

ALKOL-PROSTAGLANDİN ETKİLEŞİMİNİN İN SITU BİYOLOJİK ÜNİTEDE İNCELENMESİ

Dr. M. Nejat GACAR (x)

Dr. Hasan GACAR (xx)

Dr. İsmail KARA (xxx)

Ö Z E T

Alkol ve Prostaglandinlerin (PG) solunum; dolaşım sistemindeki etkileri bu gün için en iyi bir şekilde bilinmemektedir. Buna karşılık alkolün depressif etkisinin PG'ler ile ne şekilde etkilendiği konusunda her hangi bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmalarımızda her iki seksten sıhhatli kedilerin arteriyel kan basıncı ve solunum parametreleri üzerinde Alkol-PG etkileşimini inceledik. PG'lerin alkol infüzyonu öncesi ve sonrası değerleri kan basıncında mmHg, solunum parametrelerin de ise ml (oda havası volümü olarak) ve dakika solunum sayısı olarak değerlendirildi. Anestezi altındaki deneklere 3 g/kg alkol 30-45 dakika içerisinde vena femoralis yoluyla infüze edildi. Sonuçlar arasındaki farklılıkların önemi student t testiyle saptandı.

G İ R İ Ŗ

Gerek alkol gerekse PG'ler solunum ve dolaşım sisteminde oldukça etkin maddelerdir. Alkol alkolü içecekler şeklinde yaygın olarak kullanılırken, PG'ler de halen obstetrikte kullanılmakta ve pek çok endikasyonda da denenmektedirler.

Çeşitli toplumlarda alkolü içecekler şeklinde alkol kullanımının yaygınlaşması ve PG'lerin kullanıldıkları endikasyonların genişlemesi sonucu her iki maddenin aynı anda kullanılmaları olasılığı ortaya çıkacaktır. Hemen akla gelen bir örnek, alkolik anne adayında erken doğum yada terapötik abortus amacıyla PG infüzyonunun uygulanmasıdır. Kronik alkolik sıçanlarda yapılan bir çalışmada normal deneklere göre alkolik deneklerin serumlarında PGE₂ benzeri ak-

(x) Atatürk üniv. Tıp Fak. Farmakoloji anabilim dalı mütehasısı

(xx) " " " " " " " yöneticisi Prof. Dr.

(xxx) " " " " " " " Yard. Doçenti.

tivitinin anlamlı (olarak ($p < 0.001$) arttığı gösterilmiştir (1). Ayrıca bir başka çalışmada, PGE₂'nin kan basıncının düşmesinin kompensasyonda görevli adrenerekjik aracı saliverilmesini inhibe ettiğini göstermektedir (2). Kronik alkolik deneklerin serumlarında endojen PGE₂ benzeri aktivite arttığına göre, hem eksojen olarak infüze edilen PG'ler ile hemde artmış olan endojen PGE₂ benzeri aktiviteyle güçlü bir hipotansiyonun ortaya çıkacağı açıktır. Birde eksojen PGE₂'nin kompensasyonda görevli adrenerekjik aracı saliverilmesini inhibe etmesi göz önüne alınırsa durum çok daha ciddi olacaktır.

Söz konusu düşünce bize alkol ile PG'lerin dolaşım ve solunum sistemleri üzerindeki etkileşimlerinin pratikte önemli olabileceğini hatırlattı. Bunun üzerine hayati önemi olan bu sistemlerde her iki maddenin etkileşiminin araştırılmasını amaçladık.

ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM-

Alkol ve PG etkileşiminin in situ biyolojik ünite de incelendiği bu çalışmada her iki seksten 1.5 ile 3.2 kg (2.44 ± 0.17) arasında on adet sıhhatli kedi kullandık. Çalışmalarımız 18-22°C oda sıcaklığında yapıldı. Kedi'ler periton boşluğuna 40 mg/kg Nembutal injeksiyonu ile anestezi altına alındılar. Çalışılacak bölgeler temizlendikten sonra 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. kullanılacak ilaçların ve alkolün ven içi uygulaması bu yolla yapıldı. Denekler 5000 IU/kg (5mg/kg) heparin ile heparinize edildi. Trakea kanülünün bir ucu solunum kaydı yapılabilmesi için GRASS PT 5 volumetrik basınç ileticisine bağlandı. Sol karotis arteri yine polietilen bir kanül ile kanüle edilip kan basıncı kaydı için statham P23 AC basınç ileticisine bağlandı. Kalibrasyonda C.F. Palmer cıvalı ve su manometrelerinden yararlanıldı. İn situ çalışma için hazırlanmış biyolojik ünitenin yeni şartlara uyum sağlaması için bir saat süreyle beklenip, çalışılacak parametrelerin stabil olması sağlandı. Daha sonra PGE₁, PGE₂ ve PGF₂ α iv olarak 200-400-800 ng/kg dozlarında uygulandı. Takiben deneklere 3 g/kg alkol infüze edildi. İnfüzyon deneklerin hayati parametreleri göz önünde bulundurularak 30-60 dakika arasında oldukça yavaş olarak uygulandı. Daha sonra PG dozları tekrarlanıp kan basıncı ve solunum parametreleri üzerindeki değişiklikler incelenip değerlendirildi.

