

etmesinde önemli rolü vardır. Eserisi PG'ler akciğerlerden ilk geçiş sırasında % 95 oranında inaktivasyona uğramaktadırlar (7,8,9,10). Buna karşılık A serisi PG'ler az prostasiklin ise bu dokuda hiç inaktivasyona uğramaz. Bu sebepten E serisi PG'lerin ven içi uygulamadaki etki gücünün daha zayıf fakat arter içi uygulamada her üçPG türünün eşdeğer etkinlik gösterdiği bildirilmektedir (10). Ayrıca Bennet ve ark. da PG'lerin her deneyde kan basıncını düşürdüğünü ve arter içi uygulamasının veniçi uygulamadaki etkiden 2-4 kat daha büyük olduğunu ileri sürmüşlerdir (11). Baysal, F ise yapmış olduğu çalışmada PG'lerin hem ven içi hemde arter içi uygulanmasında kobay sistemik kan basıncındaki dapresyonu gözlemiş, karotis arteri içerisine yaptığı PG uygulamasındaki etkinin en iyi ven içi uygulamadan daha az etkin olduğunu bildirmiştir (2).

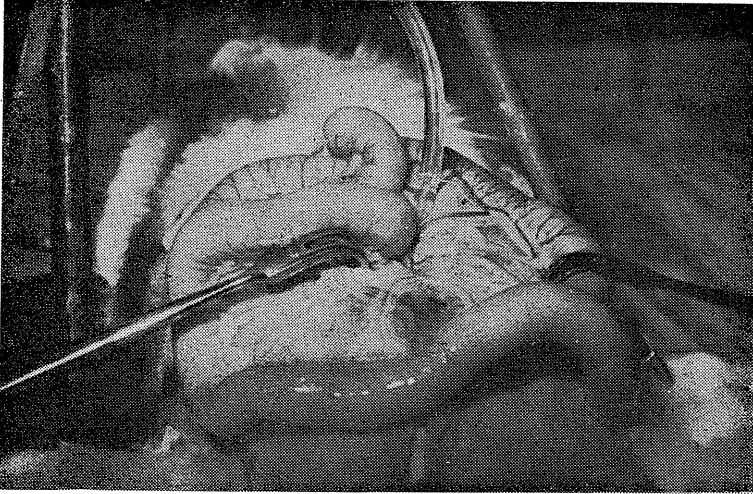
Görüldüğü gibi her iki çalışmada birbirine zıt sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan E serisi PG'ler hem invitro hemde invivo çalışmalarda barsak aktivitesini etkilemektedir. İnsanda ve deney hayvanlarında mideden kolona kadar longitudinal kaslar PGE2 ile kasılmakta, sirküler kaslar ise gevşemektedir (7,8, 11). PG'lerin ayrıca izole insan apendeksinde kastiği bildirilmiştir (12).

Nakahata, N ve ark. küçük köpek ince barsağında PG'lerin sirküler kasta inhibisyon meydana getirdiklerini ve indometasin ile bu kasın hareketlerinin potansiyelize olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar longitudinal kasın ise PG'ler tarafından kasıldığını göstermişlerdir (13). Bizde gerek PG'lerin T. ileum peristaltizmi üzerindeki etkilerini gerekse İ.V. ve İ.A. uygulama farklılıklarının sistemik kan basıncı üzerindeki tesirini demostre etmeyi uygun bulduk.

GEREÇ VE YÖNTEM :

Çalışmalarımızı her iki seksten 3.5 ile 1.5 kg arasında 20 adet sıhhatli kedi üzerinde 18-25°C oda sıcaklığında yaptık. Denekler periton içi uygulanan 40 mg/kg Nembutal ile anestezi altına alındılar. Boyun orta hattı, trigonum femorale ve abdominal bölge traş edildi. Boyun orta hattı üzerinde yapılan bir insizyon ile trakea açığa çıkarıldı ve kanüle edildi. Sol femoral ven kanüle edilip perfüzyon setine bağlandı. Ven içi ilaç uygulanmasında perfüzyon sıvısı olarak fizyolojik tuzlu su kullanıldı. Bu set aracılığıyla 500 IU/kg (5 mg/kg) heparin verilerek pıhtılaşma önlendi. Sağ karotis arteri polietilen kanül ile kan basıncı kaydı için kanüle edildi. Kan basıncı kaydında statham p 23 AC basınç ilericileri kullanıldı. Türker ve Kayaalp'm 1967 de bildirdikleri şekilde T. ileumun çalışılacak segmenti hazırlandı. Abdomen orta hattı boyunca bir insizyon ile T. ileum ortaya çıkarıldı. A. mezenterika sup. titiz bir şekilde ven ve kılcallarından izole edildi ve polietilen bir kanül ile kürsümüzde, palmer sunii solunum pompogısı motor ve milinden istifade ederek hazırladığımız yavaş perfüzyon pompasına bağlandı. Perfüzyon sıvısı olarak Tyrode solüsyonu 5 ml/dk sabit akımda kullanıldı. T. ileumun çalışılacak segmenti üzerine açılan bir şak'tan havası alınmış balon çekum yönünde lü-

