

Consequently, the first step in the study of the history of the language is to find out what the language was like at the time when it was first written down.

## **Prostamidil (Alprostadil) Yeganeh Two Metabolites**

**E. ULAKOGLU** graduated from the Faculty of Medicine of Marmara University in 1985. He completed his postgraduate studies in 1990 at the same university. He has been working as a lecturer at the Faculty of Medicine of Marmara University since 1990.

Fig. 1. Effect of  $\text{TiO}_2$  on the initial rate of polymerization of styrene at  $1 \text{ atm}$  and  $50^\circ\text{C}$ . (continued)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı (Araşt. Gör.) EDİRNE

**Prostanoidler endojen maddeler olup, başlıcaları prostaglandinler, tromboksanlar, hidroperoksi ve hidroksi yağ asidleri ile lökotrienlerdir.**

Bu grup maddelerden prostaglandinler, çeşitli kimyasal ve mekanik uyaşanların etkisiyle organizmanın hemen hemen tüm dokularında sentez edilirler. Çok çeşitli ve kuvvetli fizyolojik etkilere sahip olan prostaglandinlerin, bazen aynı türlerinin bile, farklı dokularda farklı, hatta zıt etki gösterebilimeleri, giderek yeni ve benzer türevlerinin bulunması ve bunlardan bazılarının sentez edilebilmeleri, fizyoloji, farmakoloji ve biyokimya alanlarında hala yoğun çalışmaların devam etmesine neden olmaktadır.

**Bu yazıda prostanoidlerin biyokimyası gözden geçirilmiştir.**

## **SUMMARY :**

# THE STRUCTURE AND METABOLISM OF PROSTANOIDS

The prostanooids are the endogenous substances and the important ones are prostaglandins, thromboxanes, hydroperoxy and hydroxy fatty acids, and leucotrienes.

Among these group of substances, prostaglandins are synthesized in response to almost every tissue of organism by chemical and mechanical stimuli. Prostaglandins which have several and strong physiological effects, shows different even opposite effects in different tissues. As new and similar derivatives are being found and some of them being synthesized, gives rise to dense studies being held at physiology, pharmacology and biochemistry departments. In this study the biochemical properties of prostanoids are reviewed.

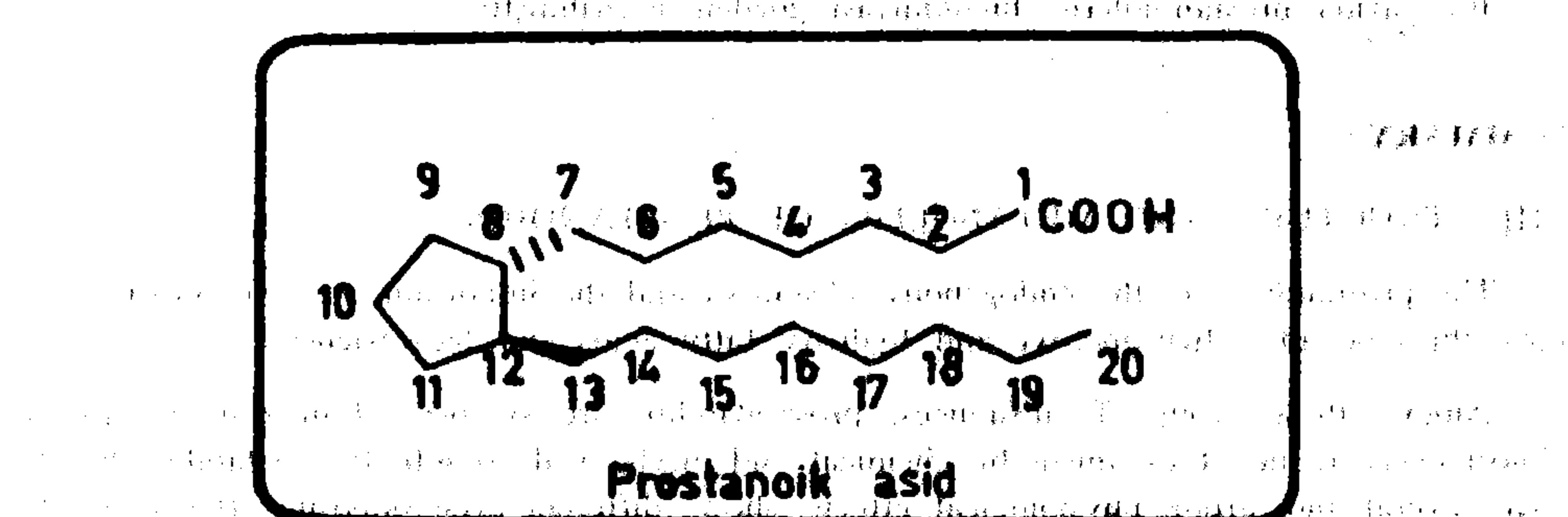
**Prostanoidler** arasında en çok araştırılmış olan prostaglandinler organizmanın hemen her dokusunda, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılacın etkisiyle sentezlenen güçlü biyolojik aktif maddelerdir ( $\mu\text{g/L}$ ).

Prostaglandinlerin varlığı ilk defa 1930 yılında New Yorklu iki jinekolog, Kurzrok ve Lieb tarafından sunulduğundan esnasında fark edildi. Bu araştırmacılar insan sperminde uterus kaslarının kasılmasına neden olan bir maddenin

olduğunu saptadılar. Goldblatt (1933) ve Von Euler (1934) birbirlerinden bağımsız olarak, seminal kesede ve üretim organlarında bulunan bu maddenin, düz kasları kasıcı etkisinden başka varlığının olmadığından emilmedi. Euler bu aktif maddeyi "lipid soluble acid=yağda çözünen asid" olarak tarif edip, prostat bezinden salgılanığını düşünerek "prostaglandin" ismini verdi. Aynı araştırmacı daha sonraları bu maddenin seminal keselerde de yapıldığını göstermiş, işe de prostaglandin ismi böylece yerleşmiş oldu<sup>4, 8, 10, 15, 17</sup>.

