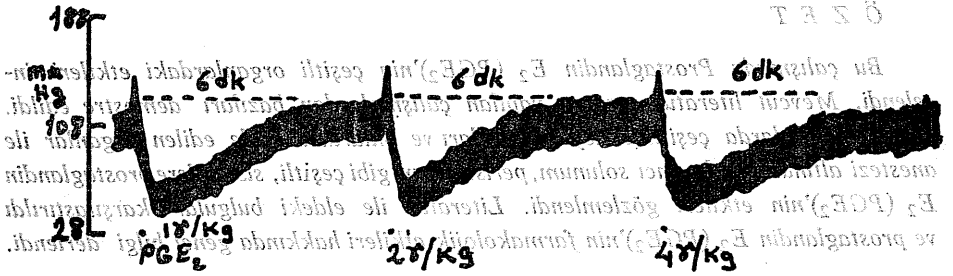
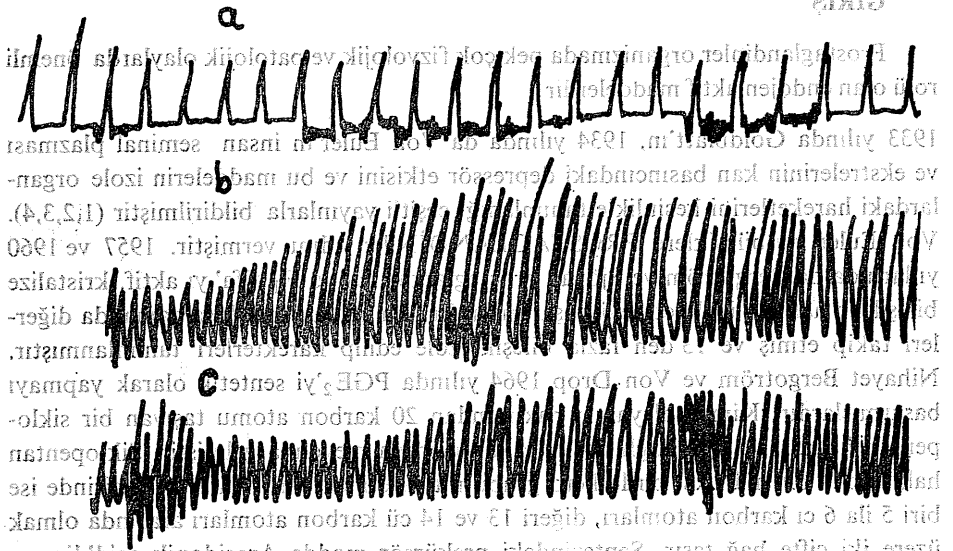


FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM-PGE₂ güçlü bir -vazodilatör madde dir. Hemen hemen bütün damar yataklarında vazodilatasyon yapar, buna karşılık incelenmiş hayvan türlerinin çoğunda pulmoner vasküler yatakta vazokonstriktör bir etki meydana getirmektedir. Bu etkisi bakımından, da PGE₂ asetil kolin, bradikinin ve histamin gibi endojen maddelere benzemektedir. Bu saydığımız otakoid maddeler de pulmoner vazokonstriksiyon ve sistemik vazodilatasyon yaparlar. İnvivo çalışmalarda kalp'te taşikardi ve kalp debisinde artma yapar. İzole kalp'te pozitif inotrop etki meydana getirir, myokard kontraksiyonlarının amplitüd ve frekanslarında artma meydana getirir. Kapiller permeabilitesini artırır (3,5) İnsanda cilt içine uygulandığında histamin gibi Levis'in üçlü cevabını oluşturur.



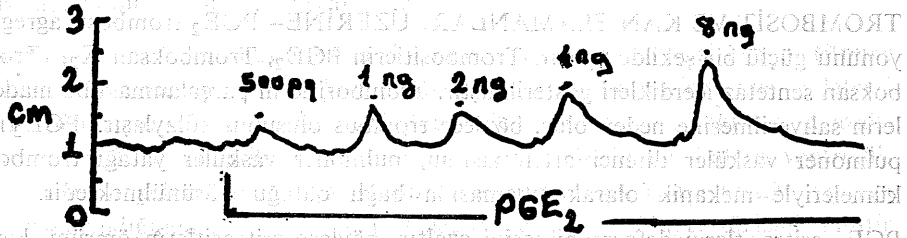
Şekil 1- Anestezideki Kedi sistemik kan basıncı üzerine PGE₂'nin vazodilatör etkisi.



