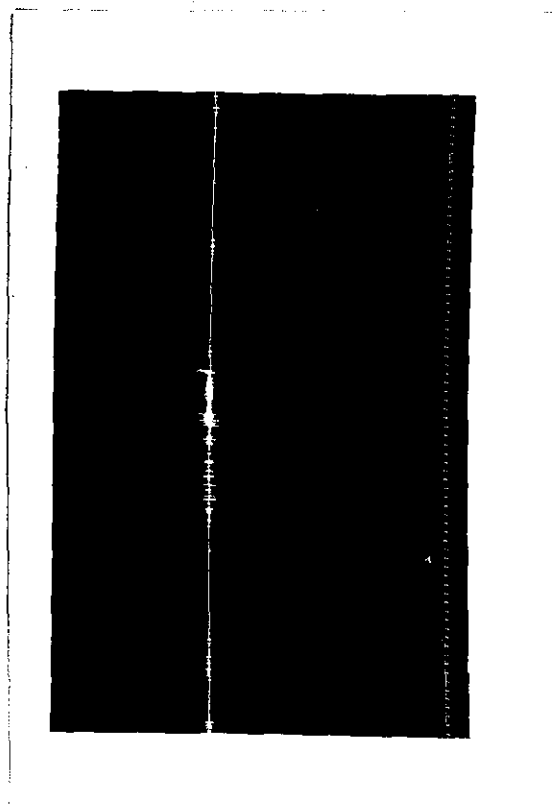
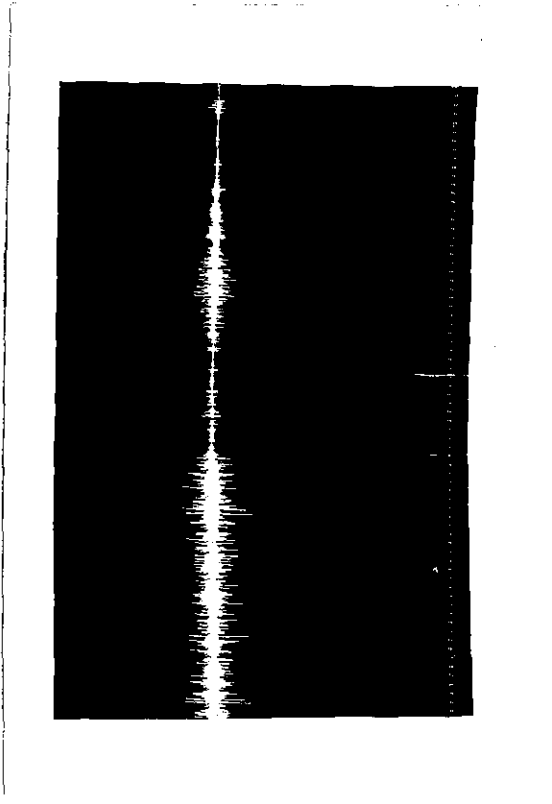
Trase 6



