

PROSTAGLANDİN E₂ (PGE₂)'NİN OTONOMİK İLETİMDEKİ ROLÜ (x)

Uz. N. GACAR (xx)

Dr. H. GACAR (xxx)

Uz. K. KARABULUT (xxxx)

ÖZET - Bu çalışmamız da prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin otonomik iletimdeki rolünü araştırdık. Araştırmalarımız anestezi altındaki sıhhatli her iki seks-ten yirmi kedi üzerinde yapıldı. Bu kediler çalışmanın amacına uygun olarak onar denekten meydana gelen iki gruba ayrıldılar. Gruplardan birisine deneysel olarak sempatik diğetine parasempatik inhibisyon oluşturuldu. Her hangi bir uygulama yapılmamış denekler ile inhibisyon oluşturulmuş denekler arasındaki farklar araştırıldı. Endojen asetilkolin (Ach) ve noradrenalin (NA) ile PGE₂ etkileşimini incelemek için de N. Vaguslar ve sempatik servikal ganglionlar bilateral olarak 5 V, 20 Hz frekansta uyarıldılar. Sonuçlar student t testine göre değerlendirildi.

GİRİŞ- Yapılan çalışmalar prostaglandin (PG)'lerin otonomik iletimde önemli rolünün olduğunu göstermektedir. Hedqvist, Brady, Kadowitz, prostaglandinlerin sempatik iletim üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu maddelerin hem sempatik sinir uyarısına hemde eksojen Noradrenaline (NA) verilen cevaplara etkili olduklarını saptamışlardır (1). Sempatik iletimdeki etkileri konsantrasyona organ, damar yatağı ve hayvan türüne göre değişiklik gösterir. örneğin: PGE₂'nin yüksek doz da sinir uyarısına verilen cevabı arttırdığı, küçük dozlarda ise köpekte hem sinir uyarısı ile açığa çıkan NA'in hemde eksojen NA'in etkilerini inhibe ettiği tespit edilmiştir (2).

PGE₂ kedi ve köpeğin renal vasküler yatağında hem eksojen hemde sinir uyarısına verilen cevapları antagonize etmektedir. İlk olarak 1969 yılında Von Euler ve Hedqvist PGE₂'nin sempatik sinir uçlarından NA salıverilmesini doza bağımlı olarak genellikle inhibe ettiğini bildirmişlerdi (3,4). Ayrıca 1977 yılında Hedqvist

(x) Uzmanlık Tez inden kısmen alınmıştır.

(xx) Atatürk Üniv. TıpFak.Farmakoloji Ana bilim dalı Uzmanı

(xxx) " " " " " " " Profesörü

(xxxx) " " " " " " " Fiziyoloji Bilim dalı Asistanı

periferik sinir sisteminde NA'in negatif feed-back kontrolünde salgılanmasında PGE₂'nin mediatör rolü oynadığı Hillier ve arkadaşları tarafından bildirilmektedir (5). PGE₂ kolinerjik sinir uçlarından Ach salınımını arttırmaktadır. PG sentez inhibitörleri Ach salgılanma mekanizmasında PG'e duyarlı kademeyi bloke etmektedir (4). Ach salgılanmasının mekanizmasında prostaglandine duyarlı kolay anlaşılmayan bir sistemin varlığı ileri sürülmektedir (6). Yukarıda bildirdiklerimiz yanı sıra daha pek çok çalışma PG'lerin otonomik iletimdeki etkilerinin aydınlatılması amacıyla yapılmış ve yapılmaktadır. Bizde bu çalışmamızda gerek sempatik gerekse para sempatik iletimde PGE₂'nin etkisini araştırmayı uygun bulduk.