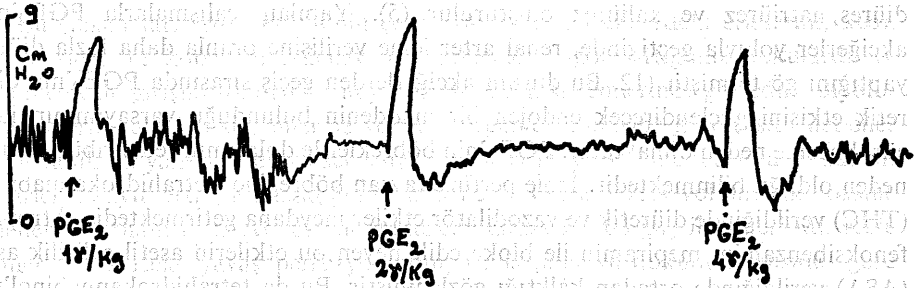
Şekil 2- İzole perfüze tavşan kalbi üzerine PGE₂'nin etkisi

- Hiç bir ilaç uygulaması yapılmamış kalp'te kontraksiyonlar.
- 1 gama dozunda PGE₂'nin kontraksiyon amplitüd ve frekansı üzerine etkisi,
- 2 gama dozundaki PGE₂'nin etkileri.

GASTROİNTESTİNAL KANAL- Ven içi uygulamada, insanda mide asid salgısını güçlü bir şekilde inhibe eder. Hem bazal asid salgısını hemde çeşitli faktörler tarafından uyarılmış salgılanmayı azaltır. PGE₂ gastrik asid salgısını muhtemelen pariyetal hücrelerde adenil siklaz aktivitesini ilgilendiren bir girişim ile inhibe eder. İzole sıçan pankreasında yapılan çalışmalarda PGE₂ organın perfüzyon basıncında belirgin bir azalmaya neden olmuş, buna karşılık insülin salgısı üzerinde bariz bir etkisi görülmemiştir (6). PGE₂ izole kobay illeumunun peristaltik refleks aktivitesinde düzenleyici bir rol oynamaktadır (7). PGE₂ insanda ve deney hayvanlarında mideden kolona kadar tüm uzunlamasına kaslarda kontraksiyon, dairesel kaslarda rölaksasyon meydana getirir. Dairesel kasın peristaltik cevaplarını azaltır (8).

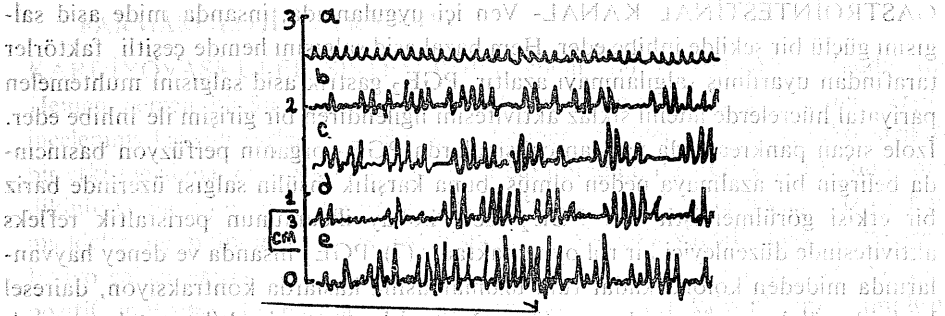


Şekil 3- Sıçan mide fundusu düz kasından hazırlanmış preparata PGE₂'nin farklı dozlarında kontraksiyon yapıcı etkisi.



Şekil 4- Anestezideki kedi perfüze terminal ileum preparatı üzere PGE₂ nin etkisi.

