

RATLARDA ADRENERJİK AKTİVİTE ÜZERİNDE PGI₂ VE PGE₂'NİN ETKİLERİ

İlyas Özata*

The effects of PGI₂ and PGE₂ on the adrenergic activity in rats.

Summary: *In this study, the effects of PGE₂ and PGI₂ (prostacyclin) on the adrenergic activity were studied in the isolated rat stomach fundus. In addition to this, the effects of aspirin (Acetylsalicylic acid = ASA) on PGE₂-synthesis were also investigated. "Blood-bathed organ technique" was used in this study. The isotonic contractions were recorded on a smoked drum. Smooth muscles were kept in oxygenated (% CO₂ in O₂) and warmed (37 °C) Krebs-Henseleit solution. During experiments, alfa receptors were blocked with phentolamin which are known as an alfa receptor blockers. The drugs used in these experiments were freshly prepared by dilution from their stock solutions.*

The result of experiments are concluded that:

PGI₂, at the subcontractile concentrations (10 pg/ml) cause a slight inhibition on the relaxing effects of adrenaline at the high concentrations (40-80 ng/ml), but PGI₂ not alter the effects of adrenaline at the low concentrations (10-20 ng/ml).

ASA (µg/ml) cause a slight increase on the effects of adrenaline at the low concentrations (10-20 ng/ml). However ASA cause a significant increase on the effects of adrenaline at the high concentrations (40-80 ng/ml).

The addition of PGI₂ to the medium diminish the increasing effects of ASA on the responses induced by adrenaline.

Özet: *Bu çalışmada, arakidonik asidin başlıca metabolitlerinden olan PGI₂ ile PGE₂'nin ve güçlü bir siklooksijenaz inhibitörü olan aspirin (Asetilsalisilik asit=ASA)'nin adrenerjik aktivite üzerindeki etkileri incelenmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre, izole sıçan mide*

* Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Bilim Dalı, Ankara.

fundusunda adrenalinin oluşturduğu relaksan etkilerin PGI_2 tarafından inhibe olduğu saptanmıştır. Öte yandan ASA'nın, adrenal tarafından oluşturulan cevapları potansiyalize ettiği, buna karşılık ASA tarafından potansiyalize olan adrenal cevaplarının, ortama ilave edilen PGI_2 ile inhibe olduğu saptanmıştır.

Bütün bu bulguların ışığında, PGI_2 'nin adrenerjik etkenlik üzerinde modülatör olarak rol oynayabileceği ve bu yönü itibariyle PGI_2 ile PGE_2 arasında büyük bir benzerlik olduğu saptanmıştır. PGI_2 'nin, presinaptik reseptörlerin yanı sıra postsinaptik reseptörleri de etkileyerek adrenerjik aktivite üzerinde modülatör olarak rol oynayabileceği kanısına varıldı.

Giriş

Arakidonik asitten köken alan ve lokal doku hormonları olarak nitelenen Prostaglandinler (PG) adrenerjik aktivitenin lokal kontrolünde önemli bir yere sahiptirler. Çeşitli dokularda yapılan çalışmalarda, sempatik sinir tenbihi veya ekzojen noradrenalin (NA) uygulanmasına bağlı olarak PG salgılanmasında belirgin bir artış olup, çeşitli tenbihler sonucu salgılanan PG'lerin adrenerjik tonusun modülasyonunda rol oynadığı saptanmıştır (9,12).

Bir çok organ ve dokuda E serisi PG'lerin adrenerjik tenbih sonucu oluşan cevapları inhibe ettiği belirlenmiştir (7,20). Bu konuda yapılan çalışmalar (5,20), gerek adrenerjik sinir tenbihi ve gerekse ekzojen NA uygulaması sonucu oluşan cevaplar ile PGI_2 ve PGE_2 arasında antagonist bir etkileşim olduğunu göstermektedir. PGE_1 ve PGE_2 kalp dahil bir çok organ ve dokuda adrenerjik tenbih sonucu oluşan NA salgılanmasını inhibe edebilmektedir (5,7,20). Yeşitli dokularda in vivo olarak yapılan çalışmalarda, PG sentezinin inhibisyonundan sonra, adrenerjik tenbih sonucu oluşan cevapların potansiyalize olduğu belirlenmiştir (1,16).