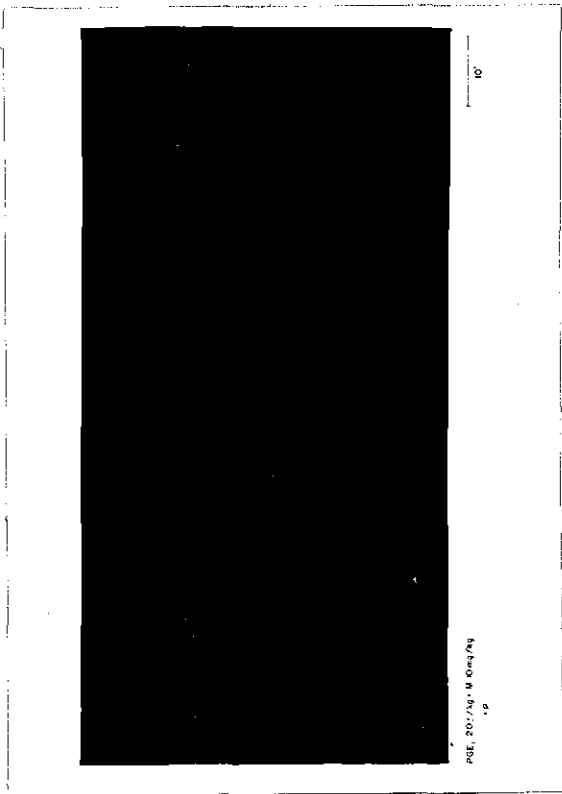
a



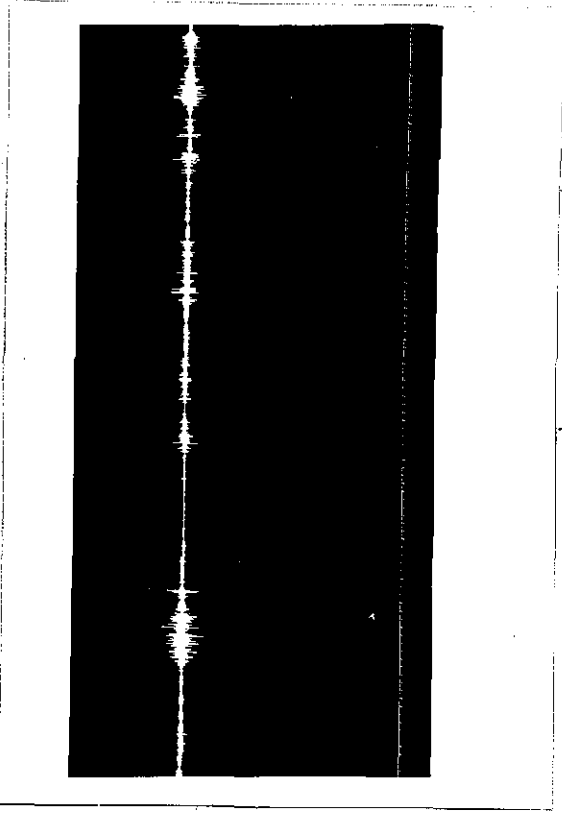
b



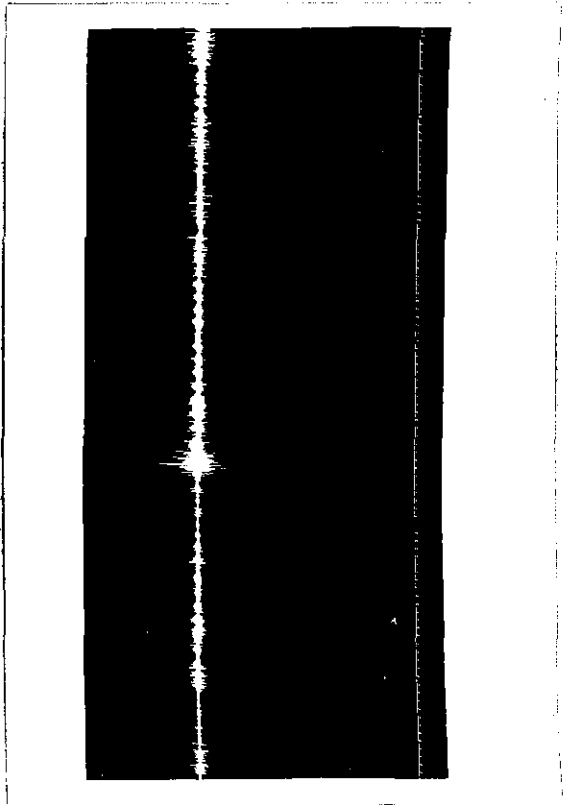
Trase 7