BRONŞLAR ÜZERİNE-- PGE₂ bronş düz kaslarını gevşetip broncodilatasyon meydana getirir. Bazı astmalılarda asetilsalisilik asidin bronkospazma neden olmasının, asetil salisilik asid tarafından PGE₂ sentezinin inhibe edilmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. Kobaylarda histamin, serotonin ve asetilkolinin yaptığı bronkokonstriksiyonu önlediği bildirilmiştir (1,9,10). Asetilkolin ile kasılmış olan izole kedi trakea kasını PGE₂ 'nin gevşettiği gösterilmiştir (11).



Şekil 5- Anestezideki kedide uygulama öncesi (a) , 500 nano gram/kg (b), 1 gama/kg (c), 2 gama /kg (d), ve 4 gama/kg (e) dozdaki PGE₂'nin solunum üzerine etkisi.

TROMBOSİT VE KAN ELAMANLARI ÜZERİNE-- PGE₂ trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde uyarır. Trombositlerin PGE₂, Tromboksan A₂, Tromboksan sentetaz içerdikleri gösterilmiştir. Trombositlerin parçalanması bu maddelerin salıverilmesine neden olur, böylece trombus oluşumu kolaylaşır. PGE₂'nin pulmoner vasküler direnci arttırmasının, pulmoner vasküler yatağı trombosit kümeleriyle mekanik olarak tıkanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

PGE₂ eritrositlerin deformabilitesini azaltır, böylece eritrositlerin ömrünü kısaltır. Oksijenden fakir kan numunelerinde eritrositlerin orak şeklini almalarını (Sckling) kolaylaştırır.

BÖBREKLER ÜZERİNE--- Böbrek arteri içerisine PGE₂ vermek suretiyle diüres, natriürez ve kaliürez oluşturulur (5). Yapılan çalışmalarla PGE₂'nin akciğerler yoluyla geçtiğinde, renal arter içine verilmesine oranla daha fazla diürez yaptığını göstermiştir (12). Bu durum akciğerlerden geçiş sırasında PGE₂'nin diüretik etkisini güçlendirecek endojen bir maddenin bulunduğu varsayımının ileri sürülmesine neden olmaktadır. PGE₂'nin böbreklerde dolaşımın redistribüsyonuna neden olduğu bilinmektedir. İzole perfüze tavşan böbreğine Tetrahidrokannabinol (THC) verildiğinde diüretik ve vazodilatör etkiler meydana getirmektedir. Atropin, fenoksibenzamin, mepiramin ile bloke edilemeyen bu etkilerin asetil salisilik asid (ASA) verildiğinde ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu da tetrahidrokannabinol'ün böbreklerdeki PGE₂ biyosentezini arttırarak diüretik ve vazodilatör etki oluşturduğunu göstermektedir (13). Bu gün için böbrekten çeşitli uyarılar ile PGE₂'nin salıverildiği bilinmektedir. Bu uyarılar içerisinde Angiotensin, Bradikinin, Noradrenalin sempatik uyarı (14). THC (13), klonidin (15) sayılabilir.

DİĞER ETKİLERİ-İnsanda ven içi uygulanan PGE₂ gebe olsun olmasın uterusu oksitosik etki yapar. Tonusu arttırır ve ritmik kasılmalara neden olur. Ritmik kasılmalar tonus üzerindeki etkiye nazaran daha uzun sürelidir. Gebelik sırasında verilmeleri abortus'a gebelik sonunda verilmeleri doğumun başlamasına neden

olur. Ciddi preeklampsi vakalarının da doğumu kolaylaştırmak için kullanılır. Sempatik sinir uçlarından Noradrenalin (NA) salgılanmasını inhibe eder, hem sinir uyarısı ile açığa çıkan Noradrenalin (NA)'nin etkisini hemde eksojen uygulanan Noradrenalin (NA)'nin etkisini antagonize eder. Para simpatik sinir uçlarından ise Asetilkolin (Ach) salgılanmasını fasilite eder.

İriste önemli derecede PGE₂ sentez edilir ve aköz hümör içine salıverilir, PGE₂'nin ön kameraya zeiki myozis oluşturur. Tavşanda göz içi basıncını yükseltir, diğer memelilerde etkisizdir.