E serisi PG'ler ile adrenerjik aktivite arasında antagonist bir etkileşim olmakla beraber, F serisi PG'lerin adrenerjik aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir (4). PGF_1 alfa'nın NA salınımını artırdığı da belirlenmiştir (2,11).

Arakidonik asidin başlıca metabolitlerinden olan ve siklik-endoperosidlerden (PGG_1 , PGH_1), PGI_2 sentetaz enziminin etkisi ile oluşan PGI_2 'nin çok güçlü antiagregatör (13) ve vazoidlatör (3) aktiviteye

sahip olduğu belirlenmiştir. Diğer PG fraksiyonları gibi PGI_2 'de adrenerjik aktivitenin modülasyonunda önemli bir göreve sahiptir. PGI_2 , adrenerjik tenbih sonucu oluşan cevaplar üzerinde herhangi bir etki oluşturmamasına rağmen, ekzojen olarak uygulanan NA'in etkilerini inhibe edebilmektedir (6). Tavşan dalağı kapsülünden izole edilen test organında NA ile oluşturulan kontraksiyonların PGI_2 ile inhibe olduğu saptanmıştır (15).

Arakidonik asidin başlıca metabolitlerinden birisi olan PGI_2 ile PGE_2 'nin ve güçlü bir siklooksijenaz inhibitörü olan ASA adrenerjik aktivite üzerindeki etkilerinin belirlenmesi bu çalışmanın başlıca amacını oluşturmaktadır.

Materyal ve Metot

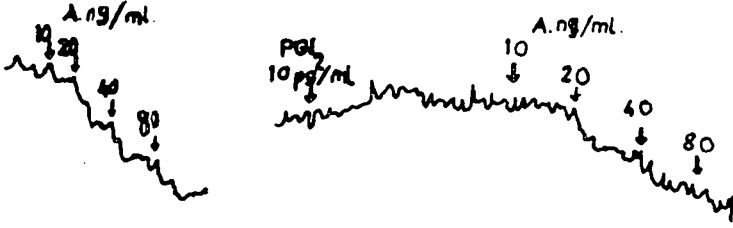
Deneylerde ortalama ağırlıkları 200 g olan sıçanlar kullanıldı. Denemeye alınan sıçanlar Uretan (1.5 g/kg ip) ile anestezi edildi ve karın boşlukları ufak bir insizyonla açılarak mide vücut dışına çıkarıldı. Oksijene (% 95 O_2 , % 5 CO_2) Krebs-Henseleit solüsyonu içine konulan mideden fundus kısmı ayırt edildi. Mide fundusu, oksijene Krebs-Henseleit solüsyonu içinde Vane (17) tekniğine göre hazırlandı. Hazırlanan mide fundus düz kas preparatı, 10 ml oksijene Krebs-Henseleit solüsyonu bulunan banyo içine konuldu. Ortamın ısı 37 °C dereceye ayarlandı ve test dokusunda 3 g lık gerilim tatbik edilerek 2 saatlik ekilibrasyon periyoduna bırakıldı. Test dokusunun cevapları 8 kez büyütülerek, frontal bir levye ile izotonik olarak ıslı bir kağıt üzerine yazdırılması sağlandı. Bu işlemlerden sonra ilaç uygulamalarına geçildi.

