

ALKOL VE ASİRİN (ASA) ETKİLEŞMESİNİN BEYİN PROSTAGLANDİN E₂ (PGE₂) BENZERİ MADDE DÜZEYLERİNE TESİRİ

As. M. Nejat GACAR (x)
Dr. Hasan GACAR (xx)
As. Yüksel KESİM (xxx)
As. Nur BANOĞLU (xxxx)

ÖZET:

Bu çalışmamızda sıçanların beyin ve serumlarında Aspirin (ASA) ile Alkol etkileşimi incelendi. Kronik alkol uygulanan deneklerin içme sularına prostaglandin (PG) sentez inhibitörü olan Aspirin (ASA) günlük olarak deneklerin herbirine 2 mg dozunda verildi. Serum ve beyin ekstraktlarındaki prostaglandin E₂ (PGE₂) benzeri madde miktarı saptanıp, Aspirin (ASA) ile alkol'ün PGE₂ düzeylerine beyin'de aynı yönlü, serumda zıt yönlü etki yaptığı gözlemlendi.

Sonuçlar student t testiyle biyoistatistiki analize tabi tutuldu.

GİRİŞ:

Bilindiği gibi prostaglandinlerin sentezleri organizmada membran fosfolipidleri ve kolesterol esterleri üzerine fosfolipaz A₂ ile kolesterol esteraz enzimlerinin etkisiyle başlar. Sonuçta Araşidonik asid oluşur. Araşidonik asid siklooksijenaz (PG sentetaz) enziminin etkisiyle siklik endoperoksitlere dönüşür ve çeşitli prostaglandinlerin oluşması için farklı enzim ve basamaklar sonucu sentez işlevi tamamlanır. ASA ve indometasin benzeri non narkotik analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek Araşidonik asidin siklik endoperoksitlere dönüşümünü analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların prostaglandinlerle etkileşmesi çalışmaları 1964 yılına dayanmaktadır. Bu yıllarda kobaya ven içerisine verilen PGF₂ alfa'nın bronkokonstriktör etkisine karşı ASA'nın bloke edici etkisi incelenmiş fakat sonuç olumsuz bulunmuştur (1).

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji Bilim dalı Uzmanı

(xx) " " " " " " " Profesörü

(xxx) " " " " " " " Asistanları.

ASA'nın prostaglandin sentez inhibitörü olduğu ilk olarak 1971 yılında Vane ve çalışmaları tarafından gösterildi (1-2). Gratto ve arkadaşları sıçanda parasetamolün ASA'nın antinösetif etkisini kuvvetlendirdiğini gösterdiler (3). Robak ve arkadaşları da düşük konsantrasyonlarda parasetamolün siklooksijenaz'ın fenolik ko-faktörü olarak hareket ettiği sonucuna vardılar. Neticede ASA ile prostaglandin esentezinin inhibe edilmesinde parasetamol'ün bu etkiyi güçlendirdiğini tespit ettiler (3).

Daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmada kronik alkol uygulanan sıçanların karaciğer, serum ve beyin PGE₂ düzeylerini incelemiştik (4). Kronik alkol uygulanan sıçanların karaciğer ve serum PGE₂ düzeylerinin normal deneklere göre daha yüksek olduğunu buna karşılık alkolün beyin PGE₂ düzeylerinde düşüş meydana getirdiğini gözledik,

Neticede Beyin ve serum'da Alkol ile ASA etkileşmesinin aynı yönlümü, yoksa zıt yönlümü olduğu konusunu araştırmayı uygun bulduk.

MATERYAL VE METOD:

Çalışmalarımızda kırk (40) adet sıhhatli, her iki seks'ten Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji bilim dalında yetiştirilen beyaz sıçanlardan yararlandık.

Kronik alkol deneklere v/v şeklinde içme suları içerisinde uygulandı. ASA'da aynı yoldan, denek başına günlük 2 mg dozunda verildi. Alkol konsantrasyonları %5 ile %25 oranları arasında uygulandı. Alkol ve ASA uygulaması tamamlanınca denekler 35 mg/kg Nembutal ile anesteziye alındı. Thorax açıldı ve kalp'ten 1-5 ml arasında kan alındı. Serum plazmadan ayrılıp Gilmore ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde (5) ekstraksiyon işlemine tabi tutulup, PGE₂ benzeri madde izole edildi.

