

N. VAGUSLARIN UYARILMASI İLE OLUŞAN KAN BASINCI DÜŞMESİNİN KOMPANSASYONUNDA ADRENERJİK ARACI SALIVERİLMESİNİN PGE₂ TARAFINDAN İNHİBİSYONU

Uz. N. GACAR (xx)

Dr. H. GACAR (xxx)

Uz. Y. KESİM (xxxx)

Uz. N. BANOĞLU (xxxx)

ÖZET- Çeşitli yayınlarda prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin gerek endojen gerekse eksojen noradrenalin (NA)'in etkilerini inhbe ettiği bildirilmektedir. Bizde yapmış olduğumuz çalışmada N. Vagusların uyarılması ile oluşan kan basıncının düşmesinin kompensasyonundaki adrenerjik aracı saliverilmesinin PGE₂ ile inhibisyonunu inceledik. N. Vaguslar bilateral olarak 5V-20 Hz frekansta uyarıldılar, sistemik kan basıncında 48.55 ± 4.4 mmHg'lık bir depresyon gözlemlendi. Bu depresyonu takiben adrenerjik araçların neden olduğu orta çizgi üzerine çıkan pressör cevaplar meydana geldi. 4 gama/kg dozda PGE₂ i.v uygulanıp 15 sn sonra her iki vagus uyarıldığında 52. 6 ± 5.8 mmHg'lık bir depresyon olmasına karşılık pressör cevaplar gözlenemedi. Bu da bize PGE₂'nin kompensasyonda görevli adrenerjik aracı salınımının inhbe ettiğini göstermektedir.

GİRİŞ: Bilindiği gibi çok çeşitli nedenlerle kan basıncının düşmesine karşı, kompensasyon mekanizmaları damar düz kasının tonusunu organizmanın yararına olacak şekilde düzenlemektedir. Deneysel olarak Histamin, Asetilkolin (Ach) gibi vazodilatör maddelerle çalışırken belli bir dozun üzerinde kan basıncındaki depresyonu takiben, organizmanın orta çizgi üzerine çıkan pressör cevaplarıyla sıklıkla karşılaşırız. Benzer durum Hemoroji ve vagusların uyarılması sonucu, deneysel hemorojiyi takiben bradikin uygulandığında da gözlenmiştir (1). Fenoksi

(x) 6. Ulusal Farmakoloji kongresin de Tebliğ edilmiştir.