Yapılan deneylerin tamamında alfa reseptörler fentolamin ile bloke edildi. Mide fundusu düz kasında beta reseptörlerin adrenalin ile aktivite edilmesi sağlandı ve beta reseptörlerin aktivasyonundan sonra oluşan gevşeme kontrol olarak kabul edildi. Subkontraktıl konsantrasyonlarda PGI_2 ve PG sentezini inhibe edebilecek konsantrasyonlarda ASA test organın bulunduğu ortama ayrı ayrı ilave edilerek 20 dakika beklenildi. PGI_2 ve ASA'in adrenalinin oluşturduğu cevaplar üzerindeki etkileri araştırıldı. Deneyin ileri bir aşaması olarak PGI_2 ve ASA kombinasyonlarının adrenalin cevapları üzerindeki etkileri araştırıldı.

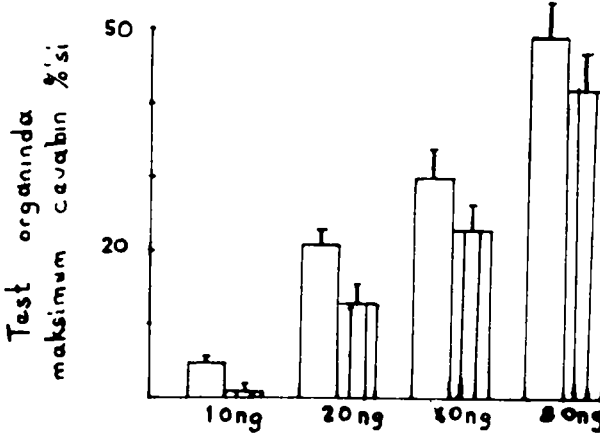
Deneyler sırasında kullanılan ilaçlar Fentolamin (Ciba, İsviçre), Aspirin (Sigma, ABD), PGI_2 (Upjohn, ABD) ve Adrenalin (Merck, Almanya)'dir.


Bulgular

Alfa reseptörler fentolamin ($10 \mu\text{g/ml}$) ile bloke edildikten sonra ortama ilave edilen adrenalinin test organında gevşemeye neden olmaktadır. Adrenalinin belirtilen etkisi, ortama subkontraktıl konsantrasyonlarda PGI_2 (10 pg/ml) ilavesinden sonra inhibisyona uğramaktadır. Şekil 1'de bu seriye ait bir trase örneği görülmektedir.



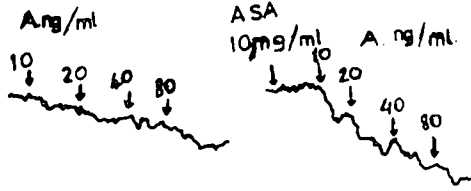
Şekil 1: Sıçan mide fundusu düz kasında adrenalinin oluşturduğu relaksan etki, çok küçük konsantrasyonlardaki PGI_2 ile inhibisyona uğramaktadır. Bu seriye ait 8 deneyin hesaplanmış sonuçları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Adrenalin oluşturduğu etkiler  PGI_2 (10 pg/ml)'li ortamda adrenalinin oluşturduğu etkiler.

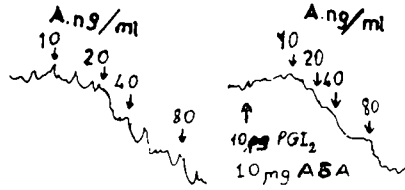
Düşük konsantrasyonlarda adrenalin ($10\text{--}20 \text{ ng/ml}$) tarafından oluşturulan cevaplar PGI_2 ile ılımlı derecelerde ($p < 0.01\text{--}0.05$) inhibe olurken, yüksek konsantrasyonlardaki adrenalinin ($40\text{--}80 \text{ ng/ml}$) oluşturduğu cevaplar üzerinde PGI_2 'nin belirgin bir etkiye sahip olmadığı saptandı.

Çalışmanın bir devamı olarak, ortama PG sentezini inhibe edebilecek konsantrasyonlarda ASA'nın ilâvesi sonucu test organında adrenalinin oluşturduğu cevapların potansiyalize olduğu belirlendi. Şekil 3'de bu seriye ait bir trase örneği görülmektedir.



