

## KRONİK ALKOL UYGULANAN SIÇANLARIN BEYİN, KARACİĞER, SERUM PROSTAGLANDİN E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) BENZERİ MADDE DÜZEYLERİ

As. M. Nejat GACAR (x)

As. Yüksel KESİM (xx)

As. Nur BANOĞLU (xx)

Dr. Hasan GACAR (xxx)

### ÖZET

*Bu çalışmada kronik alkol uygulanan sıçanların serum, beyin, karaciğerlerinde Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) düzeylerini araştırdık. Çalışmalarımızda doku ekstraktlarından elde ettiğimiz prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) benzeri maddenin aktivitesi ve miktarını sıçan mide fundusu striplerinde perfüzyon tekniğiyle saptadık. Test dokusu, üzerinden sabit akımda (15 ml/dk) kreps solüsyonu geçirilerek beslendi. Sonuçların biyoistatistikî analizleri student t testine göre yapıldı.*

### GİRİŞ

Prostaglandin'ler diğer otofarmakolojik ajanlardan farklı olarak organizmada hemen her-dokuda sentez edilen aktif maddelerdirler. Sentezi etkileyen uyarılar sonucu sentezleri artmakta ve buna bağlı olarakta depolanmaksızın salıverilmektedirler. Bu sebepten-dolaydırki diğer dokularda olduğu gibi santral sinir sisteminde (SSS)'de sentez edilmekte ve buradaki çeşitli fizyolojik olaylarda mediyatör yada modülatör rolü oynamaktadırlar. Çeşitli araştırmacılar spontan olarak yada uyarı sonucu salgılanan maddeler içerisinde E ve F serisi prostaglandinleri kedi beyinde saptadılar (1). White ve arkadaşları maymunlarda yapmış oldukları çalışmalarda PGF<sub>2</sub> alfa'nın selektif olarak serebrovasküler tonusu arttırdığını, köpeklerin beyin damarlarının da endojen PGE<sub>1</sub> tarafından gevşetildiğini bildirdiler (2). Prostaglandinlerin beyin dokusundan kesin olarak salgılandığını ve salgılanma mekanizmasının muhtemelen serebrovasküler tonusun kontrolünde, kan O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> değişikliklerine bağımlı olduğunu ileri sürdüler (2).

(x; Atatürk Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji bilim dalı Uzmanı

(xx) " " " " " " " " Asistanlırı

(xxx) " " " " " " " " Profesörü

Potts ve arkadaşlarıda PGE<sub>2</sub>'nin lateral ventriküller yoluyla uygulanmasının kedi ve sıçanın vücut ısısında artışlara neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (3). Ayrıca E serisi prostaglandinlerin kedinin lateral ventrikülleri içine uygulanmasının sedasyon, stupor ve katatoni meydana getirdiğinde bildirilmiştir (4), 1972'de Nakano ve arkadaşları ven içi PGE<sub>2</sub> infüzyonunun beyin omurilik sıvısının (BOS) basıncını arttırdığını göstermişlerdir (5).

Bunun yanısıra Ferreira ve arkadaşları 1978 yılında PGE<sub>2</sub> ve I<sub>2</sub>'nin hipe-raljezik reaksiyona neden olduğunu (6), Deradt ve arkadaşlarıda deneysel olarak %1 lik CH<sub>3</sub>COOH ile oluşturulan aljezik reaksiyonda periton içi sıvıda radioimmunessey tekniğiyle PGE<sub>2</sub>'nin salgılandığını göstermişlerdir (7). Yukarıda saymış olduğumuz bu ve buna benzer pek çok çalışma prostaglandinlerin santral sinir sisteminde (sss) çeşitli fonksiyonlarda etkin rol oynadığını, beyinde spontan olarak yada yukarı sonucu sentez edildiğini belirtmektedir.

Alkol ve alkolizm ise uzun yıllardan beri toplumsal bir sorun olmuş, mental fonksiyonlar üzerine olan etkileri nedeniyle beyindeki endojen maddelerin sentezine, salınımına tesiri yaygın bir araştırma konusu olmuştur.

Ahtee, L ve arkadaşları kronik alkol uygulanan sıçanların kalp ve beyinlerinde Noradrenalin (NA) ve Dopamin (DA) konsantrasyonlarını (10), Bacopoulos ve arkadaşları santral nöronlardaki Dopamin (DA) aktivitesini (8), Sağduyu, H kronik alkol uygulanan deneklerin beyin NA ve DA, 5HT, aminoasid düzeylerini (9) incelemişlerdir.