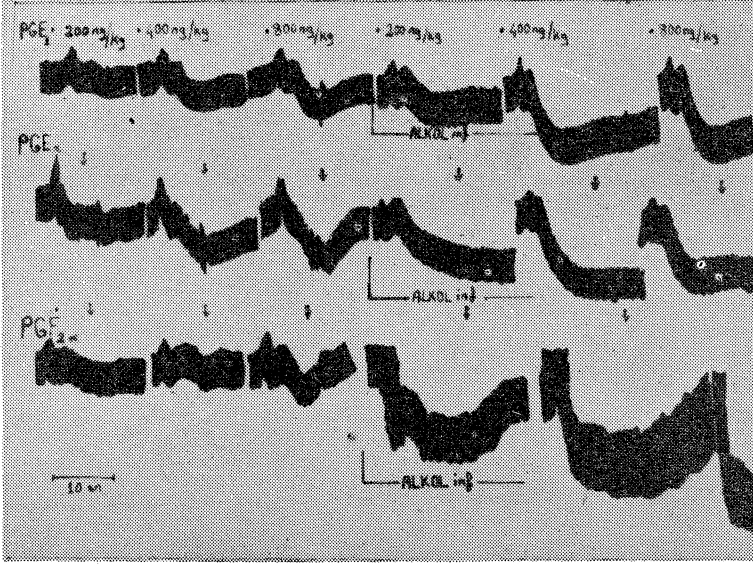
BULGULAR-

Deneyler daha öncede belirtildiği gibi rastgele toplanmış on kedi üzerinde yapıldı. Bunların haricinde yedi adet aynı şartlara sahip kedi de deney programının ve sistemin hazırlanması sırasında ön çalışma amacıyla kullanıldı. Çalışma kapsamına alınan on kediden ikisi akut alkol toksikasyonuna girdikten sonra

gerek sunii solunum gerekse kalp masajı uygulamalarına rağmen hayata döndürilememiş ve değerlendirmeler sekiz kedi üzerinden yapılmıştır.

a) SİSTEMİK KAN BASINCINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER-

PGE₁ ve E₂ intakt kedilere uygulandığında her dozda belirgin bir vazodilatasyon meydana geldi. Alkol infüzyonunu takiben ise bu vazodilatasyonun çok daha güçlendiği ortaya çıktı.



Resim 1- Kedi sistemik kan basıncında Alkolinfüzyonu öncesi ve sonrası PG'lerin etkisi.

PGF_{2α} verildiğinde ise oldukça önemli bir farklılık görüldü. PGF_{2α} 'nın tüm dozlarında alkol infüzyonu öncesi meydana gelen hafif pressör cevaplara karşılık, alkol infüzyonu sonrası tüm cevapların depressif yönde olduğu dikkati çekti. Alkol infüzyonu öncesi PGF_{2α} uygulamalarında tek bir denekte depressif cevap olmasına karşılık diğer yedi denekteki cevaplar hafif pressör etkiliydi. Ön çalışmalarda da benzer sonuçlarla karşılaşmış idik. Görüldüğü gibi akut alkol yüklenen deneklerde PGF_{2α} 'nın sistemik kan basıncı üzerindeki etkisi tam tersine döndü. Kan basıncındaki cevaplar ve aradaki farklılıkların istatistiksel önemlilikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Alkol infüzyonu sırasında ise sadece tek bir denekte, PGF_{2α} dozlarına hafif pressör cevap (3.038 ve 4.557 mmHg) gözlemlendi.

Tablo 1- Kedi sistemik kan basıncında alkol infüzyonu öncesi ve sonrası PG cevaplarının arasındaki farklılıkların biyoistatistiki yönden önemliliği.