men içerisine yerleştirildi. Bir diğer ucu ise GRASS PT 5A volumetrik basınç ile-ticisine bağlandı. Palmer marka bir su manometresiyle kalibre edildi. T. ileumdaki bu girişimler sonucu peristaltizmin kayıt edilmesi yanısıra arter içi uygulama için de A. mezenterika sup.'dan istifade edebilme fırsatı elde etmiş olduk.



Resim 1- Peristaltizmin ve perfüzyon basıncının kayıt edildiği, anesteziye kedi T. ileum preparatı.

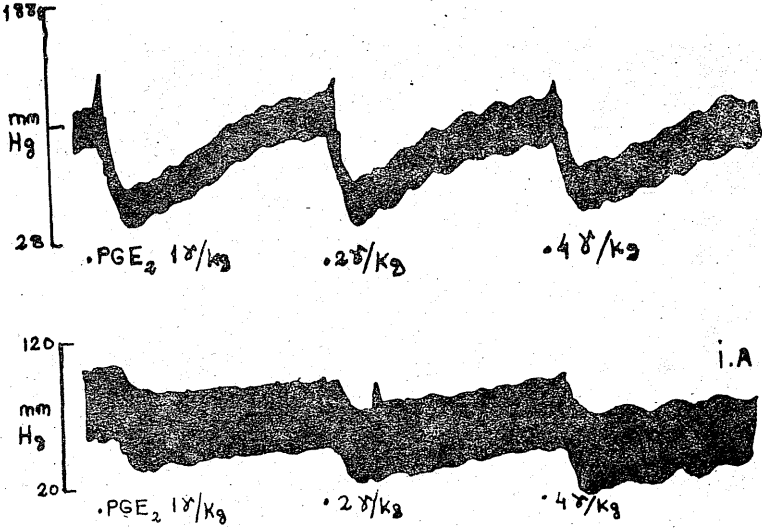
Cerrahi girişimi takiben kedinin yeni fizyolojik duruma uyum sağlaması için 30-45 dakika arası ilaç uygulaması yapılmadı. İlaç uygulamalarını ven içine on, arter içine ise onbeş dakikada bir yaptık. Deney sonuçlarının değerlendirilmesinde aradaki farklılığın önemi student t testiyle kontrol edildi.

BULGULAR :

PGE2'nin sistemik kan basıncı üzerinde yaptığı depresyon, gerek İ.v gerekse i.a uygulamalarda belirgin olarak gözlemlendi. Kan basıncı üzerindeki etkilerin doza bağımlı olmaması dikkat çekiciydi. İ.V uygulamada doz yükseldikçe etkide bir azalma oluşmasına karşılık, i.a uygulamada düzenli bir şekilde doza bağlı artışlar gözlemlendi. i.v uygulama ile 1 gama/kg dozda 41.80 ± 8.50 mmHg'lik bir depresyon meydana gelirken i.a uygulamada bu değer 17.70 ± 6 mmHg olarak tespit edildi. Aradaki farkın-istatistiksel olarak önemi $p < 0.001$ olarak saptandı.