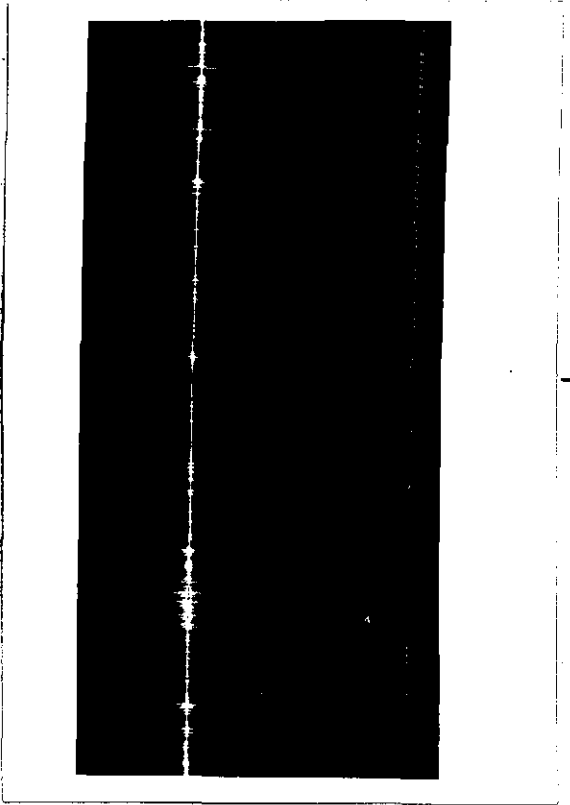
a



b

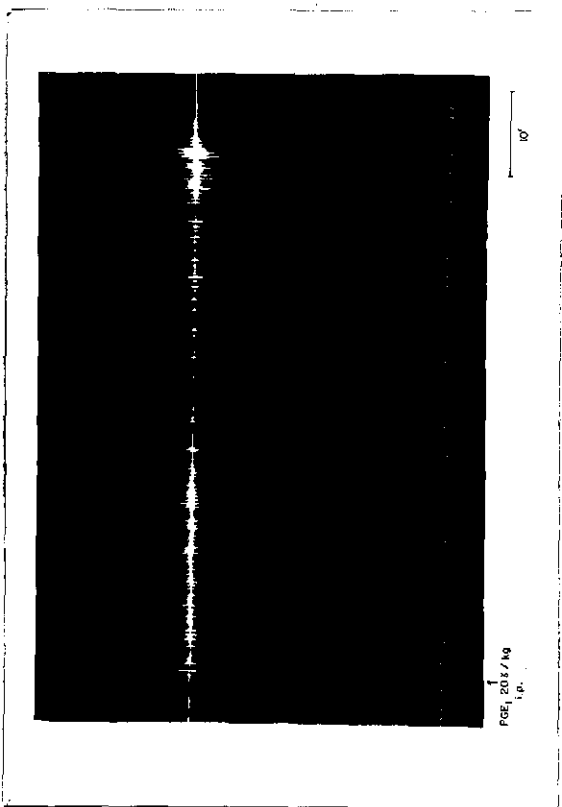


c

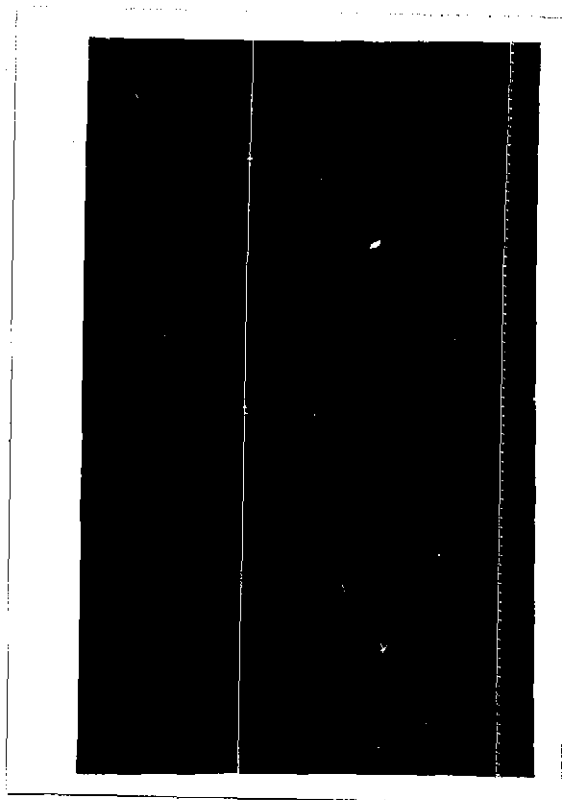


d