Blum ve arkadaşları farelerde alkol oluşumlu uykunun süresini tespit etmiş, katakol amin sentez inhibitörü olan alfa metil P. tyrosin ile ön-uygulama yapılan deneklerde bu sürenin anlamlı olarak arttığını gözlemişlerdir. Alkolün beyin katekol amin düzeylerini düşürdüğünü bildirmişlerdir (11). Gertrude ve arkadaşlarıda intoksikasyon oluşturacak dozda alkol alan sıçanların beyinlerindeki seratonin (5-HT) ve 5-hidroksi indol asetik asid konsantrasyonlarını incelemişlerdir (12). Ayrıca kronik alkol uygulanan deneklerde Taberner ve arkadaşları karaciğer alkol de hidrojenaz aktivitesini (13), Bunder ve arkadaşları membran lipidlerine etkisini (14), sün ve samorajski kobay beyin korteksinde sinir sonu fraksiyonlarında Na-K ATP az'ına etkisini (15) araştırmışlardır.

Alkol etkisi altında katekol amin düzeylerini inceleyen araştırmacılar genellikle farklı sonuçlar almışlardır. Bu farklılığın nedeninin alkol uygulaması sonunda NA "turnover" inin değişiklik göstermesi olduğunu ileri sürmektedirler (16).

Bu arada çeşitli dokularda farklı uyarılar sonucu prostaglandin benzeri maddenin salgılandığında çeşitli yayınlarla duyurulmuştur. Bunlar arasında angiotencin, bradykinin, NA, sempatik uyarı, tetrahidro kannabinol, klonidin'i sayabiliriz (17).

Bizde bu çalışma grubumuzda kronik alkol uygulanan sıçanların beyin karaciğer ve serumlarında PGE<sub>2</sub> benzeri madde düzeylerini tespit ettik.

## MATERYAL VE METOD:

Çalışmalarımızı ön çalışmalar ve araştırma grubu olmak üzere iki kısımda yürüttük. Ön çalışmalarda 20 adet, araştırma grubunda 40 adet olmak üzere 60 adet sıhhatli, erkek, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji bilim dalında yetiştirilen beyaz sıçanlardan yararlandık. Kronik alkol deneklere v/v şeklinde içme suları içerisinde uygulandı. Alkol konsantrasyonu % 5 ile %-25 arasında yükselen oranlarda aşağıdaki sürelerde verildi.

15 gün — % 5	21 gün — % 20
15 gün — % 10	7 gün — % 25
30 gün — % 15	

Bu süre sonunda denekler 35 mg/Kg Nembutal ile anesteziye alındı. karın orta hattından bir insizyon ile göğüs ve karın bölgesi açıldı. Kalp'ten 1-5 ml arasında kan alındı. Serum plazmadan ayrıldı. daha önce Gilmore ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde (18), 5.75 N Hcl ile asidifiye edilip 4°C'ta santrifüj edildi (I.EC) (18), PR-6 model santrifüj). Fazların karıştırılmasında da Whirlimixer 2236 model vorteks'ten yararlandık. Prostaglandin benzeri madde etil asetat'lı faza alındı ve etil asetat evapora edildi (Cantrifuge bio-dryer Virtis). Numunelerin ağızları para film ile kapatılıp dipfirizde muhafaza altına alındı.

Aynı deneklerden alınan beyin ve karaciğerler tartıldı homojenizatörde (Virtis 23 model) homojen hale getirildi. asidifie edilip serumdakine benzer çalışma ile PGE<sub>2</sub> benzeri madde ekstrakte edilip dipfirizde muhafaza edildi. Dokulardan ve serudan elde edilen ekstraktların, Vane'nin tanımladığı şekilde (19,20) sıçan mide fundusu striplerinde aktiviteleri ve miktarları tayin edildi. Test dokusu cole parmer yavaş perfüzyon pompası aracılığıyla 15 ml/dk sabit akımda oksijene kreps solüsyonu ile beslendi. Test dokusunun stabil olabilmesi için 45 dakika beklendi. Standart PGE<sub>2</sub> ile dokuların ağırlıklarına ve elde edilen serum miktarına göre dilüe edilen ekstraktlar test dokusu üzerinden geçirildi. Elde edilen kontraksiyonlar GRASS FT 03 güç ileticileri aracılığıyla Grass model 7 yazdırıcıya kayıt edildi.