MATERYAL VE METOD- -

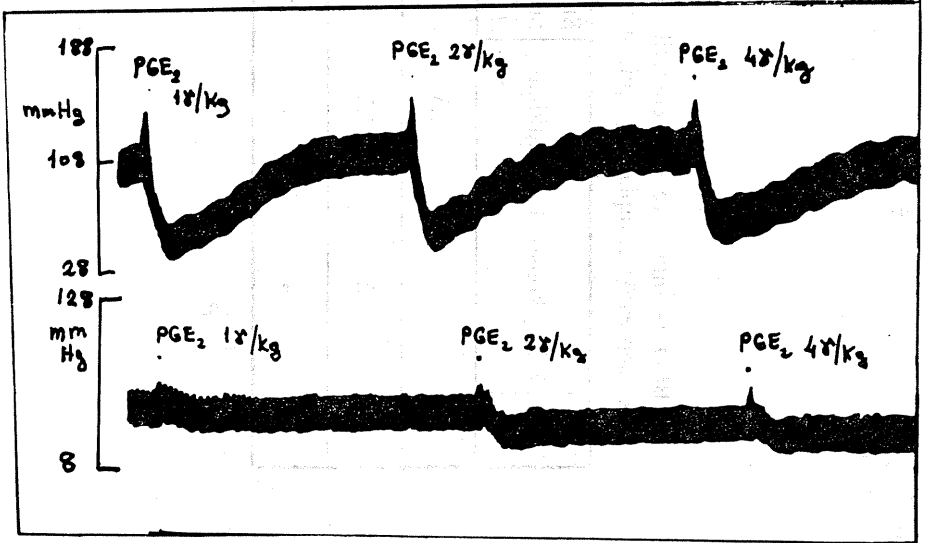
Çalışmalarımızı her iki seksten 4.3 kg ile 1.3 kg arasında (2.56 ± 0.5) yirmi adet sıhhatli kedi üzerinde yaptık. Kediler deney öncesi 15 gün süreyle gözetim altında tutulup kuduz ve ya başka bir bulaşıcı hastalığın olup olmadığı anlaşıldıktan sonra deneye alındılar. Kediler i.p 40 mg/kg Nembutal (sodyum pentobarbital) ile anestezi altına alındılar. Boyun orta hattı, trigonum femorale bölgesi, bilateral olarak regiohipogastrika bölgeleri traş edildi. Boyun orta hattı üzerinde yapılan bir insizyon ile trakea açığa çıkarıldı ve kanüle edildi. Sol femoral ven insizyon ile açığa çıkarılıp polietilen bir kanül ile perfüzyon setine bağlandı. Ven içi ilaç uygulamasında bu yol kullanıldı. İlaç uygulamasında perfüzyon sıvısı olarak fizyolojik tuzlu su kullanıldı, yine bu set yardımıyla 500 IU/kg (5 mg/kg) heparin verilerek kanın pıhtılaşması önlenildi. Boyun da bilateral olarak A. Karotis'ler açığa çıkarılıp, N. vaguslar ile arasındaki fasya ayıklandı. N. vaguslar likid parafinle ısıtılmış pamuklarla uyarı verene dek muhafaza altına alındı. Sağ A. karotis polietilen bir kanül ile Statham P 23AC basınç ileticisine bağlandı. İkinci grup deneyler için sempatik servikal ganglionlar açığa çıkarılıp parafinli pamuklar ile muhafaza edildi. Gerek N. vaguslar gerekse sempatik servikal ganglion'lar GRASS SD 9 stimlatörler ile ve bipolar platin elektrod'larla 5V, 20Hz frekansta 30 sn süre ile uyarıldılar. Deneysel olarak sempatik inhibisyon oluştururken bilateral adrenalectomi ve alfa reseptör blokajı yapan fenoksi benzamin kullanıldı, para sempatik inhibisyonda ise bilateral vagotomy ve muskarinik reseptör blokajı yapan Atropin sulfatı kullandık. Antagonist maddelerden atropin sulfat 2 mg/kg dozundan perfüzyon setinden uygulandı ve PGE₂ uygulamasına geçmezden önce yirmi dakika beklendi. PBZ ise 5 mg/kg dozunda uygulandı, tam bir blokaj için kırk dakika beklendi. Eksojen NA ve PGE₂ 1-2-4 gama/kg dozlarında uygulandı. İlaçlar deneyden hemen önce stok çözeltiden tyrode solüsyonu ile seyreltilerek hazırlandı. Sistemik kan basıncı üzerine PGE₂'nin depressör etkisi mmHg olarak değerlendirildi.

BULGULAR-- GRUP I- Deneysel olarak parasempatik inhibisyon oluşturduğumuz bu grup'ta PGE₂'nin sistemik kan basıncı üzerindeki etkileri incelendi.