Baş gövdeden ayrılıp, dikkatlice beyin izole edildi ve buz üzerine alındı, yine dikkatlice zar ve damarlarından ayrılıp homojen hale getirildi ve serumdakine benzer teknikle PGE₂ benzeri madde ekstrakte edildi. Ekstraktlar 4° C'ta muhafaza altına alındı.

Beyin ve serumlarından elde edilen ekstraktların, Vane'in tanımladığı şekilde (6-7) sıçan mide fundusu striplerinde aktiviteleri ve miktarları tayin edildi.

Test dokusu yavaş perfüzyon pompası aracılığıyla 15 ml/dakika sabit akımda oksijene kreps solüsyonuyla beslendi.

Kreps solüsyonu içerisinde 50 gama/Litre konsantrasyonunda Atropin-Mepiramin-Siproheptadin-İndometasin gibi antagonist maddeler ilave edildi. Test dokusunun stabil olabilmesi için 45 dakika beklendi. Bu sürenin sonunda 10-20-40

80 pg (pikogram) dozunda PGE₂ ile standart kontraksiyonlar elde edildi. Kontraksiyonlar GRASS FT 03 güç ileticisi aracılığıyla GRASS model 7 yazdırıcının 7 P1 A ünitesine iletilip kayıt edildi.

Daha sonra beyin ağırlığı ve çalışılan serum miktarına göre kreps solüsyonuyla dilüe edilen ekstraktlar test dokusu üzerinden geçirildi. Elde edilen kontraksiyonlar ile standart kontraksiyonlar karşılaştırılıp, sonuçlar student t testine göre biyoistatistiki analize tabi tutuldu.

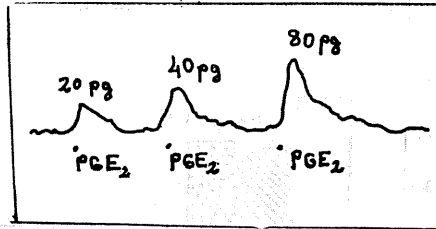
BULGULAR:

A- Davranış ile ilgili- Kronik alkol uygulanan deneklerdeki gibi alkol ile ASA alan grup'ta da bariz bir sedasyon gözlemlendi, yalnız kronik alkol uygulanan denekler tek tek bulunmayı tercih ederken, alkol ile ASA grubu kümeleşmeyi tercih etmekteydi.

Kronik alkol uygulanan deneklerde hareketler yavaş ve yumuşak iken, ASA ile birlikte alkol alan grup'ta hareketlerin sert olduğu tespit edildi. Farklılığın en önemlisi ise üçüncü günden itibaren ASA alan grup'ta bariz denge bozukluğu ve yıkılmaların meydana gelmesiydi. Ayrıca bu grup'taki mortalite kronik alkol uygulanan deneklere nazaran iki kat daha fazla idi. Son olarakta bu grup'tan üç deneğin yedinci günde masturbasyon yapmaları, kronik alkol uygulanan deneklerde ve kontrol gruplarında buna benzer davranışların olmaması dikkati çekti. piloereksiyon, pitozis, kıvrılma, gerilme, esneme alkollü suya yarışma, kafes tellerine sıçrayarak çıkma gibi davranışlar kronik alkol uygulanan deneklerde gözlemlenenler gibi idi.

B- Doku PGE₂ benzeri madde düzeylerine etki-

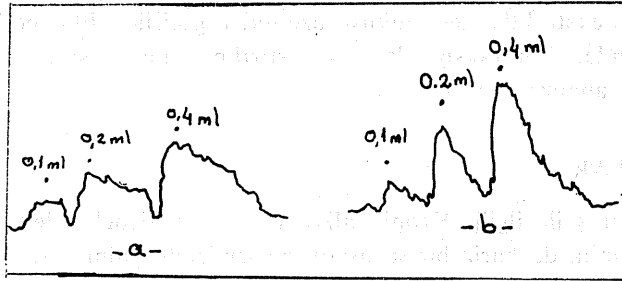
Kontrol gruplarındaki deneklerin serumlarında ml'de 83.5 ± 4.15 pg PGE₂ benzeri madde tespit edildi. Alkol ile ASA uygulanan deneklerin serum PGE₂ benzeri madde düzeyleri ise 61.88 ± 4.62 pg/ml idi.