Perfüzyon sıvısının litresine 50 gama konsantrasyonunda sipiroheptadin, mepiramin, atropin, indometasin gibi antagonist maddeler ilave edildi. Numunelerin ortaya koyduğu kontraksiyonlarla, 10-20-40-80 pg (pikogram) PGE<sub>2</sub>'nin kontraksiyonlarını karşılaştırıp, sonuçları iki ortalama arasındaki farkın önemliliğini ortaya koyan student t testine uyguladık.

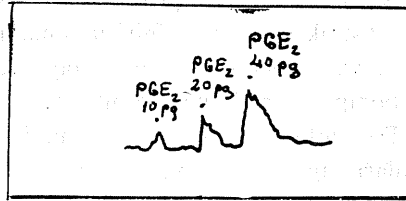
Ön çalışmada kullanılan 20 adet sıçanda alkol uygulama tespiti, davranış ve mortaliteye göre grup sayısı tespiti çalışması yapıldı. Alkol uygulanan 88 gün içe-

risindeki mortalite ve ekstraksiyon işlemleri sırasındaki teknik hatalar nedeniyle sıhhatli sonuçlar aşağıdaki sayılara düştü. kronik alkol uygulanan denek serumu 14, kontrol serumu 18., beyin ekstraktı kontrol 15, alkol uygulanan 12., karaciğer ekstraktı kontrol 15, alkol uygulanan 12.

## BULGULAR A) DAVRANIŞLA İLGİLİ

Kontroldaki deneklerde anormal bir davranış görülmemesine karşılık kronik alkol uygulanan deneklerde bariz sedasyon göze çarpmaktaydı. Bunun yanısıra tüm deneklerde piloereksiyon ve göz kapaklarında düşme, devamlı çiğneme hareketi, diş gıcırdatma, arka bacakla taranma, kafes tellerine dayanarak gerilme ve esneme gözleniyordu. Üçüncü günde sonra kafes tellerine çıkarken tırmanma değil sıçramayı tercih etmekteydiler. Ayrıca iki ayak üzerine dikilmeleride sık rastladığımız davranışlardandı. Sese tepkileri kontrol gruplarındaki deneklerden daha fazlaydı. Dokunmaya tepkileri daha azdı. Sekizinci günde bazı deneklerin tüylerinde dökülme gözlemlendi. Aynı gün alkole istekleri araştırıldı. alkollü içeceğin içinde bulunduğu şişe alınınca, şişeyi aramaya başladılar, şişe tekrar yerine takılınca da içeceğe karşı yarışmaya başladılar. İçecek tüketimi ilk iki ay içerisinde oldukça fazla olmasına karşılık, son -ay'da yem ve içecek tüketimi düştü.

B- DOKU PGE<sub>2</sub> DÜZEYLERİ- Dokulardan elde edilen ekstratlar çalışılan serum miktarı ve çalışılan dokuların ağırlıklarıyla orantılı olarak kreps solüsyonu ile dilüe edildi. belli hacimde test dokusu üzerinden geçirilip, cevapların ortalaması alındı. Bu bulgular standart ile karşılaştırılarak PGE<sub>2</sub> düzeyleri pikogram olarak tespit edildi.

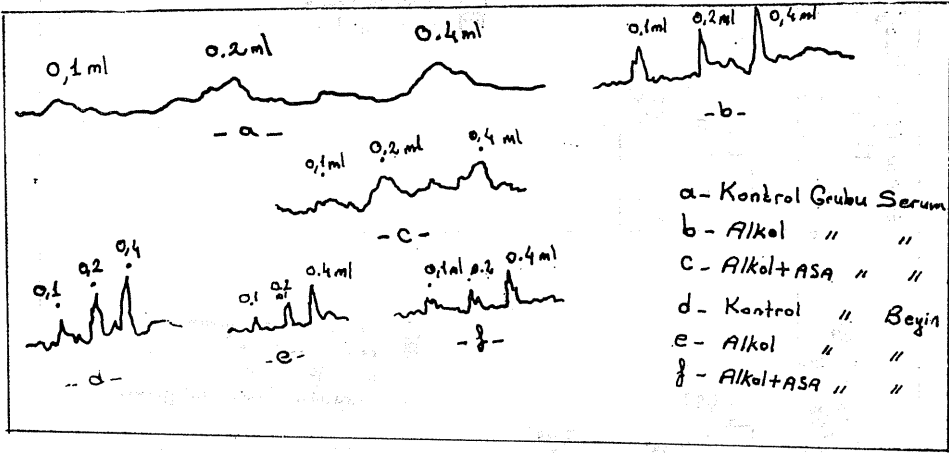


Şekil 1- Eksojen PGE<sub>2</sub>'nin sıçan mide fundusunda meydana getirdiği, standart olarak kullanılan kontraksiyonlar.