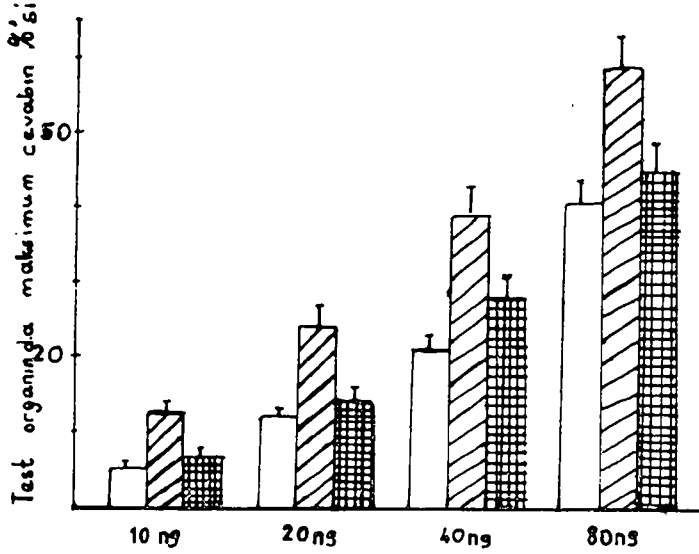
Şekil'de adrenalinin oluşturduğu relaksan etki ortama ASA ilave edildikten sonra potansiyalize olmaktadır. Bu seriye ait 8 deneyin sonuçları Şekil 5'de gösterilmiştir.

Aynı serinin devamı olarak yapılan çalışmalarda adrenalin cevapları üzerinde ASA ve PGI_2 'nin birlikte oluşturdukları etkiler araştırıldı. Şekil 4'de bu seriye ait bir trase örneği görülmektedir.



Şekil'de adrenalin cevapları üzerinde ASA'nın potansiyalize edici etkisi ortama ilave edilen PGI_2 ile inhibisyona uğramaktadır. Bu seriye ait 8 deneyin hesaplanmış sonuçları Şekil 5'de gösterilmiştir.

Şekil 5'de görüldüğü gibi, ortama ASA ilavesinden sonra, adrenalinin oluşturduğu cevapların arttığı belirlendi. ASA, ufak konsantrasyonlarda adrenalin (10-20 ng/ml) cevaplarında ılımlı derecelerde artışa ($p < 0.01$) neden olurken, yüksek konsantrasyonlardaki adrenalin (40-80 ng/ml) cevaplarında belirgin bir artışa neden olmaktadır ($p < 0.001$). Adrenalin cevapları kontrol olarak alındığında, PGI_2 'nin ASA'nın adrenalin cevapları üzerindeki potansiyalize etkisini inhibe ettiği saptanmıştır.



Şekil 5:
 Adrenalinin oluşturduğu etkiler.
 ASA (10 µg/ml)'den sonra adrenalinin oluşturduğu etkiler.
 PGI₂ (10 pg/ml)'in, ASA üzerindeki etkileri.

Tartışma ve Sonuç

Vasküler dokularda arakidonik asidin başlıca metaboliti olan PGI₂, diğer PG fraksiyonları gibi adrenerjik aktivitenin modülasyonunda önemli bir role sahiptir. Çeşitli dokularda yapılan araştırmalarda ekzojen NA uygulaması sonucu oluşan cevapların PGI₂ ile inhibisyona uğradığı belirlenmiştir (6,8). Tavşan pulmoner aretrinde yapılan bir araştırmada adrenerjik tenbih sonucu oluşan NA salgılanmasının PGI₂ ile inhibe edildiği gösterilmiştir. (19). PGI₂'nin belirtilen etkisi presinaptik bir özellik taşıdığı ileri sürülmektedir (10). Ancak, sıçan mide fundusu üzerinde ekzojen adrenalin uygulaması sonucu yapılan deneyler sonunda PGI₂'nin subkontraktıl kontraksiyonlarda dahi adrenalin cevaplarını inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu durum PGI₁'nin NA salgılanmasını inhibe edici etkisine ilaveten postsinaptik reseptörleri de bloke edebileceğini göstermektedir. Sıçan mide fundusu düz kası üzerinde in vitro olarak yapılan bu deneylerde, beta reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak oluşan gevşeme PGI₂ ile inhibe olmaktadır. Adrenerjik cevaplar üzerinde PGI₂'nin modülatör etkisi