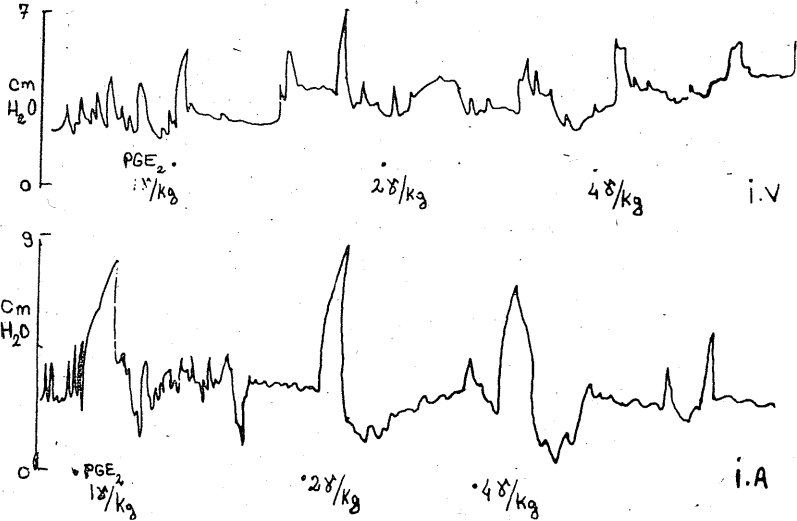
2 gama/kg dozda ise i.v uygulamayla 34.90 ± 13.40 mmHg'lik depresyon gözlenirken i.a uygulamada 19.90 ± 4.18 mmHg olarak belirlendi. aradaki farkın önemliliği ise $p < 0.01$ idi 4 gama/kg dozda ise i.v ve i.a uygulamalar arasındaki farkın önemliliği $p < 0.05$ olarak belirlendi. i.v uygulamada 33.50 ± 15.83 mmHg olan depresyon i.a uygulamada 22.70 ± 6.36 mmHg olarak bulundu. Terminal ileum peristal-

tizimdeki bulgular ise kan-basıncındakilerintersi olarak gerçekleti. i.v uygulamada doza bağılı bir artış gözlenirken i.a uygulamada doza bağımlı olarak bir düşüş dikkati çekti.



Şekil 1- İ.V. ve Ö.A PGE₂'nin sistemik kan basıncında yaptığı depresyor.

- a) Kedi (Erkek) 2.2 kg. i.v. uygulama
b) Kedi (Dişi) 2.1 kg., i.a uygulama



Şekil 2- i.v ve İ.A PGE₂ nin terminal ileum prıstaltizmi üzerine etkisi, a) kedi (dişi) 1.9 kg i.v uygulama

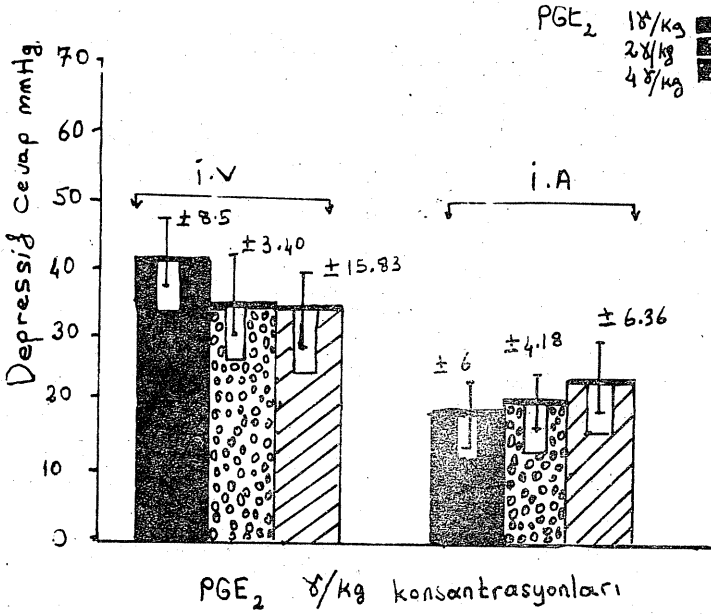
- b) Kedi (dişi) 2.7 kg i.a uygulama

sırasıyla 1.759 ± 0.23 , 2.0366 ± 0.26 , 2.351 ± 0.31 cmH₂O değerleri elde edildi. İ.A uygulamada ise 1gama/kg dozda 5.283 ± 0.53 , 2 gama/kg da 3.529 ± 0.48 , 4 gama/kg dozda ise 3.442 ± 0.46 cmH₂O değerinde cevaplar gözlemlendi. Aradaki farkın önemliliği sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0,02$, $p < 0.10$ olarak saptandı.

Tablo 1- Tablo 1- PGE₂'nin i.v ve i.a uygulamalarının sistemik kan basıncı ve T. ileum peristaltizmi üzerine etkilerinin farklılığı.