PG TÜRÜ	DOZ ng/kg	Sistemik kan basıncındaki değişiklikler + SH		t	Önemliliği
		Alkol infüz. öncesi	Alkol infüz. sonrası		
PGE ₁	200	6 809 ± 1.49	19 486 ± 1.55	2.11	P<0.1
	400	9.987 ± 1.53	19.559 ± 4.26	2.26	p<0.05
	800	15.42 ± 3.1	21.9 ± 3.09	1.58	P<0.2
PGE ₂	200	15.56 ± 5.26	16.497 ± 2.54	0.16	p<0.9
	400	17.59 ± 2.79	26.39 ± 5.63	1.49	p<0.2
	800	13.649 ± 2.4	27.948 ± 6.75	2.13	p<0.1
PGF _{2α}	200	4.925 ± 1.22	12.814 ± 3.4	5.24	p<0.001
	400	5.84 ± 0.94	20.11 ± 5.01	5.49	p<0.001
	800	6.83 ± 1.63	27.99 ± 7.76	4.74	p<0.001

(↓) Sistemik kan basıncındaki depressör cevap

(↑) Sistemik kan basıncındaki presör cevap

b) SOLUNUM PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER-

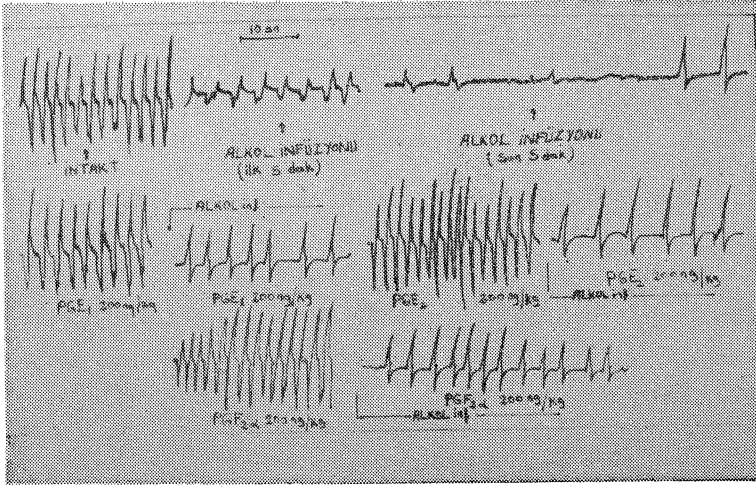
Solunumdaki değişiklikler dakika solunum sayısı, dakika inspirasyon ve ve ekspirasyon volümü olmak üzere üç parametrede incelendi. Öncelikle kontrol değerleri hesaplandı, daha sonra PG dozlarının alkol infüzyonu süresindeki daha sonra FG dozlarının alkol infüzyonu süresindeki ve infüzyon sonrası değerleri ml olarak tespit edildi. Dakika solunum sayısının kontrol değerleri 19.25 ± 2.1 idi Alkol infüzyonu sonrasında ise bu değer 15.125 ± 3.57 olarak tespit edildi. Yine kontrol değerlerinde dakika inspirasyon volümü 1.0805 ± 0.26 ml iken infüzyon sonrası 0.494 ± 0.15 ml., dakika ekspirasyon volümü ise 0.765 ± 0.18 ml'den 0.3 ± 0.095 ml değerine düşmüştür. Demekki alkol infüzyonu sonrası solunumunun her üç parametresinde de belirgin düşüşler görülmüştür.

Ayrıca iki denekte de alkol infüzyonu sonucu solunum depresyonu görülmüştür. Kan basınçlarında şok düzeylerine düşmesi sonucu mortalite gözlenmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi alkol infüzyonu öncesi ve sonrası PG'lerin değerlerinde önemli farklılıklar saptanmamıştır. Buna karşılık alkol, infüzyonu sırasındaki değerlerle önceki ve sonraki PG değerlerinin karşılaştırılmasında önemli farklılıklar görülmüştür (tablo 3).

TARTIŞMA-

PGE₁ ve PGE₂'nin meydana getirdiği vazodilatasyonun alkol infüzyonundan sonra dahada güçlendiği dikkati çekmektedir. Bilindiği gibi E serisi PG'ler güçlü hipotensif etkinliğe sahiptirler (3,4,5,6).



Resim 2- Alkol infüzyonu öncesi ve sonrası PG uygulamalarındaki farklılıklar ile intakt ve alkol infozyonu süresindeki solunum grafileri.