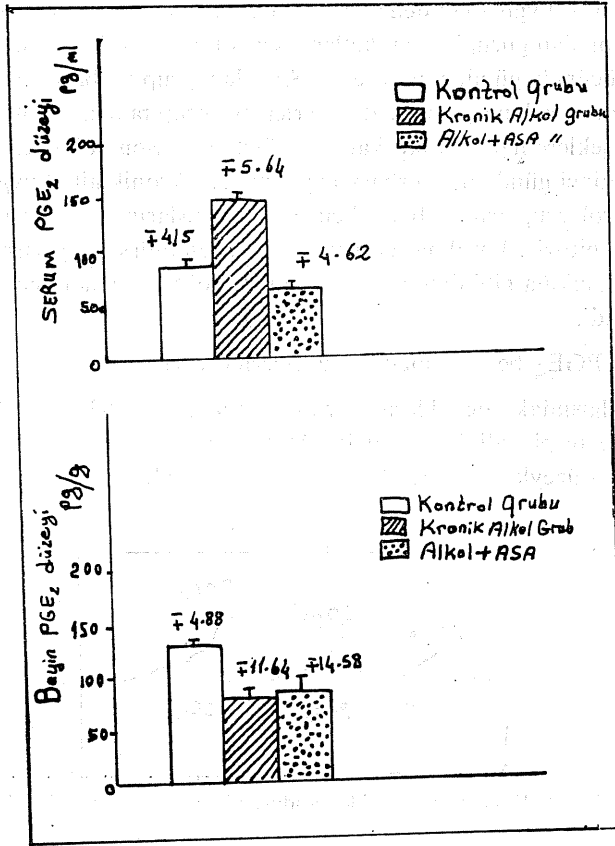
Şekil 1- Eksojen PGE₂'nin sıçan mide fundusunda meydana getirdiği kontraksiyonlar.

Her iki grup arasındaki fark istatistiki analiz yönünden $n_1 + n_2 - 2:26$ serbestlik derecesine göre $p < 0.01$ önemliliğinde bulundu. Kontrol grubundaki

deneklerin beyin dokusundaki PGE₂ düzeyleri 129.6±4.88 pg/g olarak tespit edildi. Alkol ile ASA uygulanan deneklerin beyin PGE₂ düzeyleri ise 88.44±14.58 pg/g olarak bulundu. Aradaki fark 23 serbestlik derecesine göre p < 0.01 önemliliğinde bulundu.



Şekil 2- Kontrol ve alkol ile ASA gruplarının serum, beyin ekstraksiyonlarının sıçan mide fundusunda meydana getirdiği kontraksiyonlar.



Şekil 3- Kontrol, Alkol, Alkol ile ASA gruplarında serum, beyin PGE₂ düzeylerini gösterir güç dikkörtgenleri.

Tablo 1- Kontrol ve Alkol ile ASA uygulanan deneklerin beyin serum PGE₂ benzeri madde düzeyleri, serbestlik derecesi ve biyoistatistik önemliliği.

Doku	Alkol ile ASA grubu PGE ₂ düzeyi	Kontrol grubu PGE ₂ düzeyi	Serbestlik derecesi	önemlilik
Serum				
pg/ml	61.88 ± 4.62	83.5 ± 4.15	26	p ≥ 0.01
Beyin				
pg/g	88.44 ± 14.58	129.6 ± 4.88	23	p < 0.01

Kronik alkol uygulanan grup ile alkol ve ASA uygulanan grupların serumları arasındaki fark ise istatistiki-yönden p < 0.001 önemliliğinde bulunmuştur. Aynı grupların beyin PGE₂ benzeri madde düzeyleri ile Alkol ile ASA grubu lehinde p < 0.7 gibi anlamsız bir düşüş göstermiştir.