PGE ₂ gama/kg	SKB'ndaki ortalama depresyon \pm mmHg		Önem	T.ileum peristaltizmin deki değişiklik \pm cmH ₂ O		Önem
	i.V	i.A		i.V	i.A	
1	41.80 ± 8.50	17.70 ± 6	$p < 0.001$	1.75 ± 0.23	5.28 ± 0.53	$p < 0.001$
2	34.90 ± 13.40	19.90 ± 4	$p < 0.01$	2.03 ± 0.26	3.52 ± 0.48	$p < 0.02$
4	33.50 ± 15.8	22.70 ± 6	$p < 0.05$	2.35 ± 0.31	3.44 ± 0.46	$p < 0.10$

n: 10



Şekil 3- İ.V ve İ.A PGE₂'nin kedi sistemik kan basıncı üzerinde meydana getirdiği etkiyi gösterir güç diktörtgenleri.

TARTIŞMA:

Bilindiği gibi E serisi PG'ler akciğerlerden ilk geçişleri sırasında % 95'e kadar çeşitli oranlarda inaktivasyona uğrarlar (8,9,10). Buna karşılık A serisi PG'ler

daha-az (14), prostasiklin ise akciğerler de-hiç inaktivasyona uğramaz (9). Bu nedenle E serisi PG'lerin ven içi uygulanmasında etki gücünün daha düşük olduğu buna karşılık arter içi uygulamada her üç PG türünün eşdeğer etkinliğinin olduğu yönünde bir düşünce hakimdir. Diğer bir deisle E serisi PG'lerin i.a etkinliğinin i.v etkinliklerinden daha güçlü olduğu bilinmektedir. Aortun çeşitli bölümlerine yada sol atrium içine yapılan PG uygulamalarının yukarıdaki görüşü doğruladığı kesin olmakla beraber, yaptığımız çalışmaya göre visserlerin arterleri içerisine yapılan uygulamalarda i.v uygulamadan daha az etkin olduğu saptadık. Aynı yönlü çalışmalar düzenleyen araştırmacıların görüşlerindeki farklılıklarda konunun tartışmalı olduğunu göstermektedir. Chapple ve ark. prostasiklinin akciğerlerde inaktive olmaması nedeniyle ister i.v ister i.a verilsin hipotansif etkinliklerinin benzer olduğunu bildirmektedirler (9). Ancak prostasiklininde dolaşımdan tam bir geçişte diğer vasküler yataklarda % 50 oranında inaktive olduğunun unutulmaması gerektiğini, bu sebepten prostasiklinin kalp üzerindeki etkisinin sağ atriyum içine yada i.v verildiğinde daha güçlü olacağını belirtmektedirler. PG12 ve PGE2'nin kardiyovasküler etkilerini inceledikleri bu çalışmalarında PGE2'nin akciğerlerden ilk geçişte % 90 inaktive olacağını göz önünde bulundurarak sol atriyum içerisine injeksiyonu uygun görmüşlerdir. PGE2'nin i.a uygulamasının daha potent olduğunu deney teknikleri yani ile vurgulamışlardır. Sol atriyum içi uygulamanın aort içi uygulamadan farksız olduğu göz önüne alınırsa i.v uygulamaya zarar daha güçlü etkinlikte olacağı gerçektir. Hoult ve ark. da PGE1, E2'nin i.a uygulamasındaki vazodepressör kuvvetlerini referans olarak aldıklarında anesteziye sıçanlarda i.v uygulamadan sonra akciğerlerde % 92.3 ± 6.8 ve % 97.0 ± 8.2 oranında inkative olduğunu göstermişlerdir (14). Kısaca bu araştırmacılar i.a uygulamanın i.v uygulamadan daha etkin olduğunu bildirmektedirler.