On adet sıhhatli ve her iki seksten kedi kullanıldı. Cerrahi girişim sonrası kedilerin kan basınçları 120-180 mmHg arasında değişmekte idi. Bu gruptaki intakt deneklere sırasıyla 1-2-4 gama kg dozlarında ven içi PGE₂ uygulandı. Sistemik kan basıncından alınan cevaplar kontrol cevapları olarak kabul edildi. Parasempatik inhibisyonundan sonra aynı dozlarda tatbik edilen PGE₂ ile alınan cevapların kontrol cevaplarıyla karşılaştırılması yapıldı.

1 gama/kg dozdaki PGE₂'nin meydana getirdiği depressif etki üzerine parasempatik inhibisyonun tesiri istatistiki yönden p<0.001 önemliliğinde bulundu. Parasempatik inhibisyon % 77.04 oranında PGE₂'nin 1 gama/kg dozdaki depressör etkisini inhibe etti. 2 gam/kg dozda PGE₂ tatbikinde ise inhibisyon yine anlamlı görünmüş, p<0.001 önemliliğinde bulunmuş, bu dozda inhibisyonun PGE₂ nin depressif etkisini % 65.05 oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir. 4 gama/kg dozda PGE₂'nin kontrol grubuyla arasındaki farkda oldukça anlamlı bulundu. Farklılığın istatistiki yönden p<0.001 önemliliğinde olduğu ve parasempatik inhibisyonun PGE₂'nin bu dozdaki depressif cevapları % 60.9 oranında inhibe ettiği gözlenmiştir.

Şekil 1'de görüldüğü gibi intakt kedilere PGE₂ tatbiki bariz bir vazodilatasyon meydana getirmektedir. Yalnız on deneyin altısında PGE₂'nin 1 gama/kg dozunun, kontrol cevaplarında maksimum bir etki meydana getirdiği, dört denekte ise doza bağımlı olarak arttığını gözledik. Parasempatik inhibisyonundan sonra ise on deneğin altısında doza bağımlı bir artış, dört denekte ise doza bağımlı olmayan cevaplar gözlendi. Sonuç olarak şekil 1'de görüldüğü gibi parasempatik inhibis-



Şekil 1- İntakt ve parasempatik inhibisyon uygulanmış kedi sistemik kan basıncı üzerinde PGE₂'nin etkisi.

TABLO 1- İntakt ve parasempatik inhibisyon oluşturulmuş kedilerin sistemik kan basıncındaki depressör cevaplar, % inhibisyon ve aradaki farkın istatistikî analiz yönünden önemliliği.

n	PGE ₂ konst γ/kg	Tatbikat	Sistemik kan basıncındaki ortalamaya depresyon mmHg±SH		% inh	t	Önemlilik
			Kontrol	P. Semp. inh.			
10	1	i.V	41.80±8.50	9.60±6.40	77.04	10.12	P<0.001
10	2	i.V	34.90±13.40	12.20±3.19	65.05	5.50	P<0.001
10	4	i.V	33.50±15.83	13.10±3.14	60.9	4.21	P<0.001

yonun PGE₂'nin sistemik kan basıncı üzerindeki depressör etkisini önemli derecede inhibe ettiğini tespit ettik.

Daha sonra bu grup'ta N. vaguslar dikkatlice diseke edilip periferde doğru 5V, 20Hz frekansta 30 sn süre ile uyarıya tabii tutuldular. 5 dakika ara ile iki kez aynı birimlerde uyarıldılar. Kan basıncı üzerindeki depressör etkilerini gözleyip mmHg olarak değerlendirdik.

İstatistiki analizde iki uyarının ortalaması alınıp tek bir uyarı imiş gibi değerlendirildi. Son beş dakika sonra PGE₂ 4 gama/kg dozda ven içine enjekte edilip 15 sn sonra aynı birimlerde uyarıldı. Uyarılar intak kedilerin sistemik kan basınçlarında 48.55 ± 4.4 mmHg ortalama bir depresyon meydana getirdi. PGE₂'nin meydana getirdiği depresyon ise 1 gama /kg dozda $41.80 + 8.50$ olarak gözlemlendi. PGE₂ ve onu takiben uyarı ise $52.6 + 5.8$ mmHg değerinde bir kan basıncı üzerindeki depressif cevaplarının arasında istatistiki yönden önemli bir farklılık gözlenmedi ($p < 0.6$). Bunun üzerine aralarındaki korelasyona bakıldı, 0.74 değeri bulundu her iki uygulama arasında % 55 oranında bir ilişkinin olduğu gözlemlendi.