TARTIŞMA:

İlk olarak 1971 yılında Vane ve arkadaşları ASA'nın prostaglandin sentez inhibitörü olduğunu göstermişlerdir. Ehrenpreis ve arkadaşları da 1973 yılında kobay ile umundaki elektriksel oluşumlu kontraksiyonları ASA, indometasin ve morfinin inhibe ettiğini, PGE₂'nin ise bu kontraksiyonların tekrar oluşmasına neden olduğunu göstermişlerdir (10).

Roth ASA'nın prostaglandin sentezini inhibe edişinin mekanizmasını araştırmış ve sonuç olarak asetilasyon yoluyla etkili olduğunu göstermişlerdir (2). Asetilasyon mekanizmasında asetile edilen tek proteinin prostaglandin sentetaz olduğu görülmektedir. Bu sonuçtan ASA molekülünün niçin diğer enzimler yerine bu molekülü arayıp tercih ettiği sorusu akla gelmektedir. Roth bu soruya cevap olarak şu teoriyi ileri sürmektedir. "ASA spesifik olarak enzimin aktif yerine bağlanmaktadır, -daha sonra da bu bölgedeki tek amino asid asetile edilmektedir" (2).

Bu ve buna benzer pek çok çalışma ASA ile PGE₂'nin birbirlerine antagonist etki yaptığını göstermektedir. Sıçanlarda parasetamolün ASA'nın antinosiseptif etkisini kuvvetlendirdiği bilinmektedir (1). Robak ve arkadaşları da düşük konsantrasyonda parasetamolün siklooksijenazın fenolik ko-faktörü olarak hareket ettiği sonucuna vardılar ve ASA'nın prostaglandin sentezini inhibe edişini parasetamolün potansiyelize ettiğini gösterdiler (3). Tulunay C.F.'de "ilaç etkileşimleri" isimli makalesinde ASA ile alkolün karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini potansiyelize ettiğini bildirmektedir (8). Ayrıca ASA ile alkolün mide kanaması olasılığında artma meydana getirdiği de bilinmektedir (9).

Davranışla ilgili bulgularda da belirttiğimiz gibi tüm deneklerde bariz sedasyon gözlenmekteydi. Kronik alkol uygulanan denekler tek tek bulunmayı tercih

ederken alkol ile ASA grubu kümeleşmeyi tercih etmekteydi. Kontrol gruplarında zaman zaman kümeleşme eğilimi gösterdiği için bu davranışları doğal davranış olarak kabul edebiliriz. Kümeleşme eğiliminin daha fazla olduğu üzerinde durursak, başka bir yaklaşım önem kazanır. Bu na göre ASA'nın antipiretik etki mekanizması ile alkol'ün vücut ısısını düşürücü etkisi arasında aynı yönlü ilişki olabilir. Şöyleki ASA cilt damarlarında vazodilatasyon ile ve terlemeyle ısı kaybına neden olmaktadır. aynı şekilde alkol de cilt damarlarında vazodilatasyon meydana getirerek ve terlemeyle ısı kaybına neden olmaktadır. Deneklerin kümeleşmeleri muhtemel ısı kaybının doğal sonucu olabilir.

Alkol ile ASA grubundaki hareketlerin diğer gruplarındakine (Kontrol ve Kronik alkol) nazaran daha sert olması, bunun yanı sıra alkol ile ASA grubunda üçüncü günden itibaren bariz denge bozukluğu ve yıkılmaların görülmeside SSS'de bazı merkezlerdeki fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Daha önce yapmış olduğumuz çalışmada kronik alkol uygulamasının beyin PGE₂ düzeylerini düşürdüğünü gözlemlemiştik (4). Bu çalışmada da alkol ile ASA'nın kronik alkol uygulamasından daha yüksek oranda beyin PGE₂ düzeyinde azalmalara neden olduğunu saptadık. Bu da bize alkol ile ASA'nın beyinde aynı yönlü ve birbirlerinin etkilerini potansiyalize ettiğini düşündürmektedir. Kronik alkol uygulanan deneklerin serumlarında PGE₂ benzeri madde düzeylerinin normal deneklerden daha yüksek olduğunu bildirmiştik (4). Kronik alkol yanı sıra ASA uygulanan deneklerde bu değer kontrol gruplarındakinin de altına düşmüştür. Beyin'de alkol ile ASA etkileşimi aynı yönlü olmasına rağmen çalışmalarımızın sonuçlarına göre serum'da Alkol ile ASA zıt yönlü bir etkileşim göstermektedir. Bu farklılığın nedeninin alkolün metabolitlerinin ortaya koyduğu bir değişikliktenmi yoksa dokuya ve enzimlere spesifik bir olaydanmı kaynaklandığı kesinlik kazanmamıştır.