Gündoğan ve ark.'da i.v ve i.a PGE2 uygulanmasının diürez oluşturduğunu fakat ilginç olarak renal arter içine yapılan uygulama ile elde edilen diürezin i.v uygulamaya nazaran daha az ve kısa süreli olduğunu tespit etmişlerdir (15). Bu duruma ise akciğerlerden geçiş sırasında PGE2'nin diüretik etkisini güçlendirecek endojen bir maddenin bulunduğu yorumunu getirmişlerdir. Aort içine verildiğinde ise PGE2'nin kan basıncında güçlü bir depresyon oluşturduğunu vurgulamaktadırlar (15). Lavery ve ark. ise köpeklerde PG'lerin kardiyovasküler etkilerinde S.S. S.'nin aracılığını artırdıkları çalışmalarında PGE1'in vertebral arter içerisine verilmesinin tsikardiye sebep olduğunu ve intrakarotid yada i.v infüzyonla elde edilen değerlerden daha yüksek değerler elde ettiklerini bildirmelerine rağmen kan basıncı üzerine olan etkilerinin farklı olmadığını belirtmektedirler(16). Görüldüğü gibi bu çalışmada i.a uygulama aort içine yapılmadığından i.v ve i.a uygulamalarda kan basıncında belirgin farklılık olmadığını göstermektedir. Halbuki i.v uygulamanın daha potent olması gerekmektedir çünkü verilen PG'ler kısmen beyin dokusunda uptake'e uğradıktan sonra venöz dolaşıma geçecektir. Baysal F. ise anesteziye kobay sistemik kan basıncında i.v dozların i.a dozlara göre daha etkin

olduğunu bildirmiştir (2). Çalışmasında i.a uygulamayı karotis arteri içerisine yapmıştır. açıklamasından da anlaşılacağı gibi i.a uygulamada karotis arterinin dağılımı içindeki kardiyoregülatör merkezleri aktive etmesi, beyin dokusunda up take'e uğraması ve son olarakta venöz dolaşıma geçip akciğerlerde inaktive olması i.v uygulamanın daha potent olduğu lehindeki düşüncelerdir. Bennet ve ark. barsak arteri içerisine verdikleri PGE1 ve E2'nin venöz uygulamaya göre peristaltizm ve kan basıncı üzerinde daha etkin olduğunu göstermişlerdir. (11). Kan basıncında i.a uygulamanın 2-4 kez daha güçlü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yukarıdaki çalışmanın peristaltizmi ile ilgili fazı bizim çalışmalarımıza uyum göstermektedir. İ.A uygulamada lümen içi basıncın (intestinal basınç) artışı i.v uygulamaya göre daha güçlü tespit edildi, bu da beklenen bir sonuçtu, çünkü i.v uygulamada büyük ölçüde inaktive olan PGE2'nin barsaktaki yanıtı doğal olarak direkt barsak arteri içerisine verileden düşük olacaktır. Buna karşılık aynı bölgeye i.a uygulama yapan araştırmacıların sonuçlarının kan basıncı üzerindeki etkileri bizim çalışmamıza zıt yönlü görülmektedir. Yayınlanan raporlarında i.a uygulamanın daha güçlü olduğunu gösteren traselerinde, arteriyel uygulamayı takiben aynı deneğe i.v PGE1 uygulaması yaptıkları belirgin olarak görülmektedir. Buda PGE1'de bariz olarak görülen taşiflaksinin (3) bir sonucu olabileceği gibi birbirini takib eden ilaç uygulamalarına valkvüler yatağın duyarsızlaşmasında olabilir. Dolayısıyla inakt denek kullanmanın daha uygun olacağını i.a uygulama ile i.v uygulamaların yapıldığı deneklerin farklı olmasının sonuçları daha sıhhatli kılacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca duyurularındaki deney hayvanının bizim çalışmalarımızdaki gibi kedi olmayıp kobay olması da ilk anda türe has bir farklılığın olabileceğini düşündürmektedir. fakat baysal tarafından yapılan araştırmalarda da kobay kullanıldığı halde bulguları bizim çalışmalarımızı destekler yöndedir. demek ki türe has bir farklılık (en azından kedi ile kobay arasında) söz konusu değildir.