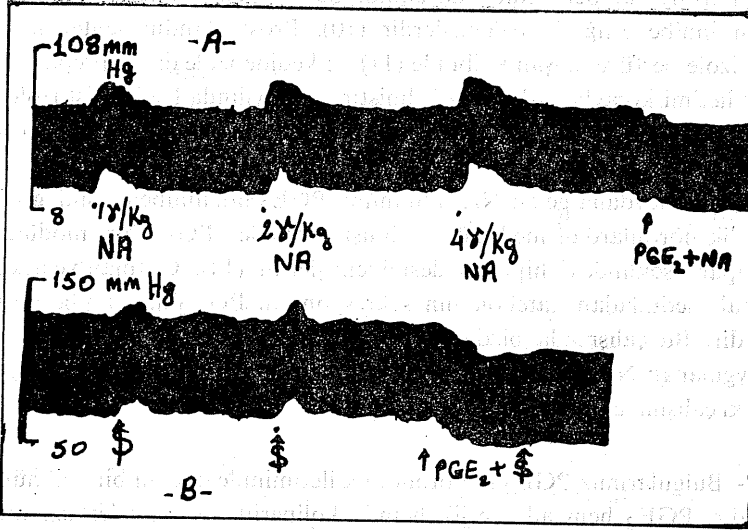
GRUP 2- Bu grup sempatik inhibisyon oluşturduğumuz on denekten meydana geldi. Veniçi 1 gama/kg PGE₂ verdiğimizde ortalama 21.20 ± 8.75 mmHg değerinde bir depresyon oluşturdu. İntakt kedilerde aynı dozların yaptığı depresyon ile sempatik inhibisyon oluşturulmuş kedilerin vazodepressif etkilerinin arasındaki fark istatistiki yönden analiz edildiğinde $p < 0.001$ önemliliğinde bulunmuştur. 2 gama/kg dozda 17.60 ± 7.82 mmHg, 4 gama/kg dozunda ise 17 ± 7.49 mmHg değerinde vazodepresyon oluştu. Her iki dozda da istatistiki analiz yönünden aradaki fark $p < 0.01$ önemliliğinde bulundu. Araştırmamızın bundan sonraki bölümünde 1-2-4 gama/kg dozlarında noradrenalin uygulaması yaptık. Bu uygulamadaki amacımız PGE₂'nin hem eksojen hemde endojen NA'in sistemik kan basıncı üzerindeki pressör etkinin inhibe edip edemeyeceğinin gözlenmesi idi.

1 gama/kg dozdaki NA sistemik kan basıncında ortalama 11.40, 2 gama kg dozda 17.00 mmHg, 4 gama/kg dozda ise 20.50 mmHg değerinde pressör etki meydana getirdi. on deneyin ikisinde NA Pressör etki yerine depressör etki meydana getirdi 4 gama/kg dozundaki NA'in sistemik kan basıncı üzerinde meydana getirdiği pressör etki ile NA'i takiben PGE₂ verilmesiyle meydana gelen etki arasındaki fark istatistiki yönden $p < 0.05$ önemliliğinde bulundu. Yani PGE₂ nin eksojen NA'in etkilerini de inhibe ettiği gözlemlendi.

Bilateral olarak servikal sinirler belirtilen birimlerde uyarıldılar Uyarının sistemik kan basıncındaki pressör cevapları 7.80 ± 2.78 mmHg değerinde bulundu. 4 gama/kg PGE₂'den 15 sn sonra sempatik servikal ganglionları uyardığımızda kan basıncında depressif etkiler gözlemlendi. Uyarı ile PGE₂'yi takiben uyarının etkileri arasındaki fark istatistiki yönden $p < 0.01$ önemliliğinde bulundu. Yani PGE₂ eksojen NA'in etkilerini ihhhibe ettiği gibi, sempatik servikal ganglion'ların uyarılmasıyla salınan endojen NA'in etkilerininide inhibe etmektedir.