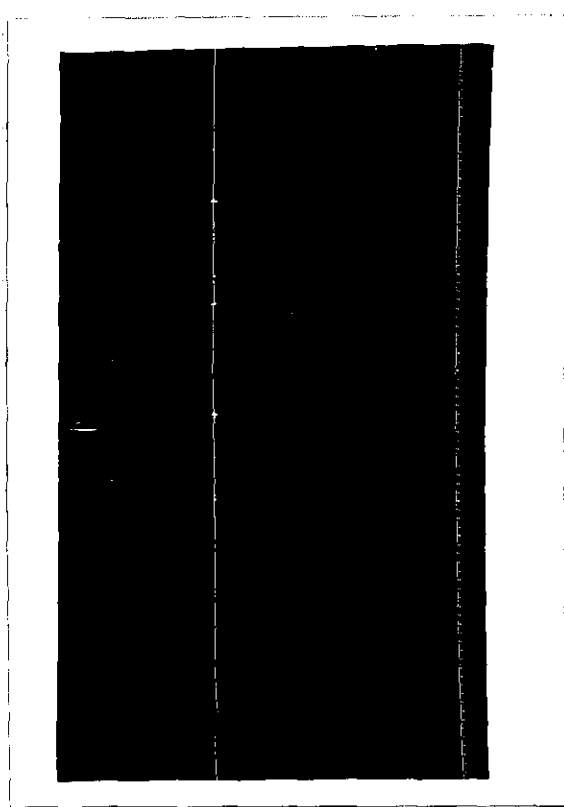
Trase 8



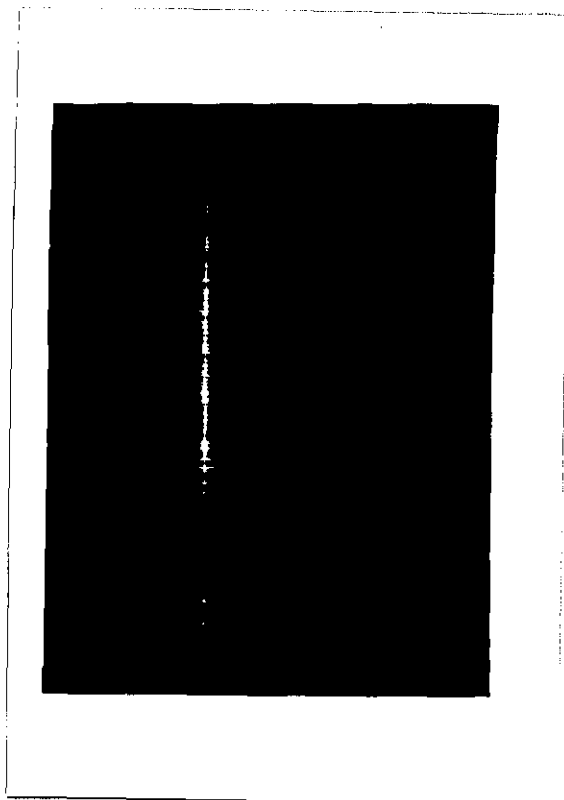
a



b

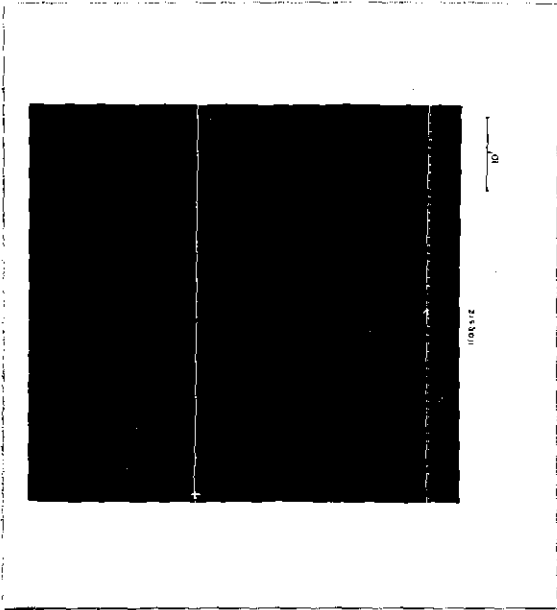


c