Bu çalışmada i.v uygulamanın i.a uygulamadan daha etkin olduğunu gözlemledik. Zaten i.a uygulamada PG'lerin barsak dokusunda kısmen up take'e uğradığı ve venöz dolaşıma geçen kısmının daha az etkin olacağıda kuvvetle muhtemeldir. Yani barsak arterinden yapılan uygulamanın direkt i.v uygulamaya göre daha az etkin olmasının bize göre açıklaması i.a uygulamanın venöz dolaşıma geçmezden hemen önce kısmen barsak-arteri içerisinde kısmende ileum perfüzyonunu sağlayan kılcallar ve barsak dokusu içerisinde inaktive olmasına bunu takiben venöz dolaşıma geçip i.v uygulamadaki gibi akciğerlerde inaktive olmasına dayanmaktadır. Bura karşılık i.v uygulamadaki inaktivasyon sadece akciğerlerde gerçekleşmekte, olsa olsa minumum derecede de venöz düz kaslarda gerçekleşmektedir ki i.a uygulamada da ilaç venöz dolaşıma geçtiğinde aynı kayıp o yol içinde geçerlidir. Dolayısıyla çalışmamız Bennet ve ark.'nın barsak arteri yoluyla verilen PG'lerin i.v uygulamaya göre daha güçlüdür yönlü görüşlerine ters düşmektedir. Buna karşılık sol atriyum yada aort içine yapılacak i.a uygulamanın i.v uygulamaya göre daha güçlü hipotensif etkinlik yapacağıda tartışmasız doğrudur. çünkü ilaç inakti-

vasyona uğrayana kadar tüm sistemlerde ve arteriyel dolaşımında da daha uzun süre kalacak ve akciğerlerde daha geç ulaşacaktır. Fakat bizim uygulamamız A. mezenterica sup olduğu için PGE2 öncelikle bu arterin perfüze ettiği barsakta etkin olacak takiben venöz dolaşıma geçecektir. buda arter içinde ve barsakta kısmen inaktive olmasına neden olacaktır.

Fontaine. J ve ark. PG'lerin (E1,E2) kobay eilemunun peristaltik hareketleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. İntakt preparatta kasta önce yavaş bir kolinerjik kasılma daha sonra ise hızlı bir nonkolinerjik kasılma gözlemişler ve PGE2'nin bu ikinci fazda longitudinal kasın kontraksiyonlarını arttırdığını, sirküler kas aktivitesini ise azalttığını tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar preparatın düzensiz peristaltizminin PGE2 ilavesiyle çok daha düzenli hale geldiğini gözlemişler ve sonuç olarak izole kobay ileumunun peristaltik refleksi aktivitesinin gelişmesinde PGE2'nin modülatör rolü oynadığını ileri sürmüşlerdir (17), Nakahata ve ark. ise E serisi PG'lerin ince barsağın longitudinal kasında kontraksiyon meydana getirip, sirküler kası inhibe ettiğini bildirmişler, indometasin ile sirküler kasın kontraksiyonlarının arttığını gözlemişlerdir. Dolayısıyla dairesel kastaki inhibisyonun PG'ler aracılığı ile olduğunu bildirmişlerdir (13). Ayrıca bu çalışmalarda gerek elektriksel gerekse AK uyarılarıyla dairesel kastan PGE benzeri bileşiklerin salgılanmasının arttığını gösterdiler. Benzer sonuçlar Bennet ve ark.'dan geldi, o tarihlerde yayınlanmamış olduğunu bildirdikleri gözlemlerinde izole kobay ileum lümeni içerisin az miktarda PG benzeri aktivitenin salgılandığını duyurdular (11). Aynı araştırmacılar i.a olarak uygulanan PG'lerin i.v uygulamaya kıyasla daha güçlü etki yaptığını duyurdular (11). Buda peristaltizm üzerine PG'lerin i.a etkisinin daha güçlü olduğu yönündeki müşterek görüşlerimizi desteklemektedir. Şöyleki mezenterik arterden yapılan uygulama sonucu PG'ler venöz dolaşım geçmeden barsak ta up take'e uğramakta, etkili olup daha sonra venöz dolaşıma geçmektedir. Ayrıca barsak lümeninden salgılandığı çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilen (11,13) endojen PG'lerinde eksojen PG'lerin etkisini potansiyelize etmeside söz konusu olabilir. Diğer taraftan i.v uygulanan E serisi PG'ler akciğerlerde inaktive olduktan sonra ikincil olarak dolaşıma geçmekte orada da çeşitli organ ve vasküler yataklarda inaktive olmakta ancak bundan sonra ince barsakta etkisini göstermektedir ki buda direkt i.a uygulamaya nazaran çok küçük bir etkinlik olarak ortaya çıkmaktadır. sonuç olarak:

- 1) Hipotensif etkinlik yönünden i.a uygulama i.a uygulamadan daha güçlüdür (Aort içine PG uygulanması haricinde).
- 2) Terminal ileum peristaltizmi üzerine ise mezenterik arter yoluyla yapılan uygulama i.v uygulamadan daha etkindir.