Bu konudaki araştırmalar 1960 yılından itibaren Bergström'ün çalışmaları ile yoğunluk kazandı. Böylelikle, o güne kadar tek bir yapıya sahip olduğu düşünülen bu maddenin birçok türleri keşfedildi. İlk olarak iki prostaglandin türü, PGE<sub>1</sub> ve PGF<sub>1</sub>, kristalize olarak elde edildi. 1964 yılında Bergström ve Van Dorp birbirlerinden bağımsız olarak, kuzu seminal kesesi homojenatını kullanarak PGE<sub>2</sub>'yi sentez ettiler. 1973'den itibaren ise diğer prostaglandin ve türevleri bulundu: PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> (sıklık endoperoksidler), tromboksan A<sub>2</sub> ve B<sub>2</sub> (1975 Hamberg ve ark.) ve lökotrienler (1979) Borgeat ve Samuelsson<sup>4, 11, 17, 20</sup>.

**Prostaglandinlerin temel yapısını 20 karbon atomlu prostanoik asid, teskil eder. (Şekil: 1).**



**Şekil. 1 Prostanoid**

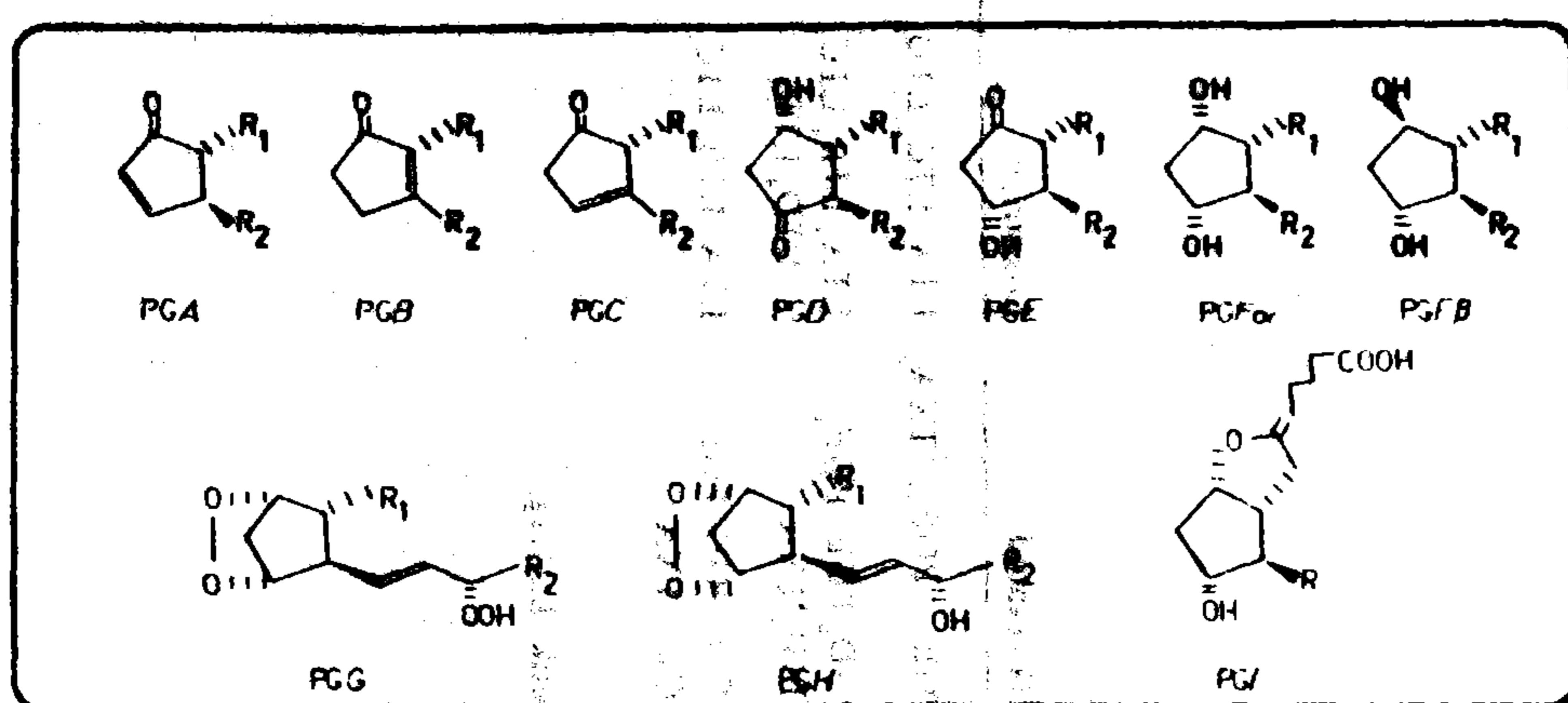
Karbon atomları (C), karboksil grubunun C atomundan başlayarak numaralandırılırlar. Zincirin C-8 ve C-12 atomlarının birleşmesiyle **değil** bir halka oluşmuştur (siklopantan halkası). Siklopantan C-8 atomuna bağlı yan zincir ( $\alpha$  zincir) kesik çizgi ile gösterildiği gibi halka düzleminin altında, C-12 atomuna bağlı diğer yan zincir ise ( $\beta$  zincir) halka düzleminin üzerinde yer alır. Doğada bu asidin türevi olan yağ asidleri bulunur, kendisi bulunmaz<sup>2, 8, 15, 17</sup>.