(xx) Atatürk Üniy. Tıp Fak. Farmakoloji anabilim dalı uzmanı

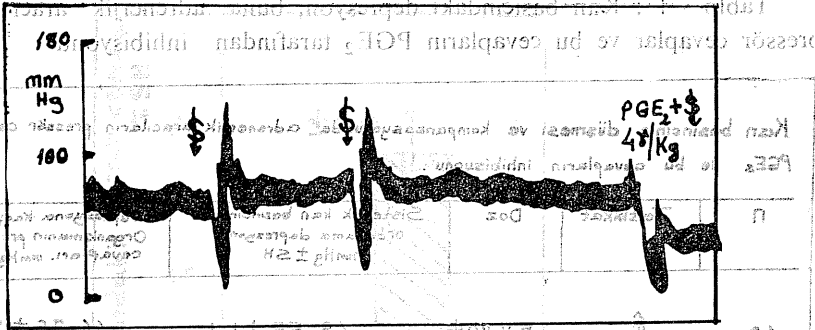
(xxx) " " " " " " " " " " Profesör

(xxxx) " " " " " " " " " " Uzmanları

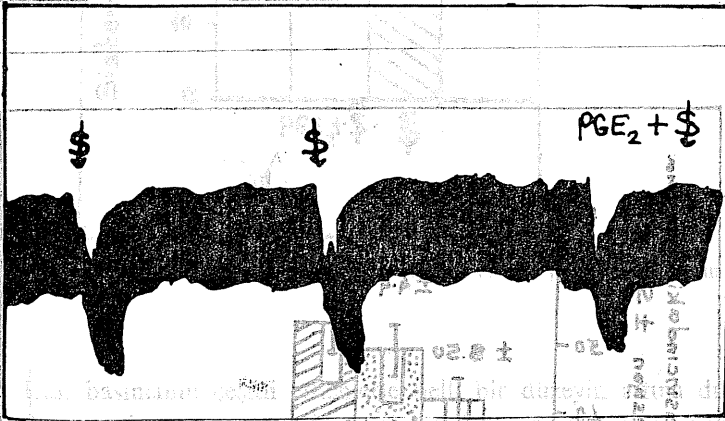
benzamin (PBZ) ile bu pressör cevaplar kısmen önlenebilmiştir. Bu pressör cevapların kaynağının adrenerjik araçlar olduğu bilinmektedir. Vasküler homeostazis te esas görevi sempatik sinir sistemi ve çeşitli lokal hormonların üstlendiği de bilinmektedir. (2). İn vitro olarak adrenal medulladan adrenerjik aracı salınımı farklı uyarılarca oluşturulmaktadır. 1968 yılında Douglas'ın Ach ile ekstrasellüler Ca^{2+} 'a bağımlı bir salgılanma, 1972 yılında da Peach isimli araştırmacının sAMP ile ekstrasellüler Ca^{2+} 'a bağımlı olmayan bir adrenerjik aracı salınımı oluşturduğu bildirilmektedir (3). Hedqvist tarafından 1969 yılında PGE_2 'nin sinir uçlarından adrenerjik aracı salınımını inhibe ettiğini bildirince, araştırmacılar farklı uyarılarla adrenal medulladan salgılanan adrenerjik araçlar PGE_2 'nin inhibe edip edemeyeceğini araştırmaya başlamışlardır. Neticede PGE_2 'nin hem Ach ile ekstrasellüler Ca^{2+} 'a bağımlı hemde sAMP ile Ca^{2+} 'a bağımlı olmayan salınımı inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (3). Daha pek çok sayıdaki çalışmalar ile PGE_2 'nin çeşitli uyarılar ile oluşan adrenerjik aracı salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir. Bizde N. Vagusların uyarılması ile oluşan kan basıncı düşmesinin kompensasyonunda salgılanan adrenerjik araçların neden olduğu orta çizgi üzerine çıkan pressör cevapları PGE_2 'nin inhibe edip edemeyeceğini inceledik.

MATERYAL VE METOD-- Çalışmamızda her iki seksten 4.3. ile 1.3 kg arasında on adet sıhhatli kedi kullandık. Kediler i.p 40 mg/kg Nembutal^R (sodyum pentobarbital) ile anestezi altına alındılar. Boyun orta hattı üzerinden bir insizyon ile trakea açığa çıkarıldı ve kanüle edildi. N. vaguslar sempatik sinirlerden ayrılıp likid parafinle ıslatılmış pamuklarla muhafaza altına alındılar. Sağ arterokarotis polietilen bir kanül ile kanüle edildi. Sistemik kan basıncını kayıt etmek için Statham P23 AC basınç ileticisine bağlandı. Kayıtlar GRASS model 7 yazdırıcıya yapıldı. N. vaguslar bipolar elektrotlar ile iki adet GRASS SD 9 stimulator ile uyarıldılar. Uyarılar 5 V -20 Hz frekansta 30 sn süre ile uygulandı. 5 dakika ara ile iki kez uyarı verildi. ve ortalamaları alınıp tek bir değer imiş gibi kabul edildi. Sonuçlar student T testine göre değerlendirildi.