büyük bir olasılıkla postsinaptik reseptörlere de bağlıdır. Nitekim sempatik sinirlerin elektriksel uyarısı sonucu oluşan NA salınmasının PGI₂ ile inhibe olmaması PGI₂'in adrenerjik cevaplar üzerindeki inhibitör etkisinin presinaptik etkisine ilaveten postsinaptik özellikler de gösterdiğini kanıtlar niteliktedir.

Araکیدonik asitten köken alan PGI₂, PGE₂ ile farmakolojik açıdan büyük benzerlikler göstermektedir. Çeşitli dokularda yapılan bir çok araştırmada PGE'nin gerek ekzojen NA uygulanması ve gerekse elektriksel tenbih sonucu cevapları inhibe ettiği belirlenmiştir (5,11). Adrenerjik cevaplar üzerinde PGI₂ ile PGE₂ aynı yönde etkinlik göstererek; adrenerjik cevapları inhibe etmektedirler.

Sıçan mide fundusu düz kasının bulunduğu ortama spesifik bir siklooksijenaz inhibitörü olan ASA (18) ilavesinden sonra ekzojen olarak uygulanan adrenalın cevaplarında artış olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 4). Bu durum, adrenalinin PGE₂ salgılanmasına neden olduğunu göstermektedir. Adrenalin direkt etkisini oluştururken öte yandan PGE₂ salgılanmasına da neden olmaktadır. Bunun sonucunda adrenalın kendi etkisini indibe edebilecek modülatörü de açığa çıkarmaktadır. Bu durum farmakolojik açıdan çok önemlidir, çünkü bazı ilaç veya mediatörler çeşitli endojen maddelerin salgılanmasına neden olarak farmakolojik etkilerinin veya istenilmeyen yan etkilerinin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Nitekim bu çalışmada da görüleceği gibi ASA, PGE₂, sentezini inhibe etmek suretiyle adrenalın cevaplarını potansiyalize etmektedir. Vasküler dokuların yanı sıra, diğer düz kaslı yapılarda da adrenerjik cevapların müdolasyonunda PGE₂'nin önemli bir rol oynadığı bu çalışma ile sıçan mide fundusu düz kasında da belirlenmiştir.

ASA'nın adrenalın cevaplarını potansiyalize edici etkisi ortama ilâve edilen PGI₂ ile inhibe olmaktadır. PGI₂'nin belirtilen etkisi, adrenalinin oluşturduğu cevaplar üzerindeki inhibitör etkiden kaynaklanmaktadır. Nitekim daha önceki deneyde de görüleceği gibi PGI₂, adrenalın cevaplarını inhibe edebilmektedir. Diğer farmakolojik benzerliklerine ilâveten PGI₂ ile PGE₂ arasında adrenerjik cevapların modülasyonu yönü ile büyük benzerlikler arz ettiği görülür. Öte yandan PGI₂ düşük konsantrasyonlarda dahi mide fundusu düz kasını kastığı ve bu özelliğinden dolayı belirtilen test organının iyi bir deney dokusu olduğu belirlenmiştir (14). PGI₂'nin adrenalın cevapları üzerindeki inhibitör etkisinin belirtilen test dokusunu kasabilmesinden kaynaklanacağı kanısına varıldı.