TABLO-2- İntakt ve sempatik inhibisyon oluşturulmuş kedilerin sistematik kan basıncındaki depressör cevaplar arasındaki farkın istatistiksel analiz yönünden önemi.

n	PGE ₂ konst. γ /kg	Tatbikat	Sistematik kan basıncındaki ortalama depresyon \pm SH		% inh	t	Önemlilik
			Kontrol	Semp. inh			
10	1	İ.V	41.80 \pm 8.50	21.20 \pm 8.75	—	5.64	P < 0.001
10	2	İ.V	34.90 \pm 13.40	17.60 \pm 7.82	—	3.71	P < 0.01
10	4	İ.V	33.50 \pm 15.83	17.60 \pm 7.59	—	3.02	P < 0.01



ŞEKİL 2- PGE₂'nin hem sinir uyarısıyla açığa çıkan NA, hemde eksojen NA'ın kan basıncı üzerindeki pressör etkisini inhibe ettiği.

TARTIŞMA--

1967'de Cocani, Pace, Asciale, volta ve Wolfe'un, aynı yıl Bennet, Friedmann ve vane'in kolinerjik sinir uyarıldığında midede PG liberasyonunun olduğunu ileri sürdükleri bildirilmektedir (7). 1973 yılında Leach ve arkadaşları spontan hipertensif sıçanların sistemik kan basıncı üzerinde PGE₂'nin etkisinin indirekt bir etki olduğunu ve bu etkide N. vagusların rolünün olduğunu göstermişlerdir (8). Ehrenpreis ve arkadaşları morfin tarafından inhibe edilen elektriksel uyarıyla açığa çıkan Ach salgısının PGE₂ tarafından artırıldığını, kobay ileumunda Ach salgılanma mekanizmasında kolay anlaşılmayan direkt bir PGE₂ sisteminin rolünün olduğunu bildirmişlerdir (6). Stockley'de 1979 da maksimal kolinerjik iletimin devamlılığında PG sentezinin ve rolünün gerekliliğini bildirmiştir (9). Yine 1979'da Sokunbi ve arkadaşları PG sentez inhibitörlerinin Ach liberasyonunu inhibe ettiğini, bunu Liberasyondaki PG'e duyarlı bir kademeyi bloke ederek yaptığını ileri sürmüşlerdir (4). Bizim bulgularımızda (Bak tablo 1) PGE₂'nin vazodilatör etkisi üzerinde parasempatik inhibisyonun % 77.04 oranına varan bir değerde inhibisyon oluşturduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarıyla yukarıdaki bulgular uyum içerisindedir. Ach salgılanma mekanizmasında PGE₂'nin önemli rolünün olduğu veya PGE₂'nin etkisinde kolinerjik sinir iletiminin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Kodwitz ve chapnick tavşan kalbi, kedi dalağı ve arka bacağında sinir uyarısına verilen cevapları PGE₂'ni inhibe ettiğini bildirmişlerdir (2). Feurestein ve arkadaş-

larında hemorojiyi takiben kedide adrenolomber veniçine katekol amin salınımını PGE₂'nin inhibe ettiğini gözlemişlerdir (10). Prostaglandin sentezinin inhibisyonunun izole perfüze tavşan kalbinde (11) ve kedide izole dalak preparatında (12) sempatik iletimi kolaylaştırdığı bildirilmiştir. 1970 yılında Hedqvist izole perfüze tavşan kalbinde PGE₂ ile sempatik iletimin inhibe olduğunu göstermiştir (13). Türker ve arkadaşları da 1975 yılında izole perfüze tavşan böbreğinde sempatik innervasyonla meydana gelen NA salınımını PGE₂'nin inhibe edişini gözlemiş ve "Adrenerjik nöronlardan mediatör salınışı üzerinde PGE₂ bir modülatör görevi yapar" şeklindeki hipotezi desteklemişlerdir (14). Gutman ve arkadaşları da adrenal medulladan katekolamin sekresyonunu PGE₂'nin inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada bizde PGE₂'nin hem sinir uyarısıyla hemde eksojen olarak uygulanan NA'nın vazopressör etkisini inhibe ettiğini gözledik. Bulgularımız yukarıdaki çalışmalar ile uyum içerisindedir.