BULGULAR- N. Vagusların yukarıdaki birimlerde uyarılması intakt kedilerin kan basınçlarında ortalama 48.55 ± 4.4 mm Hg'lık bir depresyon meydana getirdi. 4 gama/kg dozda ven içi PGE_2 uygulamasından 15 sn sonra vagusların uyarılması ise 52.6 ± 5.8 mmHg değerinde bir depresyon oluşturdu. Her iki değer arasındaki fark fazla önemli olmamasına karşılık ($p < 0.6$) organizmanın verdiği pressör cevaplardaki fark istatistiki yönden ($p < 0.01$) önemliliğinde görüldü. Elektrisel uyarıya organizmanın verdiği pressör cevapların ortalaması 66.75 ± 7.55 mmHg olduğu halde, PGE_2 'yi takiben uyarıya verilen pressör cevapların ortalaması 34 ± 5.93 mmHg olarak gözlendi. Yapılan on deneyden altı tanesinde PGE_2 'yi takiben uyarının meydana getirdiği depressör cevaplar, üç tanesinde uyarıların meydana getirdiği depressör cevaplar daha güçlü olarak gözlendi. Bir deneyde ise eşit olarak tespit edildi.



Şekil 1- Kedi /dişi-1.8 kg-Uyarı ve uyarı öncesi PGE₂ (4 gama/kg)'nin sistemik kan basıncındaki depressör etkisi. Orta çizgi üzerine çıkan adrenerjik aracı kaynaklı pressör cevabın PGE₂'i ile inhibisyonu.

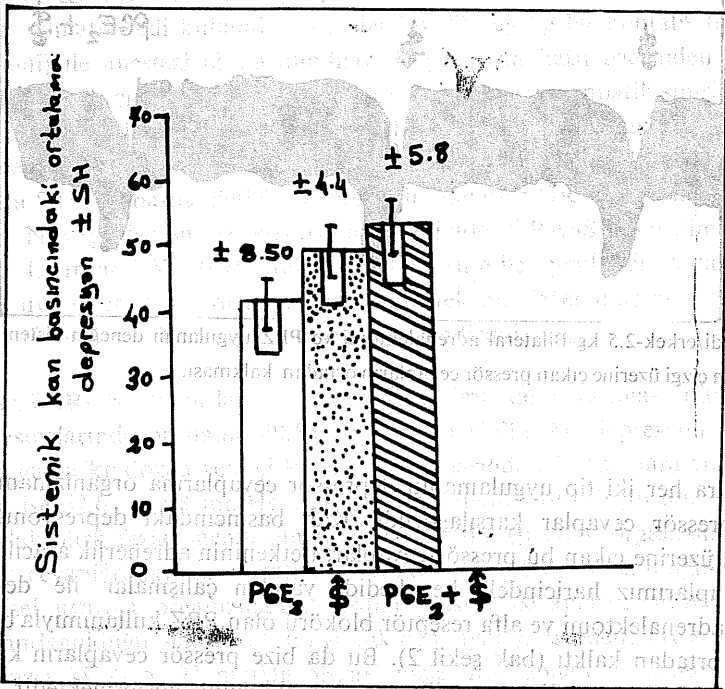


Şekil 2- Kedi/erkek-2.5 kg-Bilateral adrenalectomi ve PBZ uygulanan denegin sistemik kan basıncında orta çizgi üzerine çıkan pressör cevapların ortadan kalkması.

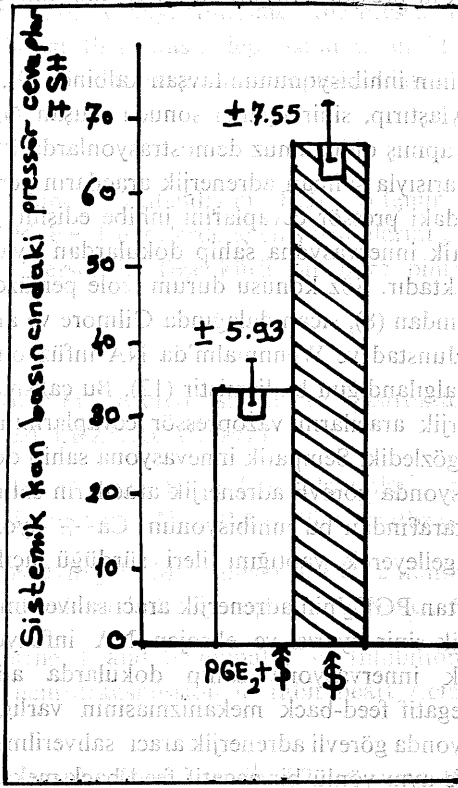
Daha sonra her iki tip uygulamanın depressör cevaplarına organizmanın verdiği pressör cevaplar karşılaştırıldı. Kan basıncındaki depresyonu takiben orta çizgi üzerine çıkan bu pressör cevapların etkeninin adrenerjik araçlar olduğu deney gruplarımız haricindeki beş kedide yapılan çalışmalar ile desteklendi. Bilateral adrenalectomi ve alfa reseptör blokörü olan PBZ kullanımıyla bu pressör cevaplar ortadan kalktı (bak şekil 2). Bu da bize pressör cevapların kaynağının kompansasyonda görevli adrenerjik araçlar olduğunu göstermektedir. PGE₂'yi takiben 15 sn içerisinde uyarı verildiğinde organizmanın pressör cevapları ortadan kalkmakta ve kan basıncı ilaç, uyarı öncesi seviyeye dönememektedir.