Buna göre kontrol grubunun serumlarında ml'de  $83,5 \pm 4,15$  pg PGE<sub>2</sub> benzeri maddenin olduğu tespit edildi. Kronik alkol uygulanan deneklerin serumlarındaki PGE<sub>2</sub> düzeyleri de  $146,78 \pm 5,64$  pg olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiki yönden analiz edildiğinde  $p < 0,001$  önemliliğindedi,

Deneklerin total karaciğerlerinin ekstraksiyonlarını takiben yapılan biyolojik ölçümlerde, kontrol gruplarındakilerin g'ında  $57,65 \pm 5,65$  pg PGE<sub>2</sub> saptandı.

Kronik alkol uygulanan grupta ise bu değerler  $86.35 \pm 18.03$  pg düzeyinde idi. Biyoistatistiki analiz ile aradaki farklılığın  $p < 0.2$  önemliliğine olduğu tespit edildi.



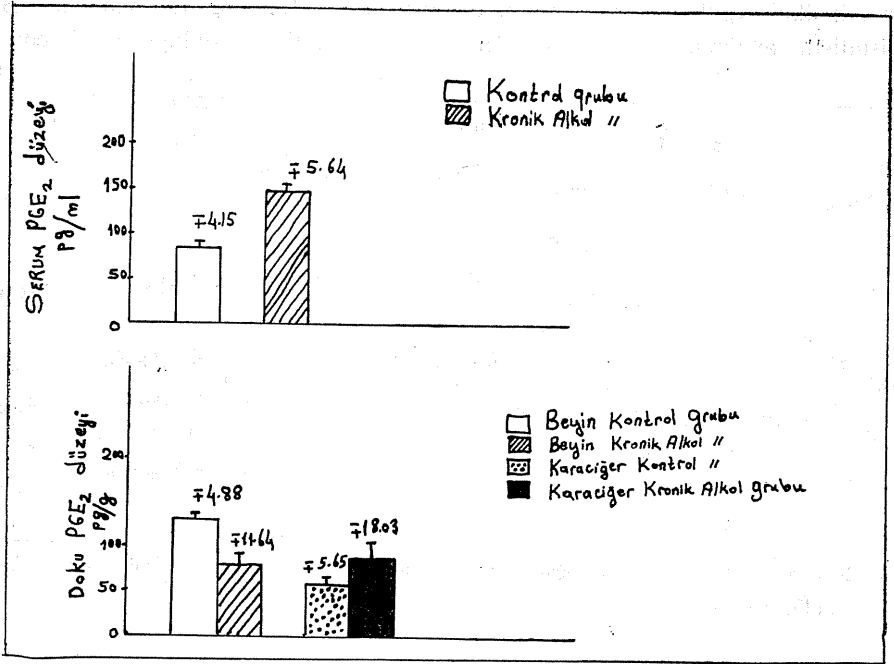
Şekil 2- Karaciğer akstraktların sıçan mide fundusundaki cevapları. a) Kontrol, b) Kronik alkolik denekler.

Kontrol gruplarına göre kronik alkol uygulanan grupların karaciğer PGE<sub>2</sub> düzeylerinde bir artma söz konusu olmasına rağmen serumda gözlenen kadar büyük bir farklılık mevcut değildi. Kontrol grubunun beyin dokusunda g'da  $129.6 \pm 4.88$  pg PGE<sub>2</sub> olduğu gözlemlendi. Kronik alkol uygulanan grup'taki deneklerde ise bu değer  $79.48 \pm 51.64$  pg düzeyinde idi. Kontrol denekler ile aradaki fark istatistiki yönden  $p < 0.001$  önemliliğinde idi.

TABLO 1- Kontrol ve kronik alkol uygulanan deneklerin doku PGE<sub>2</sub> düzeyleri ile gruplar arası farkın-istatistiki önemliliği.