Tiroid'in medüller karsinom'unda PGE₂ salıverilmesi aşırı derecede artar. Alderteron salgılanmasını direkt etkisiyle arttırabilir.

Doku kültürlerinde paratiroid hormona benzer bir şekilde etki yaparak kemikten Kalsiyum mobilizasyonunu arttırır (3,5).

İnsanda PGE₂'nin metil esterleri analoglarının kas içine verilmesi üşüme, titreme ve sedasyona neden olur, anti konvülsan etki yapar. Periton içerisine ve lateral ventriküller içine PGE₂ injekte edildiğinde vücut ısısını arttırmakta veya azaltmaktadır, buda ilacın verilmiş yoluna bağlı olan bir özelliğidir. Lateral ventriküller içerisine uygulandığında sıçanda doza bağımlı olarak ısının arttığı, periton içine uygulandığında ise vücut ısısında azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir (16). PGE₂'nin kedi serebral ventrikülleri içerisine injeksiyonu sedasyon, stupor, katotoni meydana getirir (1,2).

MATERYAL VE METOD-

Bu çalışmalarımızda PGE₂'nin çeşitli organ ve sistemlerdeki etkilerini, kedi, tavşan, sıçan ve kobay gibi deney hayvanlarından izole ettiğimiz dokularda ve gerekli cerrahi girişim sonrası bu hayvanların farklı sistemlerinde gözledik. Biyolojik ünitelerin çalışılan sistemlerine ve izole organların cinsine göre çeşitli ileticiler ile mekanik sinyalleri, elektriksel sinyallere çevirip Grass model 7, altı kanallı yazdırıcıya kayıt ettik. Kullandığımız ileticiler, Grass PT5A volümetrik basınç ileticileri, Stetham P 23 AC basınç ileticileri, Grass FT 03 güç ileticileri idi. Kole parmer masterfleks yavaş perfüzyon pompasıyla çalışılan dokunun cinsine göre sabit akımda perfüzyon sağlandı, perfüzyon sıvısı olarak yine çalışılan dokunun cinsine göre Kreps, Mc Ewans ve Tyrode solüsyonları kullanıldı. İzole çalışmalarda Vane tarafından tanımlanan süperfüzyon sisteminden yararlandı. Perfüzyon sıvısının 37° C olması için çeşitli ebatlardaki cam ısıtıcı ceketlerden yararlandı. İleticilerin kalibrasyonları palmer marka civalı ve su manometreleriyle yapıldı.

BULGULAR-

PGE₂'nin sistemik kan basıncı üzerinde doza bağımlı olarak vazodilatasyon meydana getirdiği gözlemlendi, kayıtlar kedi ve kobayın karotis arterlerinden yapıldı.

Sistemik kan basıncında 33.50 ± 15.83 ile 41.80 ± 8.50 mm Hg arasında düşüşler meydana geldi. Atropin ile muskarinik reseptörlerin bloke edilmesi ve bilateral vagotomy sonrası bu düşüşlerde önemli ölçüde azalma tespit edildi. İzole tavşan kalbinde ise myokardın kasılma gücünde ve kasılma sayısında artma meydana geldi, yani bu çalışmalarımızda pozitif inotrop ve pozitif kronotrop bulgular elde ettik.

Kedi terminal ileum preparatında ise uzunlamasına kaslarda kontraksiyon meydana getirmesi nedeniyle doza bağımlı olarak amplitüdlere artma dairesel kaslarda rölaksasyon meydana getirmesi nedeniyle peristaltik hareketlerin normal ritmini kaybetmesine neden oldu. Kobay izole ileum preparatında da PGE_2 dozuna bağlı olarak kontraksiyonlar gözlemlendi. Sıçan mide fundusundan hazırlanan kas şeritleride bilindiği gibi PGE_2 biyolojik aktivitesinin ölçümünde yararlanılan bir organdır. PGE_2 'ye çok duyarlıdır, laboratuvarlarımızda yapılan çalışmalarda 10 pikogram PGE_2 'ye cevap aldık ve doza bağımlı kontraksiyonlar gözledik.