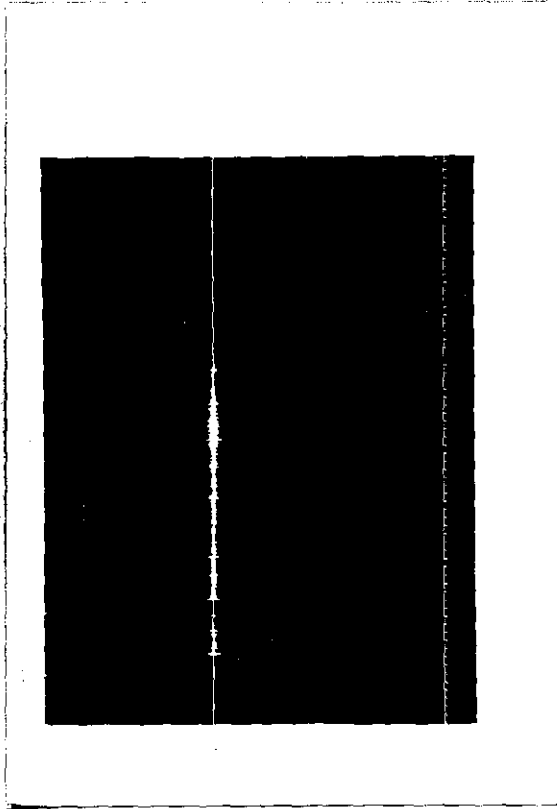


d

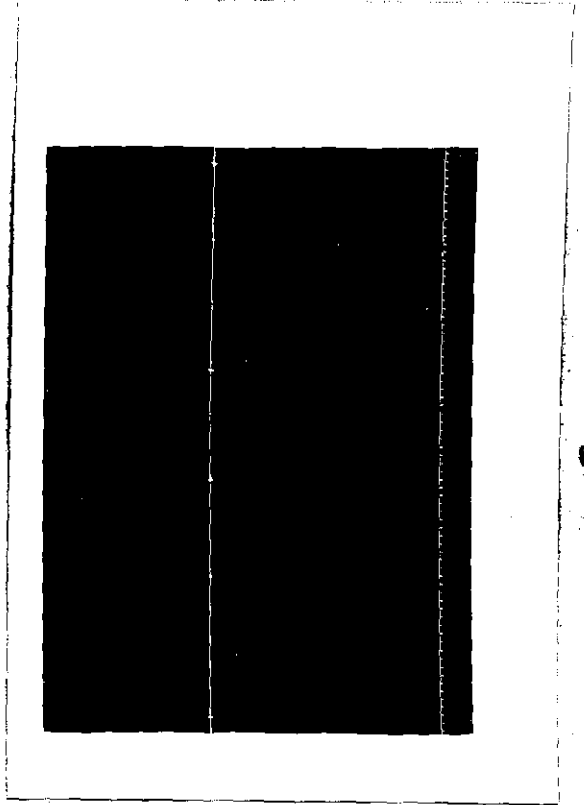
Trase 9



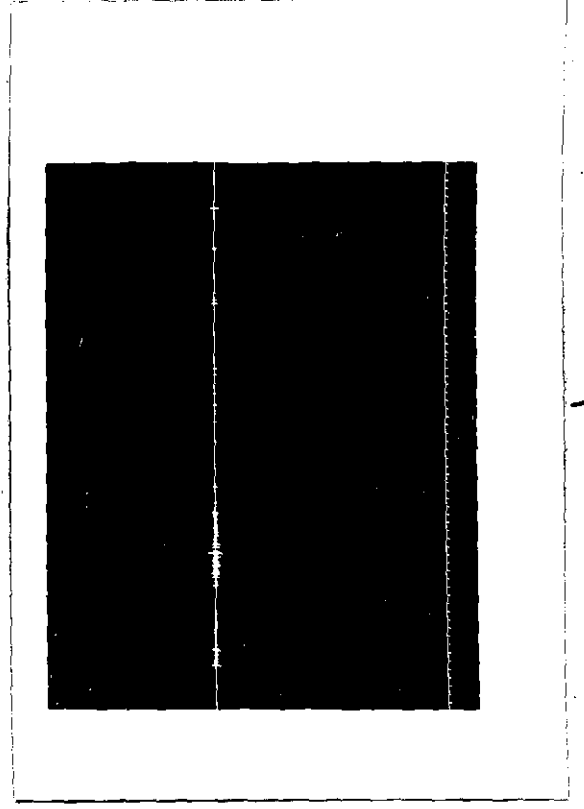
a



b



c



d