SUMMARY :

THE EFFECTS OF PGE2 ADMINISTRATION I.V AND I.A ON THE SYSTEMIC BLOOD PRESSURE AND T. ILEUM PERISTALTISM

In this study, we compared the effects of PGE2 administration i.v and i.a on the blood pressure and the T. ileum peristaltism. The researchers had the studies about the identical subject have claimed the different results. The thought of what kinds of results we would obtain caused us to plain this study. We arranged the i.v application into vena femoralis by means of fanwall perfusion set and i.a application into arterio mesenterica superior by means of slow perfusion pump. It was observed that the vasodilatation in the i.v PGE2 administration was stronger than in the i.a administration.

These findings are in accordance with some researchers studies, but contrary to some others studies. The reason for there is that the differences between the experimental techniques and the i.a application had been set by some researchers into the aorta, in addition to this, we observed that PGE₂ caused a contraction in the longitudinal muscles of the ileum and an inhibition in the circular muscles of the ileum.

KAYNAKLAR :

- 1- Dipalma, J. R.; Prostaglandins. in: Drills pharmacology in medicine. pp: 1428-1431., Mc Graw-Hill Book comp. 1971.
- 2- Baysal, F.: The effect of some prostaglandins on the blood pressure of guinea-pig., Türk. Hij. Tec. Biyol. Dergisi, cilt: 31, sh: 183-204., 1971.
- 3- Euler. Von. U.S.: Prostaglandins., Clin. Pharm and Therp, vol: 9 number: 2 1967.
- 4- Kadowitz. P. J., Joiner, P. D., Hyman, L. A.: Physiological and Pharmacological roles of prostaglandine. Ann Rev. physiol., 27, 285-306., 1975.
- 5- Samuelsson, s.: The prostaglandins., Angew. chem. internat, vol: 4, no: 5 p: 410-416., 1965.
- 6- Samuelsson, B.: Biosynthesis of prostaglandins., Fedn. Proc. Fedn. Am. socs Exp. Biol., 31: 1442., 1972.
- 7- Dökmeci, İ.: Farmakoloji., Prostaglandinler., Diyarbakır Üniv. Basımevi, sahife: 643-647, 1979.
- 8- Douglas, W. W.: Prostaglandins., in: The pharmacological Basis of Therap., Goodman, L and Gilman, A., 5th ed, p: 640., Mc Millan Publ, New York, 1975.

- 9- Chappl. D. J., Disting, G. J., Hudghes, R., Vane, J. R.: Some direct and reflex cardiovascular actions of prostacycline (PGI₂) and PGE₂ in anesthetized dogs., *Brit. J. Pharmac* (68), 437-447., 1980.
- 10- Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. cilt: 2, sh: 1482-1495, Ankara., Ayyıldız matbaası, 1979.
- 11- Bennet, A., Eley, R. G., Scholes, G. B.: Effect of prostaglandins, E₁ and E₂ on intestinal motility in the quinae-pig and rat., *Brit. J. Pharmac.*, (34), 639-647, 1968.
- 12- Vural, H., Baysal, F., KoJak, N.: Prostaglandinler ve insan apendexi., *Diyarbakır Tıp Fakültesi dergisi.* , cilt: 1, sayı: 2, 149-154., 1972.
- 13- Nakahata, N., Nakanishi. H and Suzuki, T.: A possible negative feedback control of excitatory transmission via prostaglandin in canine small intestine., *Br. J. Pharmac* (68), 3., 393-398., 1980.
- 14- Hoult, R.R.S. and Moore, P. T.: Effect of sulphasalazine and its metabolites on prostaglandin synthesis inactivation and actions on smooth muscle. *Br. J. Pharmac*, (68), 4., 719-720, 1980.
- 15- Gündoğdu, Ü. N. and Türker, R.K.: Influence of pulmonary circulation on diuretic action of prostaglandin E₂., *Pharmacology*, 11: 278-286, 1974.
- 16- Lavery, H. A., Lowe. R. D. and Scroop. G.C.: Cardiovascular effects of prostaglandins mediated by the central nervous system of the dog., *Br. J. Pharmac.*, 39, 511-519, 1970.
- 17- Fontaine, J., Nueten, V. J. M. and Reuse, J.J.: Effects of prostaglandins on the peristaltic reflex of the quinea-pig ileum, *Arch., İnt. Pharmacodyn*, 226., 341-343, 1977.