**PG Prostanlandi**

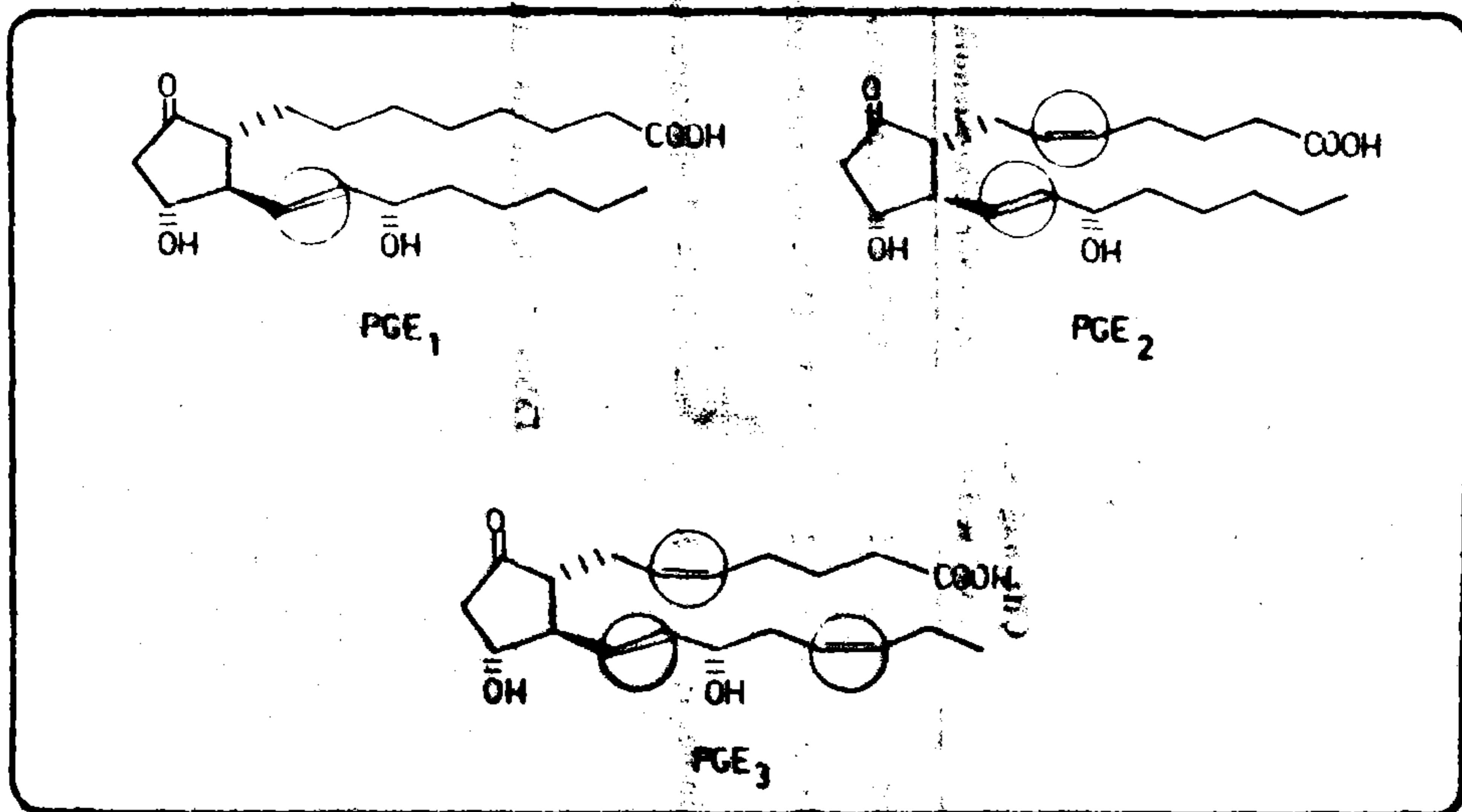
## PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI

### PROSTAGLANDİNLER

Günümüzde 9 prostaglandin grubu bilinmektedir. Bu gruplar biribirlerinden, sıklıkla halkanın C<sub>5</sub>R<sub>1</sub> ve C<sub>6</sub>R<sub>2</sub> pozisyonlarında bulundukları substitüsyonlarla, dengesiz, göre (hidroksil ve keto grupları) ve, veya çift, bağı yerine göre ayrırlar. Prostaglandin grupları A'dan I'ya kadar alfabenin majuskül harfleriyle isimlendirilirler. Majuskül harflerinin altındaki sayı ise serilerini ifade eder. (Şekil: 2, 3).



**Şekil. 2 Prostaglandin grupları**



**Şekil. 3 Prostaglandin serileri**

**E. ULAKOGLU**

İçeriklerin sayısının ve etkileşiminin üç farklı seviyelerde olabileceğini  
ayrıca prostaglandinlerin seri sayısını, içerdikleri çift bağ sayısını belirttiğinde gibi,  
aynı zamanda 3 farklı eikozapenoik asitin tane sayısını da gösterir.  
(Tablo 1). Bu tabloda, çift bağ sayıları eikozapenoik asitlerin ve eikozapenoik asitlerin  
birleşimlerini göstermektedir. Aşağıda verilen tablo, eikozapenoik asitlerin olgularını  
(E. E. Ulakoglu, 1982) göstermektedir.

| Bitki<br>veya<br>serisi | Cift<br>bağ<br>sayı<br>ve<br>serisi | Praktör eikozapenoik asit       | Eikozapenoik asit   |  | Lökotrien   |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---|--|---|
|                         |                                     |                                 | Linoleat  | Araçtonat<br>α-Linolenat                               |   |
|                         | 1                                   | 8,11,14 eiko:atrienoik asid     | PGE <sub>1</sub> , PGF <sub>1</sub> , TXA <sub>1</sub>  | LTA <sub>2</sub> , LTC <sub>2</sub> , LTD <sub>2</sub> | LTA <sub>4</sub> , LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> ,<br>LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> |
|                         | 2                                   | 5,8,11,14 eikozatetraenoik asid | PGD <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub><br>PGI <sub>2</sub> , TXA <sub>2</sub> |  | LTA <sub>5</sub> , LTC <sub>5</sub> , LTD <sub>5</sub>  |
|                         | 3                                   | 5,8,11,14,17 eikozapentenoik a. | PGD <sub>3</sub> , PGE <sub>3</sub> , PGF <sub>3</sub><br>PGI <sub>3</sub> , TXA <sub>3</sub> |  |   |

Tablo 1 Üç seri eikozapenoik bitkisel kaynakları

## **PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI**

Eikozanotik asidlerdeki ikiger çift bağ siklopetan halka olusurken doymuş hale geçer. İnsan'da en çok 2. teri prostaglandinler bulunur. Prostaglandin'in en sadece 2. ve 3. varilleri vardır. Seriyi ifade eden sayının yanında bazen bir Grek harfi de ( $\alpha$  veya  $\beta$ ) bulunmaktadır. PGF'lerde siklopetan halkada iki hidroksil grubu bulunur. Bu grupların halka düzleminin aynı veya ayrı tarafında bulunmalarına  $\alpha$  ve  $\beta$  stereoizomerleri oluşur. C-9 atomuna bağlı hidroksil grubu halka düzleminin altında ise  $\alpha$ , üstünde ise  $\beta$  stereoizomer oluşur. Biyolojik olarak  $\alpha$  izomerler aktif olduğundan organizmada sadece bu stereoizomer şekli mevcuttur<sup>8, 10, 14, 15</sup>.