SONUÇ:

Kronik alkol ile ASA'nın bir arada uygulandığı deneklerde mortalite oranının diğer deneklere nazaran daha fazla olması ve deneklerin davranışlarıyla ilgili bulgular, alkol ile ASA'nın birbirlerinin etkilerini potansiyelize edip, hayati merkezlerde tehlikeli sonuçlar meydana getirdiğini göstermektedir.

Beyin dokusunda alkol'ün düşürmüş olduğu PGE₂ düzeylerinin alkol ile ASA uygulaması sonucu daha fazla düşmekte ve bu dokuda Alkol, ASA ile aynı yönlü etki meydana getirmektedir.

Serumda ise Alkol, PGE₂ benzeri madde düzeylerini yükseltirken ASA protaglandin sentez inhibitörü olarak bu düzeyleri düşürmektedir, yani alkol ile ASA serumda zıt yönlü etki meydana getirmektedir.

SUMMARY

THE EFFECT OF THE INTERACTION OF ASPIRIN (ASA) AND ALCOHOL ON THE LEVEL OF THE BRAIN PGE₂ LIKE-SUBSTANCES

In this study the interaction of alcohol and ASA in the rat brain and in their serum was examined. ASA, which is prostaglandin inhibitor, was added to the drinking water each of chronic alcoholic subject daily about 2 mg. When the amount of PGE₂ like-substances were determined in the extractions of serum and brain, the effects of ASA and alcohol on the level of PGE₂ was the same direction in the brain and at the opposite direction in the serum were observed. The results were analyzed biostatistically with student test.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımızda kullandığımız PGE₂, ASA gibi ilaçları temin eden UP JHON comp'den Dr. J. E. Pike ve Birleşik Alman ilaç'larından Dr. Nedret bey'e deneysel çalışmalarındaki içten çabaları nedeniyle Teknisyen Yılmaz Yiğit ve diğer yardımcı personele teşekkürü bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

- 1- Collier. H.O.j.: Prostaglandins and Aspirin. Nature (lond)., 232., 17., 2 july., 1971 (46 ref)
- 2- Roth. G.Ö.: Mechanism of aspirin effect (Acetylation)., Prostaglandin and therapeutics., 3, 1., 1977.
- 3- Mc Donald. W. j, Gibson and Harry. D.j. Collier: Paracetamol potentiates acetyl salicylate in inhibiting prostaglandin synthesis., European, journal of pharmacology., 58., 497-500.,1970.
- 4- Gacar. N, Kesim. Y, Banoğlu. N, Gacar. H.: Kronik alkol uygulanan sıçanların beyin, serum, karaciğer PGE₂ benzeri madde düzeyleri.. Tıp Bülteni (Baskıda).
- 5- Gilmore, N. Vane, j. R., Wyll. j. H. Prostaglandins released by the spleen., Nature., 218, june 22, 1135-1139, 1968.
- 6- Vane, j. R.: A sentivite method for the assay of 5-Hydroxy tryptamine., Brit., j. Pharmacol., 12. '344, 1957.
- 7- Vane, j. R.: The use of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood., Brit. j. Pharmacol., 23., 360-373., 1964.
- 8- Tulunay, C. F.: İlaç etkileşmeleri., Farmakoloji ve tedavi., 1., 1., 67-79., 1978.