Kronik alkolik deneklerin serumlarında da PGE_2 benzeri aktivitenin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (1). Diğer taraftan, kan basıncı çeşitli nedenlerle düşüğünde dengenin organizmanın yararına kurulması amacıyla adrenerjik aralar salıverilir, buda vasküler homeostaziste çeşitli lokal hormonların yanı sıra esas görevi sempatik sinir sisteminin üslendiğini göstermektedir. Ayrıca sempatik innervasyona sahip pek çok dokuda E serisi PG'lerin adrenerjik aracı salıverilmesini inhibe ettiğide gösterilmiştir (2,5,7,8,9). Eksojen PGE_2 de gerek eksojen gerekse sinirsel NA (noradrenalin) salınımını inhibe etmektedir. Tüm bu bulgular adrenerjik aracın salıverilmesinde PGE_2 'nin fizyolojik inhibitör görevi yaptığını (10) düşündürmektedir.

Sempatik uyarıyla hücre içi Ca^{2+} iyonunun arttığı, bunda eksitasyonla salıverilme arasındaki keneti sağlayıp NA salınımını oluşturduğu bilinmektedir. PGE_2 , Ca^{2+} iyonunun hücre içine girişini engellemek suretiyle fizyolojik inhibitör görevi yapmaktadır. Böylece eksojen PGE_1 ve PGE_2 'nin hipotensif etkisi, alkol tarafından dolaşımda eksojen PGE_2 benzeri aktivitenin artması üzerinde birde E serisi PG'lerin adrenerjik aracı salıverilmesini ihhhibe etmesi eklenince kan basıncının intakt uygulamaya göre daha büyük değerlerde düşüş göstermesini açıklamaktadır. Diğer taraftan $PGF_{2\alpha}$ 'nın sistemik kan basıncında bariz etkili olmadığı yada hafif vazokonstriktör etki yaptığı bilinmektedir (11).

İntakt denekte aynı bulguları elde etmemize rağmen 3g/kg'lık alkol infüzyonunu takiben $PGF_{2\alpha}$ uygulanmasının sistemik kan basıncında bariz depresyon yaptığını gözlemledik. $PGF_{2\alpha}$ 'nın etkisinin tersine çevrilmesinin, alkolün santral mekanizmalar üzerindeki inhibitör tesiriyle yada $PGF_{2\alpha}$ 'ya spesefik vazo-

konstriksiyondan sorumlu reseptörler üzerindeki tesiriyle oluştuğunu düşün-
durmaktadır. Bu yaklaşımlardan her hargi birinin daha uygun olduğunu söyleye-
bilmek için hem venöz yataklarda izole olarak hemde santral merkezlerin devre
dışı bırakılmasıyla hazırlanmış, in situ biyolojik ünitelerde çalışıp her üç sonucu
karşılaştırmak gerekmektedir. Ayrıca agonistik ve antagonistik aktivitelerinde
tayini gerekmektedir. Dolayısıyla bu yayında alkol tarafından $PG_{2\alpha}$ 'nın kan ba-
sıncı üzerindeki etkisinin değiştiğini bildirmemize rağmen, mekanizmasının ne
olduğu konusunda bir fikir ileri süremiyeceğiz.

Ancak reseptör düzeyindeki çalışmaların sonuçları konuyu aydınlatabilecektir.
Coleman ve ark. köpek vasküler yataklarında vazodilatör PG'lerin vazodilatas-
yondan sorumlu en az iki PG reseptörü üzerinden etkili olduğunu ileri sürmüşler-
dir (12). Şu halde vazokonstriksiyondan da sorumlu PG reseptör veya reseptörle-
rininde varlığı düşünülebilir. Budurumda alkolün, $PGF_{2\alpha}$ 'nın dolaşımdaki
yataklarda muhtemel olan vazokonstriktör reseptörleri bloke ettiği, dolayısıyla
hem endojen hemde eksojen $PGF_{2\alpha}$ 'nın dolaşımdaki etkinliğinin ortadan kalk-
tığı ve dolaşımın homeostazisinde vazokonstriktör etkinliğin azalmasıyla, ayrıca
alkolün uyardığı PGE_2 benzeri aktivitedeki artma sonucu vazodilatör etkinliğin
hakim olduğu düşünülebilir. Doğal olarak konuyu destekleyecek daha pek çok
araştırmaya ihtiyaç vardır.