Tablo - 1 : Kan basıncındaki depresyon, buna adrenerjik aracı kaynaklı pressör cevaplar ve bu cevapların PGE₂ tarafından inhibisyonu.

Kan basıncının düşmesi ve kompensasyonunda adrenerjik araçların pressör cevapları, PGE ₂ ile bu cevapların inhibisyonu.				
n	Tatbikat	Doz	Sistemik kan basıncındaki ortalama depresyon mmHg ± SH	Depresyona Karşı Organizmanın pressör Cevapları. mmHg ± SH
10	§	5V, 20Hz	48.55 ± 4,4	66.75 ± 7.55
10	PGE ₂ + §	4µ/Kg + 5V 20Hz	52.6 ± 5.8	34 ± 5.93
			P < 0,6	P < 0.01



Şekil 3- PGE₂ uyarı ve PGE₂'yi takiben uyarının sistemik kan basıncında meydana getirdiği depresyon.



Şekil 4- Uyarı ve PGE₂'yi takiben uyarıya, adrenerjik araçların verdiği pressör cevapların ortalaması.

TARTIŞMA- Kan basıncının çeşitli etkenlerle belli bir düzeyin altına düşmesi sonucu dengenin organizmanın yararına kurulması için adrenerjik aracı salıverilmesi olur. Sempatik innervasyona sahip pek çok dokuda adrenerjik aracı salıverilmesi, PGE₂'nin inhibe ettiği gözlenmiştir, 1970 yılında Hedqvist ve arkadaşları tavşan kalbinde (4), kedi dalağında (5) PGE₂'nin sempatik iletimi inhibe ettiğini, Kadowitz ve arkadaşları küçük dozdaki PGE₂'nin köpekte hem sinir uyarısıyla açığa çıkan NA'in hemde eksojen NA'in etkilerini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (6).

Feuerstein ve Gutman araştırma grubu da kedide hemorojiyi takiben in vivo adrenolomber ven içine katekolamin salınımını özellikle NA olmak üzere arttığını göstermişlerdir. Hemorojiyi takiben PG sentez inhibitörü indometasin infüze edildiğinde adrenal medullasından katekolamin salınımında önemli bir artış görülmüştür. PGE₂ infüzyonuyla bu artış önemli derecede baskı altına alınmıştır(7). Türker ve Ercan 1975 yılında izole perfüze tavşan böbreğinde periarteri-

yel stimülasyon ve NA'nın pressör cevaplarını PGE₂'nin inhibe ettiğini bildirmişlerdir (8).