PGE' ve PGF'ler organizmada en fazla bulunan prostaglandinlerdir. 17 doğal prostaglandin tarif edilmiş olmasına rağmen, organizmada 5 tanesi yaygın olarak bulunmuştur. Bunlara "primer prostaglandinler" denmektedir<sup>7, 14, 17</sup>.

| <b>Primer PG</b>          | <b>Diger PG</b>   |
|---------------------------|---|
| PGE <sub>1</sub>          | PGA <sub>1</sub>  |
| PGF <sub>1</sub> $\alpha$ | PGA <sub>2</sub>  |
| PGE <sub>2</sub>          | 19 $\alpha$ - OH - PGA <sub>1</sub>                     |
| PGF <sub>2</sub> $\alpha$ | 19 $\alpha$ - OH - PGA <sub>2</sub>                     |
| PGL <sub>2</sub>          | PGB <sub>1</sub>  |
| PGD <sub>2</sub>          | PGB <sub>2</sub><br>19 $\alpha$ - OH - PGB <sub>2</sub> |
|                           | PGE <sub>2</sub>  |
|                           | PGF <sub>2</sub> $\alpha$                               |
|                           | PGD <sub>2</sub>  |

Prostaglandinler aynı enzimatik yollarla, aynı prekürsörlerden oluşan, benzer kimyasal yapıda (lipid) fakat prostaglandin olmayan diğer prostanoidler (eikozanoidler), tromboksanlar (T), hidroksi eikozatetraenoik asid (HETE), hidroperoksi eikozatetraenoik asid (HPETE) ve lökotrienlerdir (LT).

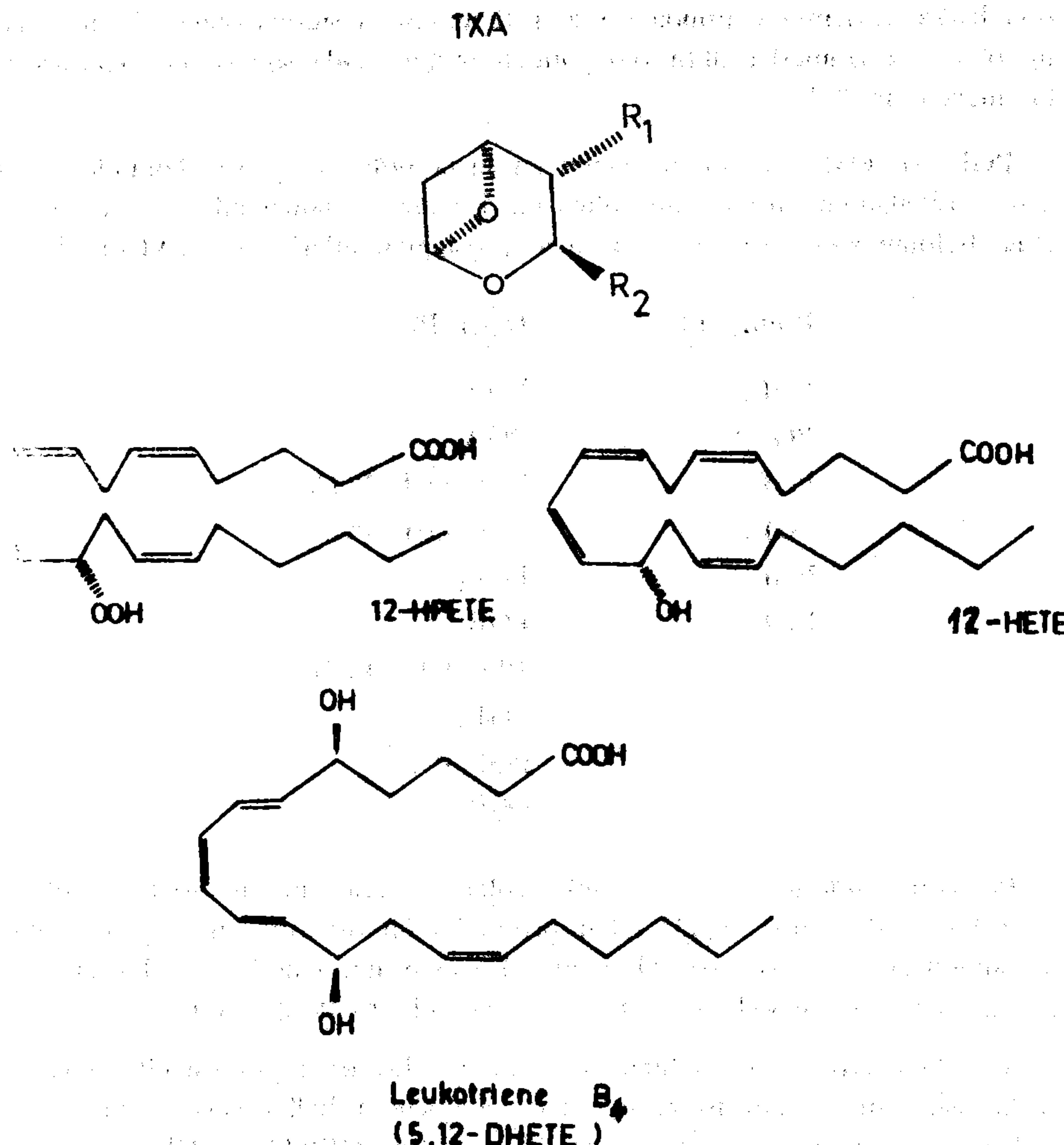
Trombositlerde sentez edilen ve trombus oluşturma potansiyellerinden dolayı bu ismi almış olan tromboksanlar, siklopetan halka yerine, biri oksijen olmak üzere 6 üyeli oksan halka sistemini içerirler. HPETE ve HETE ise siklik bileşikler olmayıp, oksijenlenmiş ürünlərdir. Lökositlerde HPETE'den meydana

\* Eikoza == Grekçe 20 anlamına gelir

\* Enoik asid == Doymamış yağ asidi

\* Eikozaenotik == 20 C atomlu doymamış yağ asidi

gelen lökotrienler\*\* halka içermeyen ve konjuge çift bağı sahiptirler. Lökotrien A'dan B'ye kadar olmak üzere 5 grup lökotrien bulunmaktadır. Bütün lökotrienerin kısaltılmış singelerinin yanında çift bağ sayısını gösteren 4 tane numaralı bulunmaktadır. Bu çift bağlardan üçü yan zincirlerde bulunan konjuge çift bağlardır<sup>3, 9, 20</sup>.