DOKU	Kontrol grubu PGE <sub>2</sub> düzeyi	n:	Kronik alkol Serbestlik grubu PGE <sub>2</sub> düzeyi	n:	Serbestlik derecesi	t	önemli lik
Serum (pg/ml)	$83.5 \pm 4.15$	18	$146.78 \pm 5.64$	14	30	9.33	$p < 0.001$
Beyin (pg/g)	$129.6 \pm 4.88$	15	$79.48 \pm 11.64$	12	25	4.44	$p < 0.001$
Karaciğer (pg/g)	$57.65 \pm 5.65$	15	$86.35 \pm 18.03$	12	25	1.58	$1.5p < 0.$

Normal deneklerden elde ettiğimiz gözlemlere göre PGE<sub>2</sub> bu üç doku içerisinde en yüksek düzeyde beyinde ( $129.6$  pg/g), daha sonra serumda ( $83.5$  pg/ml) ve karaciğerde ( $57.65$  pg/g) bulunmaktadır.



Şekil 3- Serum ve doku PGE<sub>2</sub> düzeylerini gösteren güç diktörtgenleri.

## TARTIŞMA:

Kronik alkol alımı günümüzde bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Tüm dünyada geniş halk kitlelerini kapsayan kronik alkolizm, bu gün kesinlikle bilinmeyen bazı SSS değişikliklerine bağlanmaktadır. Alkolizm'in mekanizmasının açıklık kazanması için deneysel modeller oluşturulması zorunlu olmuştur. Bu nedenle pek çok teknik geliştirilmiştir. Biz sıvı diyet uygulaması yoluyla alkolizm oluşturmayı uygun bulduk.

Alkolün etkisindeki gerçek biyokimyasal mekanizma tam anlamıyla açıklık kazanmadığı için kronik alkol uygulaması ve yoksukluğunda nörotransmitterlerin değişiklikleri pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Ahtee. L ve arkadaşları kronik alkol uygulanan sıçanların kalpve beyinlerinde NA düzeylerinin, beyinlerinde ise DA düzeylerinin değişmediğini bildirmişlerdir (10). Buna karşılık Bacopoulos ve arkadaşlarında santral nöronlardaki dopamin aktivitesini alkolün direkt olarak deprese ettiğini ileri sürmüşlerdir (8), Sağdayu. H. kronik alkol uygulanan deneklerin beyin NA ve DA düzeylerinin yükseldiğini, serotonin (5HT) düzeyinin ise pek değişmediğini gözlemiştir. Yoksunluk durumunda ise beyin NA ve DA düzeylerinin kontrol düzeylerine döndüğü, 5HT düzeyinin ise kontrol grubundaki lerin altına indiğini tesbit etmiştir (9).

Bir başka çalışmada da intoksikasyon oluşturacak dozda alkol alan sıçanların beyinlerindeki 5HT ve 5HIAA konsantrasyonlarının normal deneklerin beyin konsantrasyonlarından farklı olmadığını ileri sürmüştür (12). Görüldüğü gibi alkol gibi alkol etkisi altında mono amin düzeylerini inceleyerek muhtemel değişiklikleri açıklamaya çalışanlar çok az değişik sonuçlar almışlardır. Bazı araştırmacılar alkolün etkisiyle beyin katekol amin düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığını, bazıları katekol amin düzeylerinin azaldığını, diğerleri de arttığını bildirmişlerdir (9). Bu farklılıklara NA "turnover"inin alkol uygulandıktan ilk birkaç saatte yükselmesi sonra giderek azalmasının neden olduğu ileri sürülmüştür (16).

Bilindiği gibi çeşitli uyarılar sonucu dokulardaki prostaglandin düzey değişiklikleri çeşitli araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Gilmore ve arkadaşları perfüze köpek dalağında sinir stimülasyonu ve adrenalin uygulaması sonucu PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub> alfa salgılandığını göstermişlerdir (18). Kaymakçalan ve arkadaşları izole perfüze tavşan böbreği ve kobay akciğerine arterleri yoluyla trans- $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (THC) uygulamasının böbrekte perfüzyon basıncını azaltıp, idrar yapımını artırdığını, akciğerlerde perfüzyonu basıncını artırdığını tespit etmişlerdir. THC bu etkilerini prostaglandinler aracılığıyla yaptığını göstermişler ve 5 gama THC zerkinin  $0.73 \pm 0.14$  ng. 10 gama THC'nin ise  $1.83 \mp 0.35$  ng PGE<sub>2</sub> benzeri maddenin salgılanmasına neden olduğunu bildirmişlerdir (21).