Anestezi altındaki kedilerdeki çalışmalarımızda ven içi uygulanan 0,5-1-2-4 gama/kg PGE_2 'nin solunum amplitüdü ve frekansında artma meydana getirdiği gözlemlendi (bak. Şekil 5).

TARTIŞMA--

PGE_2 periferik vasküler yataklarında çoğunda güçlü bir vazodilatasyon meydana getirmektedir. 1967 yılında Von Euler ve Eliasson PGE_2 'nin vasküler düz kaslar üzerine direkt bir etkiyle vazodilatasyon meydana getirdiğini gösterdiler (17). 1972 yılında Nakano ve arkadaşları köpeklerin sistemik kan basıncında bu madde-nin güçlü bir depressör etki meydana getirdiğini gözlediler (18). Tenberg ve arkadaşları da 1980'de buna benzer bulgular ortaya koymuşlar, renal hipertensif sıçan-larda PGE_2 'nin vazodilatasyon meydana getirdiğini göstermişlerdir (19).

Coleman ve arkadaşları köpeğin üç vasküler yatağında PGE_2 'nin güçlü bir vazodilatör ajan olduğunu bildirdiler (20). Bizimde kedi ve kobay sistemik kan basıncı üzerinde yaptığımız çalışmalar yukarıdakiler ile uyum içerisindedir. PGE_2 'nin vazodilatör etkisinde total periferik damar rezistansını düşürmesinin, arteriyelleri ve prekapiller sfinkterleri genişletmesinin ve sempatik sinir uçlarından Noradrenalin (NA) salgılanmasını inhibe etmesinin rolü vardır.

1980 yılında Chapple ve arkadaşları anestezideki köpeklerde PGE_2 ve I_2 'nin kardiyovasküler etkilerini araştırmışlar ve vazodilatör etkisi yanısıra sol ventrikül içerisine uygulanan PGE_2 'nin taşikardi ve kardiyak output'ta artış meydana getirdiğini gözlemişlerdir (21). İzole perfüze tavşan kalbinde bizde pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkiler gözledik.

1977 yılında Fontaine J ve arkadaşları PGE_2 'nin kobay ileumunun peristaltik hareketleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. İntakt preparatta

uzunlamasına kasta önce yavaş bir kolinerjik kasılma daha sonra ise hızlı bir non kolinerjik kasılma gözlemlenmiştir ve PGE₂'nin bu ikinci fazda uzunlamasına kasın kontraksiyonlarını arttırdığını tespit etmişlerdir (7). Bennett, Eley-ve scholes 1968'de Bergoström, Eliasson, Euler, sjövüall ve wyllie 1968'de E tipi prostaglandinlerin genellikle izole barsağın uzunlamasına kasını uyardığını fakat dairesel kası inhibe ettiğini bildirdiler. Bennett ve arkadaşları yine 1968 yılında sıçan ve kobay ileumu üzerinde yaptıkları çalışmada hem in vitro hemde in vivo PGE₂'nin ileumun uzunlamasına kasında kontraksiyon sirküler kasında ise inhibisyon yaptığını gözlediler (8). Bizim anesteziadaki kedi terminal ileumundaki bulgularımız da aynı yönlüdür (bak. Şekil 4). Kobay ileumunda uzunlamasına kastaki kontraksiyonlarda PGE₂'nin etkisine kısmen parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salınımının aracı olduğu bilinmektedir. Sıçan mide fundusu preparatı 10 pikogram dozunda PGE₂'ye bile cevap verecek hassasiyettedir, bu nedenlerde çeşitli doku ekstraktlarındaki ve vücut sıvılarındaki PGE₂ tayini için test organı olarak kullanılır. Resim 3'de 500 pikogram ile 8 nainogram arasındaki PGE₂'ye sıçan mide fundusunun cevapları görülmektedir. Anesteziadaki kedi solunumu üzerine yaptığımız çalışmalarda da PGE₂'nin solunum amplitüdünde ve frekansında artma meydana geldiğini gözledik. Çeşitli yayınlarda PGE₂'nin bronş düz kaslarını gevşetip broncodilatasyon yaptığı bildirilmektedir (9,10).