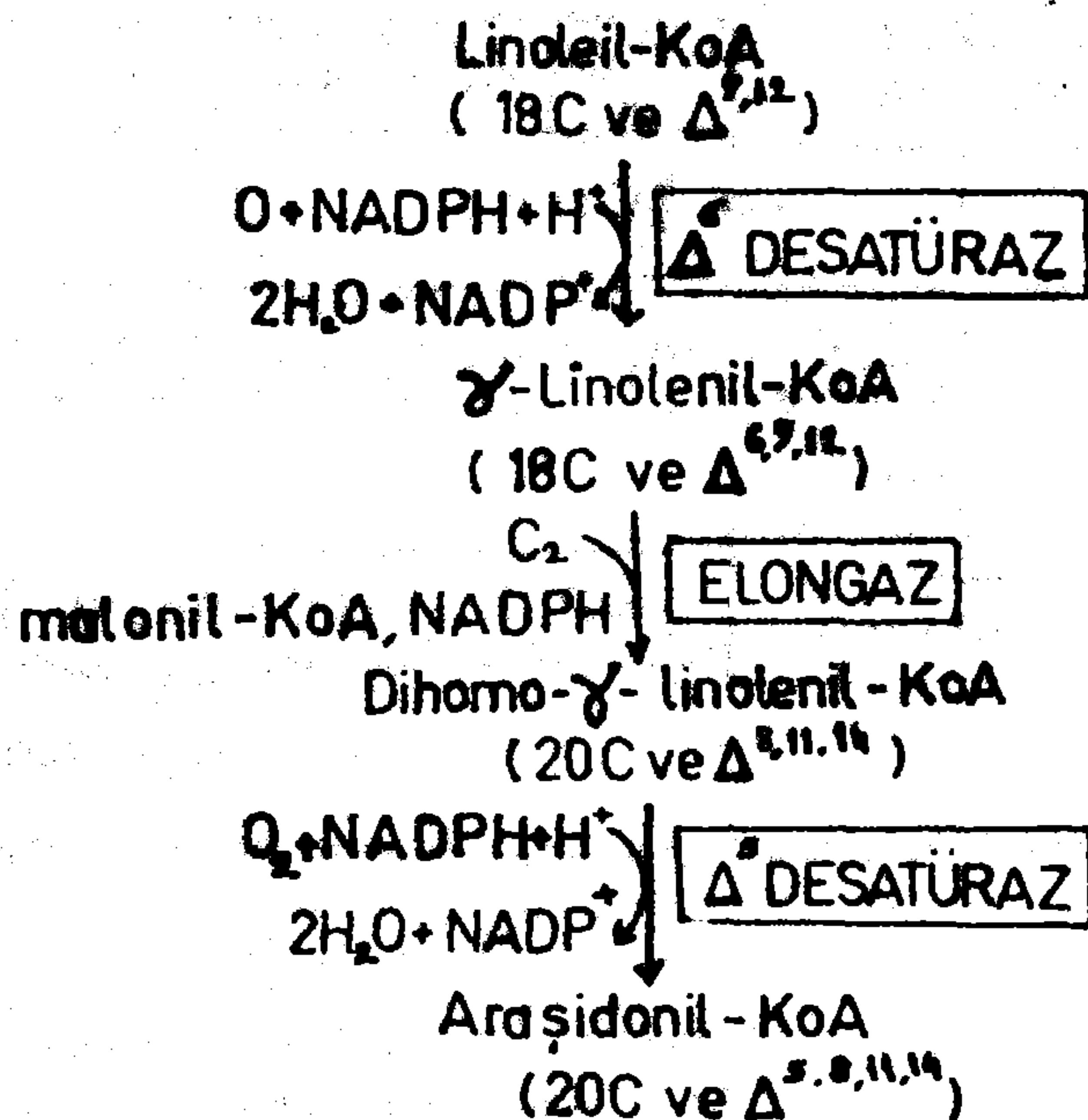
**Şekil. 4** Tromboksan, 12-HPETE, 12-HETE ve Lökotrien B<sub>4</sub>

- \* PGE : Eterde erir
- \* PGF : Fosfat tampon çözeltisinde erir
- \* Lökotrien : Lökosit ve trien (konjuge 3 çift bağı) ketimelerinden türemistir.

## PROSTANOIDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI

Organizmada bulunan bütün prostanoidler, ya araşidonik asidden (20 C atomlu essansiyel yağ asidi) ya da diyet yoluyla alınan linoleik asidin (18 C atomlu essansiyel yağ asidi) desattürasyonuyla elde edilirler. (Tablo: 1).

Yüksek oranda bitkisel yağlarda bulunan linoleik asid, birde fazla çift bağ içerdiginden organizmada sentezlenemez. Linoleik asidden yetersiz diyet prostanoid sentezinin azalmasına neden olur. (Şekil: 5).