SONUÇ- Bulgularımız PGE₂'nin otonomik iletiminde önemli bir rolünün olduğu yönündedir. PGE₂ hem adrenerjik hemde kolinerjik mediatörler üzerinde etkili bir ajandır. Parasempatik inhibisyon oluşturulduğunda PGE₂'nin vazodilatör etkisi % 60.90 ile % 77.04 arasında inhibe olmaktadır. Sempatik inhibisyonda gerek bilateral adrenalectomi gerekse 5 mg/kg PBZ etkisiyle kan basıncı seviyelerinde büyük düşüşler olmuş bu nedenle PGE₂'ye cevaplar kontrol gruplarındaki kadar güçlü tespit edilememiştir. Ayrıca PGE₂'nin hem eksojen hemde endojen NA'nın vazopressör etkilerini inhibe edişi demostre edilmiştir.

THE ROLE OF THE PGE₂ ON THE AUTONOMIC TRANSMISSION

SUMMARY- In this study, the role of prostaglandin E₂ (PGE₂) on the autonomic conduction was investigate. Investigations were made on anesthetized healthy cats which were both sex. These cats divided into two groups, each group included ten subjects, according to the aim of the investigation. On one of the group symmpathetic and on the other one paarasymphathetic inhibition was induced. The differences between the subjects of the experimental group and of the control group were investigated. To examine the interaction of PGE₂ with endogenous Ach, and NA, N. vagus and sympathetic cervical ganglions were stimulated with 5 V, 20 Hz bilaterally. The results were analized according to the student t test.

KAYNAKLAR---

- 1- Euler. Von. U.S: Prostaglandins. Clinical pharmacology and therapeutic., vol.: 9,2., 1967
- 2- Kadowitz. P.J. Joiner. P.D., Hyman. L.A: Physiological and pharmacological roles of prostaglandine, Ann. Rev. Physiol., 37 285-306., 1975.

- 3- Goodman. L.S., Gilman. A: The pharmacological basis of therapeutics, 1975, 5. baskı, 640-625
- 4- Yetunde. S., o-o(İntrodouced by okpakı D.T): Does a prostaglandin modulate cholinergic taransmission in the guinae-pig ileum? Brit. J. Pharmacol., 67(3), 464p., 1979
- 5- -Hillier. K, Roberts. P.J., Templeton. V.N: PGE2 mediated negatif feedback of NA over flow in the central nervous system., Brit.J. pharmacol. 68 (1), 134-135 p., 1980
- 6- -Ehrenpreis S., Greenberg. J., Belman. S : Prostaglandins reverse inhibition of electrically induced contractions of guinae-pig ileum by morphine. indo-methacine and acethylsalicylic acid., Nature New. Biology. , 245,280-282. 1973.
- 7- -Nakahata. N, Nakanishi. H, Suzuki. T: A possible negtive feed-back control of excitatory transmission via prostaglandins in canine small intestine., Br. J. Pharmacol, 68 (3), 393-398., 1980
- 8- -Leach. B.E., Armstrong. F.B, Germain. G.S and Nurhead. E.E: Vcazorepressor action of prostaglandins A and E in the spontaneously hypertensive rat (sH RAT) evidence for an action mediated by the vagus., The J. of. Pharmac and Therap., vol: 185, no:3 479-485., 1973.
- 9- Stockley. H.L.: The role of prostaglandins in cholinergic transmiscion in guinae-pig ileum. , Br. J. Pharmacol. 66(3), 446 p, 1976
- 10- Feuerstein. N, F uerstein. G, Gutman. Y: Endogenous prostaglandins modulate adrenal catecholamine secretion., European. J.of. pharmacology, 58., 489-492., 1979
- 11- Samuelsson. B and Wennmalm. A: Increased nerve stimulation induced release of NA from the rabbit hearth after inhibition of PG synthesis., Acta. Physiol. scand., 83, 163-168., 1971
- 12- Hedqvist. P, Stjarne. L, and Wennmalm. A : Facilitation of sympathetic neurotransmission in the cat spleen after inhibition of PG synthesis., Acta. physiol. scand., 83, 430-432., 1971.
- 13- Hedqvist. P, Stjarne. L and Wennmalm. A: İnhibition by PGE2 of sympathetic Neurotransmission in the rabbit heart., Acta. physiol. scand., 79, 139-141. , 1970
- 14- Türker. R.K, Ercan . Z.S: Effect PGE₂ on the pressor response to periar-terial stimulation and norephinephrine of the isolated perfused rabbit kidney, Prostaglandins., 9, no: 5, 1975.