Herbaczynska ve arkadaşları da köpeklerde iskelet kası çalışmalarında statik sinirin elektriksel olarak uyarılması sonucu femoral venden 0.4-35 ng/ml arasında PG' benzeri maddenin salgılandığını gözlemişlerdir (22). Singh ise sıçan mide fundusundan çöliak arter yoluyla perfüzyon sonucu lümen mukozasından, kan damarlarından ve serozal duvardan vagal stimülasyon veya asetilkolin uygulaması ile prostaglandin benzeri maddenin salgılandığını göstermiştir (23).

Biz yapmış olduğumuz çalışmalarda, kronik alkol uygulanan deneklerde beyin, karaciğer ve serum PGE<sub>2</sub> düzeylerini araştırıp, kontrol grubu ile karşılaştırdık. Kronik alkol uygulanan deneklerde beyin PGE<sub>2</sub> düzeylerinin kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Buna karşılık alkolik deneklerin serum PGE<sub>2</sub> düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemledik. Karaciğerde ise kronik alkol uygulaması anlamsız bir artış meydana getirdi.

Kronik alkol uygulaması kesildiğinde görülen yoksunlukta mekanizmanın SSS'de ve muhtemelen periferik sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olduğu ileri sürülmüştür (10). Hayvan deneylerine de kuyruk sertleşmesi, vücudun katılaşması, extrapiramidal motor sistemdeki değişiklikler, hipereksitabilite ve konvülsiyon gibi belirtilerde SSS'deki değişiklikleri düşündürmektedir. Periferik sempatik sinir sisteminde oluşan değişimlerde piloereksiyon gibi belirtilerin nedeni sayılmaktadır (10). Bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda görüldüğü gibi serum ve karaciğer PGE<sub>2</sub> düzeyleri kronik alkol uygulaması sonucu artış gösterirken, aynı

deneklerin beyin PGE<sub>2</sub> düzeylerinde istatistiki yönden anlamlı (p < 0.001) bir düşüş meydana gelmektedir. Bu da bize alkol bağımlılığında beyin PGE<sub>2</sub> düzeylerinin rolünün olduğunu düşündürmektedir.

### SONUÇ:

Bu çalışmamızın sonucunda incelediğimiz üç parametrede normal deneklerde PGE<sub>2</sub> benzeri maddenin en yüksek düzeyde beyin dokusunda (129.6 pg/g) daha sonrada serum (83.5 pg/ml) ve karaciğerde (57.65 pg/g) bulunduğunu gözledik. Ayrıca kronik alkol uygulaması sonucu beyin PGE<sub>2</sub> düzeylerinde anlamlı bir düşme, serumda anlamlı bir yükselme, karaciğer dokusunda ise istatistiki yönden anlamsız bir yükselme saptanmıştır.

### SUMMARY

#### *PROSTAGLANDİN E<sub>2</sub> LEVELS IN BRAİN-LİVER and SERUM OF THE RATS WHICH İS ADMINİSTRATİON CHRONİC ALCHOL*

İn this investigation, we try to determine PGE<sub>2</sub> level from the chronic alcoholic rats serum, brain and liver. We used the perfision technic in order to determine PGE<sub>2</sub> levels from the tissue extracts. The isolated tissue fed by treps solutions. Results are rewiewed acoording to student t test.

### TEŞEKKÜR

Çalışmalarımızda kullandığımız PGE<sub>2</sub>'yi temin eden Up. john firmasından Dr. j. E. Pick'e ve tüm araştırmalar boyunca içten çalışmalarını nedeniyle Teknisyen Yılmaz Yiğit'e ve yardımcı personele teşekkürü bir borç biliriz.

### KAYNAKLAR:

- 1- Lavery, A. H. Lowe, R. D. and Scroop. G.C.: Cardiovascular effects of prostaglandins mediated by the central nerovous sytem of the dog., Br. j. Prharmac (1970)., 39., 511-519.
- 2- White. R. P., Heaton, j. A. and Denton I.C.: Pharmacological comparison of prostaglandin F<sub>2</sub> alfa, seratonin and Norepinephrine on cerebrovascular tone of monkey., European, j. of pharmacology (1971), 15., 300-309.
- 3- Potts, W. j. and East, P. F.: Effects of prostaglandin E2 on the body temperature of consicious rats and cats., Arch. int pharmacodyn (1972)., 197-31-36.
- 4- Dipalma, R. j.: Prostaglandins., Drills PharmaJology in medicine, Fourth edition., Mc Graw-Hill Book company., 1428-1341., 1971.