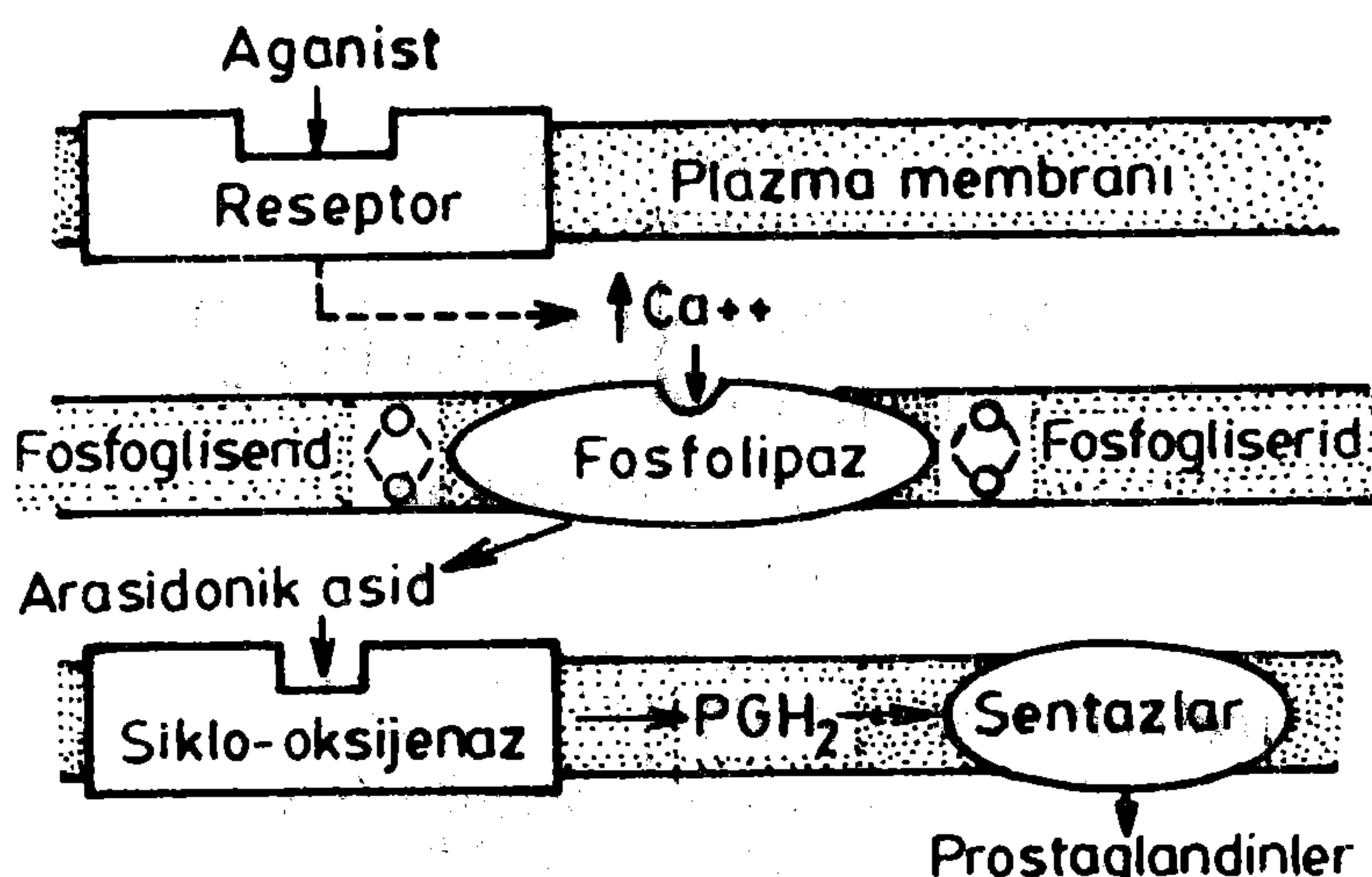


**Şekil 5** Linoleatin araşidonata çevrilmesi (Litt. 14)

Organizmada en bol bulunan prekürsör ise araşidonik asiddir. Araşidonik asid ya dışarıdan diyetle alır veya organizmada linoleik asidden sentez edilir.

Araşidonik asid hücre membranında bulunan fosfogliseridlerin ve kolesterol esterlerinin yapısında bulunur. Fosfolipidlerin C-2 atomuna ester şeklinde bağlı bulunmaktadır. Hücre herhangi bir stimulus ile uyarıldığında, araşidonik asid hidroliz reaksiyonuyla ester halden serbest hale geçer. Hidroliz reaksiyonunda görev yapan fosfolipaz ve kolesterol esteraz enzimlerinin aktivasyonuna neden olan etkenler fiziksel, kimyasal, hormonal ve nörohormonal kaynaklı olabilir.<sup>4, 7, 11, 14</sup>

Cesitli hücreler için uyarilar farklıdır; örneğin trombositlerde ve endotel hücrelerde trombin, böbrek tübüler hücrelerinde ise bradikinin etkin olmaktadır. Hücrede, kalsiyum mobilizasyonun da araşidonik asit serbestleşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir, çünkü  $\text{Ca}^{++}$  fosfolipazlerin hidrolizini katalizleyen fosfolipaz enziminin kofaktörüdür. (Şekil: 6).



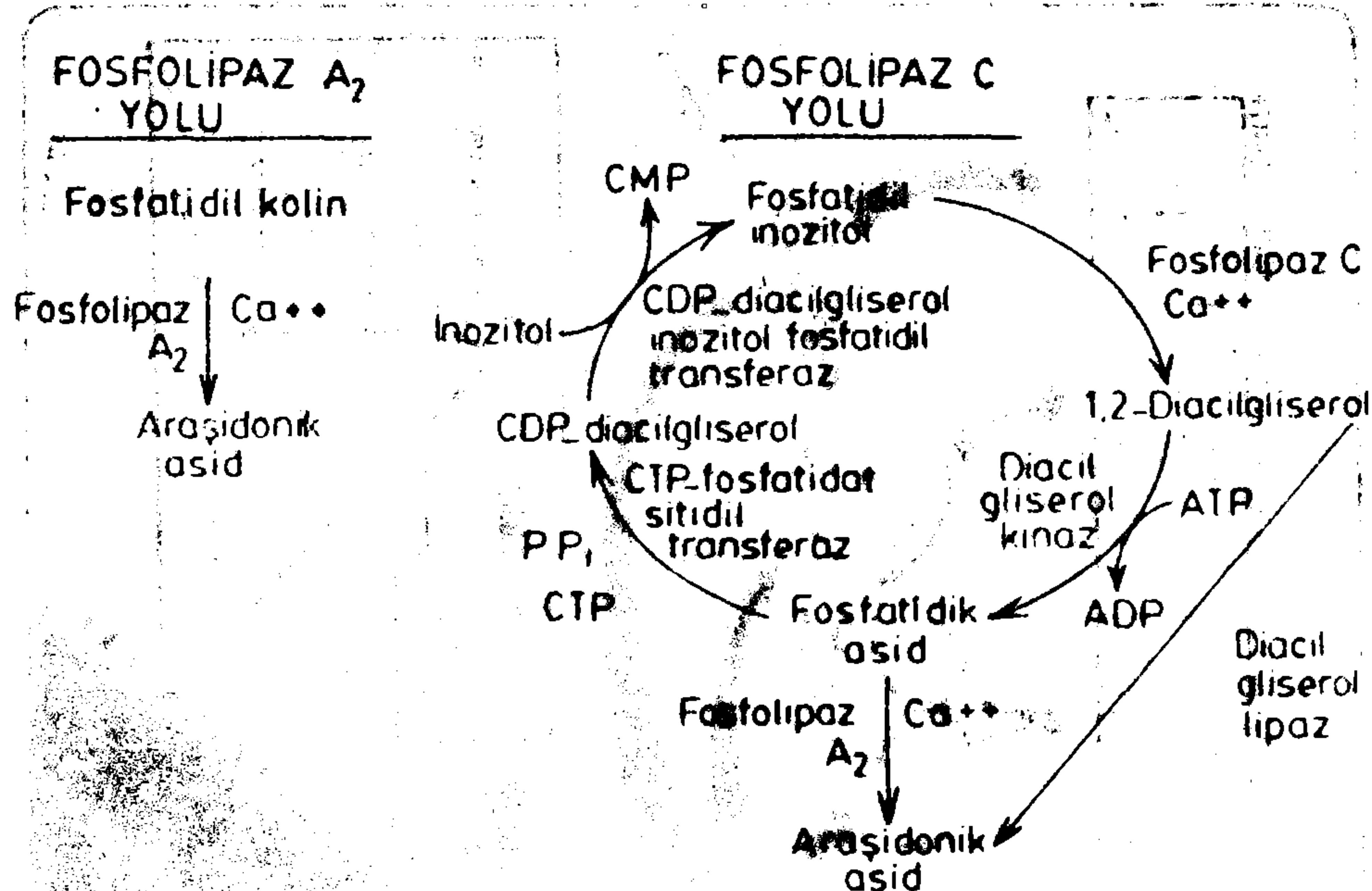
Şekil. 6 Hücre dışı uyarana cevap olarak prostaglandin sentezi (litt. 17)