Solunum parametrelerinde ise alkolün etkisiyle görülen düşüşler, alkolün
solunum merkezine depressif etkisinin beklenen sonuçlarıdır. Alkol infüzyonun
dan sonra tekrarlanan PG dozlarıyla solunum normale dönüp, kontrol değerlerin-
de üstüne çıkmıştır. Soru;ta alkolün depresyona ettiği solunum parametrelerinin
PG'ler ile düzeltildiği görülmüş fakat alkol infüzyonu öncesi ve sonrası PG
cevaplarının arasındaki farklılıkların önemli olmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, akut alkol toksikasyonuna sekulmuş deneklerde,
E serisi PG'lerin vazodilatör etkinliklerinin çok dha fazla güçlendiğini, hafif va-
okonstriktör aktiviteye sahip olan $PGF_{2\alpha}$ 'nın etkisinin tersine çevrildiğini ve al-
kolün depresyona ettiği solunum parametrelerinin her üç PG türüyle düzeltildiğini
göstermektedir.

SUMMARY-

THE INVESTIGATION OF ALCOHOL-PROSTAGLANDİN İNTERAC- TION İN SITU BIOLOGICAL UNIT

Alcohol and PGs effects on the circulatuvar and respiratuvar system are well
know to day. But, there has been no study was performed about heow the dep-
ressive effect of the alcohol would be affected with the prostaglandins.

İn this study, we investigated the alcohol-prostaglandin interaction in the
arterial blood pressure and the respiration parameters of both sexes of the healthy

cats. The values of PG were appreciated before and after alcohol infusion as mmHg in the blood pressure and as for ml in the respiration parameter (the volume of room air) and the respiration rate per minute. The alcohol (3g/kg) was infused the subjects which were in anesthetized, through vena femoralis in which were in anesthetized, through vena femoralis in the course of 30-45 minutes. The importance of the difference between them was determined by student t tests.

KAYNAKLAR-

- 1- GACAR, N., GACAR. H., KESİM, Y. BANOĞLU, N.: Kronik alkol uygulanan sıçanların beyin, karaciğer, serum prostaglandin E2 (PGE2) benzeri madde düzeyleri., Tıp bülteni, cilt: 12, sayı: 4., 1980.
- 2- GACAR, N., GACAR H., KESİM, Y. BANOĞLU, N. N. Vagusların uyarılmasıyla oluşan kan basıncının düşmesinin, kompensasyonunda adrenerjik aracı saliverilmesinin PGE2 tarafından inhibisyonu., Tıp bülteni, cilt: 13 sayı: 1,2,3,4., 1981
- 3- DİPALMA, R.J.: Prostaglandins., Drills pharmacology in medicine, fourth edition, McGraw-hill book comp. New york, 1971
- 4- EULER, VON. U. S. : Prostaglandins, Clin. pharm. and therp., vol : 9, number: 2 1967
- 5- KADOWITZ, P.J., JOINER P.D., HYMAN, L.A.: Physiological and pharmacological roles of prostaglandine. , Ann. Physiol. , 37: 285-306, 1975
- 6- DCUGLAS, W.W. : Prostaglandins. in: The pharmacological Basis of therapeutics, Goodman, L and Gilman, A., 5th ed. p: 640, Mc millan Publ, New york 1975
- 7- TÜRKER, R.K., ERCAN, Z.S.: Effect of PGE2 on the pressor response to periarterial stimulation and norepinephrine of the isolated perfused rabbit kidney, Prostagland ns, vol: 9, no: 5. pp: 695-701, may, 1975
- 8- HEDOUVİST, P., STJARNE, L and WENNMALM, A. : İnhibition by prostaglandin E2 of sympathetic neurotransmission in rabbit heard, Acta. Physiol. scand., 79: 139-141, 1970.
- 9- HEDQUVİST, P.: Control by prostaglandin E2 on sympathetic neurotransmission in the spleen, Life sciences, vol.: 9, part: 1, pp: 269-278, 1970
- 10- WENNMALM, A.: Prostaglandin-mediated inhibition of noradrenaline release, Acta. Physiol. Scand, 105, 1979

- 11- KAYA ALP, O. : Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 2. baskı, nüve matbaası, ANKARA, 1983, sahife 2328-2351
- 12- COLEMAN, R.A., HUM PHRYEY, P.P.A., KENNEDY, L., LEVY, G.P. LUMLEY, P. : Are there two types of prostaglandin receptor mediating vazodilatation in the dog. Brit. J. Pharmacol, 68 (I): p, 114., 1980