Ayrıca PG sentezinin inhibisyonunun tavşan kalbinde (9), kedi dalağında (10) sempatik iletimi kolaylaştırıp, sinir uyarısı sonucu oluşan NA salgısını artırdığı bilinmektedir. Bizde yapmış olduğumuz demonstrasyonlarda PGE₂'nin gerek sempatik servikal sinir uyarısıyla salınan adrenerjik araçların gerekse eksojen NA'nın sistemik kan basıncındaki pressör cevaplarını inhibe edişini gözlemledik. Diğer taraftan çeşitli sempatik innervasyona sahip dokulardan uyarı sonucu hem NA, hemde PG salgılanmaktadır. Söz konusu durum izole perfüze tavşan böbreğinde Türker ve Ercan tarafından (8), sıçan dalağında Gilmore ve arkadaşları (11) tarafından gösterilmiştir. Junstad ve Wennmalm'da NA infüzyonunu takiben tavşan kalbinden PGE₂'nin salgılandığını bildirmiştir (12). Bu çalışmamızda kompansasyonda görevli adrenerjik araçların vazopressör cevaplarının 4 gama/kg PGE₂' ile ortadan kalktığını gözledik. Sempatik innervasyona sahip dokularda gözlemediği gibi PGE₂ kompansasyonda görevli adrenerjik araçların salınımını da inhibe etmektedir. Hedqvist tarafından bu inhibisyonun Ca²⁺ iyonunun hücre içine geçişini PGE₂'nin engelleyerek yaptığını ileri sürdüğü açıklanmıştır (13).

Neticede bir taraftan PGE₂'nin adrenerjik aracı salıverilmesi ni inhibe etmesi, diğer taraftan sempatik sinir uyarısı ve eksojen NA infüzyonu sonucu PGE₂ salgılanması, sempatik innervasyona sahip dokularda adrenerjik araçlarla PGE₂ arasında bir negatif feed-back mekanizmasının varlığını göstermektedir. PGE₂'nin kompansasyonda görevli adrenerjik aracı salıverilmesi inhibe etmeside, vasküler homeostaziste aynı yönlü bir negatif feed-back mekanizmasının varlığını düşündürmektedir.

SONUÇ- PGE₂'nin kompansasyonda görevli adrenerjik aracı salıverilmesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Çeşitli kaynaklarda sempatik uyarı ve eksojen NA uygulaması ile PGE₂ deşarjı bildirilmektedir. Bu da vasküler homeostazis'te NA ile PGE₂ arasında bir negatif feed-back mekanizmasının varlığını düşündürmektedir.

THE INHIBITION WITH PGE₂ OF ADRENERGIC MEDIATED RELEASE IN COMPASATION CAUSED BY STIMULATION OF N. VAGUS

SUMMARY- From various publications, it was made known that PGE₂ inhibited both the effects endogenous NA of exogenous NA. The inhibition with PGE₂ of adrenergic-mediated release in compansation caused by stimulation of N. vagus was examined in this study N. vag. stimulated with 5v-20. Hz. bilaterally. In the systemic blood pressure, a depression about 48.55 ± 4.4 mmHg was observer. Following this depression, the pressor responses rising abow base-line caused by adrenergic mediators were formed. 15 sec later after giving PGE₂ i.v (4. gama

/kg) in dose when both of N.vag. stimulated the pressor responses could not be not be observed although there was a depression about 52.6 ± 5.8 mmHg. This result shows us that PGE₂ inhibites adrenergic-mediated release which having duty in compensasion.

TEŞEKKÜR- Bu çalışma da kullandığımız PGE₂'yi temin edip gönderen Upjhon Comp'den Dr. J. E. Pike e, Deneylerde içten yardımlarını gördüğüm Tek. Yılmaz YİĞİT ve yardımcı personele Teşekkürü bir borç biliriz