Agonist hücre yüzeyinde bulunan özel bir reseptöre bağlanır. Agonist - reseptör bağlanması hücre içinde  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonunda artmaya sebep olur. Bu konsantrasyon artışının nedeni de iki mekanizmayla sağlanabilmektedir: Ya ekstrasellüler ortamdan hücre içine  $\text{Ca}^{++}$  geçişinde veya  $\text{Ca}^{++}$  un hücre içi depolardan salgılanmasında artma olmaktadır. Fosfolipaz enzimi de  $\text{Ca}^{++}$  artışıyla aktive olmaktadır.

Araşidonik asidin, hangi tür fosfolipid ve fosfolipaz etkisi ile meydana geldiği kesin olarak bilinmemesine rağmen, adrenal korteksteコレsterol esterlerinden, trombosit ve böbrek tübülü hücrelerinde fosfatidil etanolamin'den sağlanığı gösterilmiştir. Aşağıdaki şekilde iki farklı fosfolipaz yolunu gösterilmektedir. (Şekil: 7).

Fosfolipaz A<sub>2</sub> yolunda, araşidonik asid fosfatidil kolinin C-2 pozisyonundan serbestleşir. Bazı hücrelerde fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivasyonu için  $\text{Ca}^{++}$  yanında kalmodulin de gereklidir. Glukostroidler fosfolipaz A<sub>2</sub> yolunu inhibe ederler.

## PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI



**Şekil. 7 Fosfolipaz yolları (Litt. 17)**

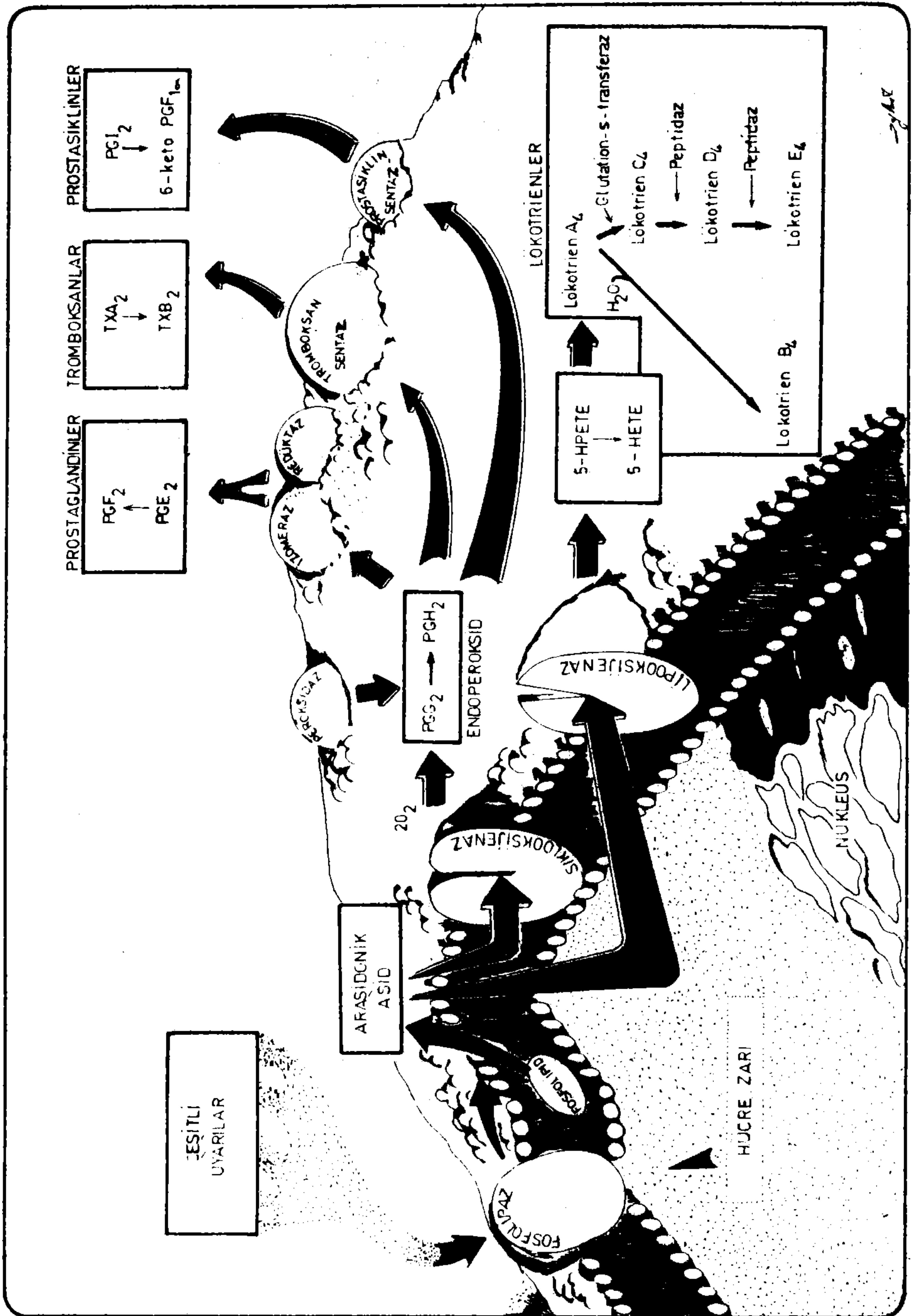
Fosfolipaz C yolunu fosfatidil inozitole özgüdür. Araşidonik asid ya 1,2-diacilgliserolün C-2 pozisyonundan ya da fosfatidik asid ara ürününe dönüşüp, daha sonra bu sonuncu ~~sonuncu~~ fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin etki etmesi ile veya her iki yol kullanılarak meydana gelmektedir<sup>17</sup>.