SUMMARY-

(Pharmacological effects of prostaglandin E₂ (PGE₂)).

In this study we investigated the effects of prostaglandin E₂ (PGE₂) to the different organs. All investigations in the literature up to the present date are reviewed. In our work, tissues obtained from the different species of the animals and the effects of PGE₂ to the in situ and isolated organs was observed.

KAYNAKLAR

- 1- Dipalma, J.R. : Prostaglandins. , Drill's pharmacology in medicine., Mc Graw-Hill book company, 1428-1431 (1971)
- 2- Euler. Von. U.S: Prostaglandins., clinical pharmacol and therapeutics, vol. 9., number. 2 (1967).
- 3- Goodman. L.S., Gilman. The pharmacoigical basis of therapeutic., 5 ci ve 6 ci baskı. , Macmillan publishing co., inc., New york, 1975-1980., 630-652.
- 4- Samuelsson. B: The prostaglandins. Angew. chem. internat. vol 4, no 5 410-416 P., (1965)
- 5- Kayaalp. O: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, cilt 2, 1482-1495., Ayyıldız matbaası. , Ankara, (1979)

- 6- Saunde.s. R.N., Moser. C.A: Changes in vascular resistance induced by prostaglandins E and F in the isolated rat pancreas. Arch. Int. pharmacodyn., 197., 86-92., (1972).
- 7- Fontaine. J, Vannueten. J.M., Reuse. J.J: Effect of prostaglandins on the the peristaltic reflex of the guinea-pig ileum., Arch Int. pharmacodyn., 226., 341-343., (1977)
- 8- Bennett. A, Eley. R.G., Scholes. G. B: Effect of prostaglandins E₁ and E₂ on intestinal motility in the guinea-pig and rat., Br. J. pharmac., (34), 639-647., (1968).
- 9- Herxheimer. H; Prostaglandin E₁ and E₂ prevent bronchoconstriction in ih the guinea-pig., Br. J. Pharmac., (50), 314-315 P., (1974)
- 10- Rosenthale. M.E.: Brochodilatör activity of prostaglandins. , İntrascience chem. rep., 6., 11., (1972)
- 11- Kadowitz. P. J., Joiner. P.D, Hyman. L.A: Physiological and pharmacological roles of prostaglandine., Ann. Rev. physiol., 37., 285-306 (1975).
- 12- Gündoğan. Ü.N, Türker. R. K: İnfluence of plulmonary circulation on di-üretic action of PGE₂, Pharmacology. , 11., 278-286 (1974)
- 13- Kaymakçalan. Ş., Ercan. Z.S., Türker. R.K: The evidence of release of prostaglandin like materyal from rabbit kidney and gulinae pig lung by trans Δ^9 tetrahydrocannabinol., J., pharn pharmac., 27., 564-568 (1975).
- 14- Türker. R.K., Ercan. Z.S: Effect of PGE₂ on the pressor response to periar-terial stimulation and norepinephrine of the isolated perfused rabbit kidney., Prostaglandins., vol 9., no 5 may (1975)
- 15- Ercan. Z.S., Bor. N.M, Türker. R.K: The role of endogenous prostaglandins in the renal vascular response to clonidine. , Reprinted from Arch. int. pharmacodyn. et. ther., vol 1239., 2 jüne (1979)
- 16- Potts.W.J, East. P. F: Effects of prostaglandin E₂ on the body temperatur of conscious rats and cats., Arch. int. pharmacodjn., 197 31-36., (1972).
- 17- Euler. Von. U.S, Eliosson: Prostaglandins., P.P, 100-110., Academic press, New york (1967)
- 18- Nakano. J., Chang. A.C.K, Fisher.R.G: Effects of prostaglandins E₂ and E₂ alfa on the carotid arterial blood flow, cerebro spinal fluid pressure and intraocular pressure in dogs., Proc. Exp Biol. Med. , 140, 866-869., (1972)
- 19- Tenberg. R.G.M, Jung. W.D.E and Nijkomp. F.P: Attenuated depressor response to arachidonic acid and prostaglandins in uncluipped renal hypertensive rats., Br.J.Pharmac., 68 519-524., (1980)