- 5- Nakona, j. Chang. A.C.K. and Fisher, R. G.: Effects of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> alfa on the carotid arterial blood flow, cerebrospinal fluid pressure and intra ocular peressurin dogs., Proc. Soc. Exp. Biol. med (1972)., 140. 866-869.
- 6- Ferreira, S.H. Nakomuro, M. and Caszro, M.S.: The hyperalgesic effect of prostaglandins I<sub>2</sub> and E<sub>2</sub>., Prostaglandins, (1978), 15., 706.
- 7- Deraedt., R. jouquey, S. Eelevalee. F., Fhlaut, M.: Release of prostaglandins E and in an algogenic reaction and its inhibiton. European. j. of. Pharmacolgy (1980), 61, 17-24.
- 8- Bacopoulos. N. G., Bize, I, Levine. j. ad Von orden II. L.S: Modification of ethanol intoxication by Dopamine agonists and antagonists., Psychopharmacology (1979) 60, 195-201.
- 9- Sağduyu Halil: Sıçanlarda alkol bağımlılığı ve yoksunluğunda beyin ve kan amino asid ve beyin biyojenik amin düze değişiklikleri ve dizepam'ın bu değişikliklere etki Doçentlik tezi., İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji ve klinik farmakoloji kürsüsü., 1979.
- 10- Ahtee, L. and Svartström. M-Fraser: Effect of ethanol dependence and withd rawal and on th catecholamines in Rat brain and heart., Acta. Pharmacol et toxicol (1975), 36., 289-298.
- 11- Blum. K, Merritt. j.H and Wallace. j. E. Owen. R. Hahn. j. W. Gilefer. I Effects of catecholamine synthesis inhibition on ethanol narcosis in mice, Curent therapeutic reseacrh (1972), 14., 6.
- 12- Gertrude, M. T., Eunice, V.F. William. F.T. and Charles. A, Owen. jr: Efect of ethanol on 5-Hydroxytryptamine turnover in rat brain., Recveived. jan (1970), 14., P.S.E.B.M. (1970) vol 134, 40-44.
- 13- Taberner. P. V.unwin, j.W.: Ethanol preferenc after chronic ethanol drinking in mice., Brit. j. Pharmac (1981), 74., 959.
- 14- Bunder, P. G., Harvey, D.S. Mc pherson. K. Wing. D.R.: The effect of chronic ethanol treatment on membrane lipids in the mouse., Brit. j. Pharmac (1981)., 74., 958.
- 15- Sun. A. Y. and Samorajski, T.: Effects of ethanol on the activity of Adonosine triphosphatase and acethyl choline esterase in synaptosomes isolated from guinea-pig brain., jornal of neurochemistry (1970)., pp. 1365-1372.
- 16- Hunt. W. A. and Majchrowicz. E.: Alernationsin the turnover of brain norep hihephrine and dopamine in alcohol dependent rats., journal of neurocnemistry (1974).,23., pp 549-552.
- 17- Gacar.N.: Prostaoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'nin otonomik iletim, sistemik kan basıncı ve terminal ileum üzerine etkileri., (1981) Uzmanlık tezi., Atatürk Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji kürsüsü., sh. 18.

- 18- Gilmore, N. Vane. j. R. Wyllie. j. H.: Prostaglandins released by the spleen., Nature (1968). 218, 1135-1140.
- 19- Vane, j. R.: A sensitive method for assay of 5-Hydroxytryptamine Brit. j. Pharmacol (1957)., 12., 344.
- 20- Vane. j. R.: The use of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood., Brit. j. Pharmacol (1964), 23, 360- 373.
- 21- Kaymakçalan, Ş. Ercan. Z.S. and Türker. R.K.: The evidence of the release of prostaglandin like material from rabbit kidney and guinea-pig lung by (-) trans - $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol., j. Pharmac (1975)., 27, 564-568.
- 22- Herbaczynska-Cedro. K, Staszewska-barczak. j. and janczewska. H.: Muscular work and the release of prostaglandin like substances., cardiovascular Research (1976)., 10., 413-420.
- 23- Singh, j.: Prostaglandin release from rat stomach following vagal stimulation or administration of acetylcholine., European journal of pharmacology (1980), 65, 39-48.