Literatür

- 1- **Barto, L.** (1978): *Adrenergic responses of the guinea-pig ileum: Inhibition on by Prostaglandins and potentiation by non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs).* Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 235: 238-247.
- 2- **Brody, M.J. and Kadowitz, P.J.** (1974): *Prostaglandin as modulators of autonomic nervous system.* Fed. Proc., 33: 48-60.
- 3- **Bunting, S., Gryglewski, R., Moncada, S. and Vane, J.R.** (1976): *Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and oeliac arteries and inhibits platelet aggregation.* Prostaglandins., 12: 897-913.
- 4- **Endo, T., Starke, K., Bangerter, A. and Taube, H.D.** (1977): *Presynaptic receptors system on the noradrenergic neurons of the rabbit pulmonary artery.* Naunyn-Schlieb-berg's Arch. Pharmacol., 296: 229-247.
- 5- **Ercan, Z.S.,** (1975): *Changes induced by angiotensin and prostaglandin E₂ on the release of transmitter from isolated perfused rabbit kidney during periarterial stimulation.* Arch. Int. Physiol. Biochim, 83: 799-807.
- 6- **Hedquist, P.L.** (1979): *Actions of prostacyclin (PGI₂) on adrenergic neuroeffector transmission in the rabbit kidney.* Prostaglandins., 17: 249-258.
- 7- **Hedquist, P.L., Stjarne, L. and Wennmalm, A.** (1970): *Inhibition by prostaglandin E₂ of sympathetic neurotransmission in the rabbit heart.* Acta Physiol. Scand., 79: 79: 139-141.
- 8- **Herman, A.G., Verbeuren, T.J., Moncada, S. and Vane, J.R., Vanhoutte, P.M.** (1978): *Effect of prostacyclin in myogenic activity and adrenergic neuroeffector interaction in isolated canine veins.* Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 232: 340-2341.
- 9- **Junstad, M. and Wennmalm, A.** (1973): *On the release of prostaglandin E₁ from rabbit heart following infusion of noradrenaline.* Acta. Physiol. Scand., 87: 573-574.
- 10- **Khan, M.T. and Malik, K.U.** (1982): *Modulation by prostaglandins of the release of (3H) noradrenaline evoked by potassium and nerve stimulation in the rat heart.* Eur. J. Pharmacol., 78: 213-218.
- 11- **Malik, K.U. and Mc Giff, J.C.** (1975): *Modulation by prostaglandins of adrenergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney.* Cir. Res., 36: 599-609.
- 12- **Mc Giff, J.C., Crowshaw, K., Terragno, N.A. Malik, K.U. and Lorigno, A.J.** (1972): *Differential effect of noradrenaline and renal nerve stimulation on vascular resistance in the dog kidney and release of a prostaglandin E-like substance.* Clin. Sci., 42: 223-233.
- 13- **Moncada, S. Gryglewski, R.J., Bunting, S. and Vane, J.R.** (1976): *An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation.* Nature (Lond.), 263: 663-665.
- 14- **Omini, C., Moncada, S. and Vane, J.R.** (1977): *The effects of prostacyclin (PGI₂) on tissues which detect prostaglandins.* Prostaglandins., 14: 625-632.

- 15- Pasker, B.A., Fösterman, U. and Simmet, T. (1980): *Effect of prostaglandins and thromboxane A₁ on the contractility of rabbit splenic capsular smooth muscle.* Artery., 8: 1-6.
- 16- Türker, R.K. and Ercan, Z.S. (1975): *Effect of prostaglandin E₂ on the pressor response to periarterial stimulation and norepinephrine of the isolated perfused rabbit kidney.* Prostaglandin., 9: 695-701.
- 17- Vane, J.R. (1957): *A sensitive method for the assay 5-hydroxytryptamine.* Brit. J. Pharmacol., 12: 344.
- 18- Vane, J.R. (1971): *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-Like drugs.* Nature. New Biol., 231: 232-235.
- 19- Weitzell, R., Steppeler, A. and Starke, K. (1978): *Effects of prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ and 6-keto prostaglandin F₁ alfa on adrenergic neurotransmission in the pulmonary artery of the rabbit.* Eur. J. Pharmacol., 52: 137-141.
- 20- Wannmalm, A. (1971): *Studies on mechanisms controlling the secretion of neurotransmitter in the rabbit heart.* Acta. Physiol. Scand. (Suppl. 365). 82: 1.