KAYNAKLAR--

- 1- Kaci. A: Bradykinin in kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri, ihtisas tezi, ERZURUM, 1974.
- 2- İlhan. M: Vasküler Homeostaziste katekolaminlerin rolü, 5. Türk Farmakoloji derneği kongresi, ANKARA, Nüve matbaası, 1981, 5-14.
- 3- Gutman. Y, Boony aviroj. P: Mechanism of PGE₂ inhibition of catecholamine release from adrenal medulla. Europ. J. Pharmac., 55,129-136. 1979
- 4- Hedqvist. P, Stjarne. L and Wennmalm. A: İnhibition by Prostaglandin E₂ of sympathetic neurotransmission in rabbit heart Acta. Physiol. scand., 79, 139-141., 1970
- 5- Hedqvist. P: Control by Prostaglandin E₂ of sympathetic neurotransmission in the spleen. Life sciences, vol: 9 ypart I, pp 269-278., 1970
- 6- Kadowitz. P.j.joiner. P.D, Hyman. L.A : Physiological and pharmacological roles of prostaglandin. Ann. Rev. Physiol, 37,, 285-306., 1975.
- 7- Feuerstein. N, Feuerstein. G, Gutman. Y: Endogenous prostaglandin modulate adrenal catecholamine secretion., Europ. j. pharmac., 58, 489-492., 1979
- 8- Türker. R. K and Ercan. Z.S: Effect of Prostaglandin E₂ on the pressor response to periarterial stimulation and norephinephrine of the isolated perfused rabbit kidney,, Prostaglandins. vol 9 no: 5., 698-701, 1975
- 9- Samuelsson. B.,and Wennmalm. A: İncreased nerve stimulatorion induced release of NA from the rabbit heart after inhibition of prostaglandin synthensis. Acta. Physiol scand. 83, 163-168., 1971.
- 10- Hedqvist. P., Stjearne. L and Wennmalm. A: Facilitation of symplhatic neurotransmission in the cat spleen after inhibition of prostaglandin synthesis., Acta. Physiol. scand., 83, 430-432., 1971.
- 11- Gilmore. N., Vane, J.R., Wyllie. J.H: Prostaglandins released by the spleen, Nature., 218, 1135-1140., 1968.

12- Junstad, M and Wennmalm, A: On the release of prostaglandin E2 from the rabbit heart following infusion of noradrenalin. *Acta. Physiol. scand.*, 87, 573-574, 1973.

13- Ercan, Z.S: Klonidin in adrenerjik aracı salıverilimini inhibe etme mekanizmasının izole perfüze tavşan böbreğinde incelenmesi., Doçentlik tezi, ANKARA RA 1981, sh: 23

1- Kaci, A: İnterimünin kardiyoovasküler ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri. *Türk Fizyoloji ve Farmakoloji Dergisi*, 1974, 8, 1-14.

2- Haktan, M: Vasküler Homeostazis katekolaminlerin rolü. *Türk Fizyoloji ve Farmakoloji Dergisi*, 1981, 15, 1-14.

3- Guzman, Y, Bood, A and F. Mechanism of PGE₂ inhibition of catecholamine release from adrenal medulla. *Europ. J. Pharmacol.* 52:129-130 (1978)

4- Hodorovic, P, Sjater, I and Wennmalm, A: Inhibition of Prostaglandin E₂ of sympathetic neurotransmission in rabbit heart. *Acta. Physiol. Scand.* 79, 139-141, 1970

5- Hodorovic, P, Sjater, I and Wennmalm, A: Sympathetic neurotransmission in the spleen. *The Science of the Spleen*, pp 260-278, 1970

6- Kadowitz, P, Joiner, P, Hymn, L.A.: Physiological and pharmacological effects of prostaglandin. *Ann Rev. Physiol.* 37:282-306, 1975

7- Fozard, N, Fozard, O, Guzman, Y: Endogenous prostaglandin inhibition of adrenal catecholamine secretion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 38, 489-492, 1979

8- Türker, R, K and Ercan, Z.S: Effect of prostaglandin E₂ on the pressor response to peripheral stimulation and norpinephrine of the isolated perfused rat kidney. *Prostaglandins*, vol 9 no: 2, 698-701, 1972

9- Samulsson, B and Wernström, A: Inhibited development of prostaglandin release of MA from the rabbit heart after inhibition of prostaglandin synthesis. *Acta. Physiol. Scand.* 83, 103-108, 1971

10- Hodorovic, P, Sjater, I and Wennmalm, A: Inhibition of sympathetic transmission in the rat spleen after inhibition of prostaglandin synthesis. *Acta. Physiol. Scand.* 81, 450-452, 1971

11- Gilmore, N, Young, J.R, Wiles, J.L: Prostaglandins released by the spleen. *Nature*, 218, 1124-1140, 1967