Araşidonik asid serbest hale geçtikten sonra, iki ayrı enzimatik mekanizma ile hızla oksijenlenmiş ürünlerine çevrilir (Şekil: 8).

**Birinci yol:** Prekürsör yağ asidi hücre zarında bulunan (plazma zarı, mikrozom zarı) "siklooksijenaz: prostanoïd sentaz" etkisi ile siklizasyon ve oksijenasyona uğrayarak dayanıklı "siklik endoperoksid" ara ürünlerine (PGH<sub>2</sub> ve PGG<sub>2</sub>) dönüşür. Bu maddelerin biyolojik yarı ömürleri 37°C da ve pH 7.5 ta beş dakikadır<sup>11, 14, 17, 20, 21</sup>.

PGG<sub>2</sub>'nin meydana gelmesi için, siklooksijenaza kofaktör olarak "hem" grubunun bağlanması gerekmektedir. PGG<sub>2</sub>'nin PGH<sub>2</sub>'ye çevrilebilmesi için ise yine aynı enzime bağlı "tryptofan"'a ihtiyaç vardır<sup>15, 19</sup>.

Siklooksijenaz ~~sentaz~~ en fazla seminal kesede, akciğerlerde ve böbrek medullasında gerçekleşir<sup>20</sup>.



Sekil. 8 Prostaglandin ve prostanoidlerin sentezi (Litt. 9 modifiye)

## PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI

PGA, PGE'den asid (A), PGB ise alkali (B) uygulanmasıyla elde edilmektedir. PGA, dehidratasyon ve izomerizasyona uğrayarak PGB ve PGC'ye çevrilir. Bu bileşiklerin biyolojik olarak ortaya çıkıp çıkmadıklarılarındaki düşünceler ise çelişkilidir<sup>2, 9, 12, 15</sup>.

PGH<sub>2</sub>, iki dayanıksız ve güçlü biyolojik aktiviteye sahip olan bileşige metabolize olur. Bunlardan ilki, tromboksan sentataz etkisiyle oluşan tromboksan A<sub>2</sub> ( $T \times A_2$ )'dır. İlk defa at trombositlerinden elde edilmiştir.  $T \times A_2$ 'nin 37°C ve pH 7.5'te yarı ömrü 30 saniyedir. Enzime gerek göstermeden hızla inaktif şekli olan  $T \times B_2$ 'ye dönüşür. PGH<sub>2</sub>, başka bir metabolik yol ile, prostasiklin sentataz enzimi etkisiyle prostasiklin'e (PGI<sub>2</sub>) çevrilir. PGI<sub>2</sub> damar endoteli tarafından sentez edilen tek prostaglandindir. Bu ürünün biyolojik yarılanma ömrü ise 37°C da ve pH 7.5 te 3 dakikadır<sup>19, 21</sup>.

Trombositlerde meydana gelen  $T \times A_2$  ile damar cidarında oluşan PGI<sub>2</sub> arasında dinamik bir denge mevcuttur. Bu dengenin değişmesinin, trombositlerin damar duvarlarına adhezyonlarının önlenmesi veya artmasında, önemli olduğu kabul edilmektedir<sup>14</sup>.

Dokular, her ne kadar serbest araşidonik asidden prostaglandin endoperoksidlerini sentez edebilirlerse de, bu endoperoksidlerin akibi, her dokuda halen tam olarak belirlenmemiş birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında en önemlisi, her dokunun farklı sentataz ve izomeraz türlerini içermesidir. Akciğerler ve dalak birçok prostoglandin türünü sentez edebilirken, trombositler sadece  $T \times A_2$ , epidermal hücreler PGD, PGE, PGF grub prostaglandinleri ve 12-HETE'yi, damar dokusu ise PGI'yi sentez eder. Bazı hücrelerde, özellikle trombositlerde, PGH<sub>2</sub>'nin az bir kısmı 17°C atomlu bir yıkım ürününe dönüşür: hidroksiheptadekatrienoik asid (HHT). PGH<sub>2</sub>'den artık olarak kalan 3 C atomu ise malondialdehid'i meydana getirir. Bu ürünlerin fonksiyonları henüz bilinmemektedir<sup>14, 17</sup>.

*II. yol:* Araşidonik asidin lipoksjenaz enzimi etkisiyle oksijenlenmiş yağ asidi ürünlerine çevrilmesi ikinci önemli metabolik yolu teşkil eder. Siklooksjenaz enzimi birçok dokuda mevcut iken, lipoksjenaz enzimi sadece akciğerler, trombositler ve lökositlerde bulunmuştur. Ayrıca hücredeki lokalizasyonu hakkında çelişkili fikirler verilmektedir (hücre zarı, sitozol)<sup>15, 17</sup>.

5-Lipoksjenaz enzimi etkisiyle meydana gelen bileşikler, 5-hidroperoksi araşidonik asid (5-HEETE), yıkım ürünü 5-hidroksi araşidonik asid (5-HETE) ile dehidratasyon ürünü lökotrienlerdir. 5-HPETE dehidratasyon sonucunda lökotrien A<sub>4</sub>'e (LTA<sub>4</sub>) çevrilir. Dayanıksız bir ürün olan LTA<sub>4</sub> hidroliz ile lökotrien B<sub>4</sub>'e (LTB<sub>4</sub>) veya bir molekül glutatyon (glutamat, glisin, sistein)

ilavesiyle tiyoeter bağı teşkil ederek lökotrien C<sub>4</sub>'e (LTC<sub>4</sub>) metabolize olur. LTC<sub>4</sub> ten glutamat ve glisinin ardarda çıkışıyla sırasıyla lökotrien D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) ve E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) meydana gelir. Lökositlerde 5-lipoksijenaz ve 15-lipoksijenaz enzimleri, trombositlerde ise 12-lipoksijenaz酶 bulunmuştur<sup>13, 17, 19, 20, 21, 22</sup>.

Yakın tarihlerde yapılan çalışmalarla, LTE<sub>4</sub>'e glutatyon varlığında γ-glutamil transpeptidaz酶 etki ettirildiğinde γ-glutamil sistein artığı içeren yeni bir lökotrienin ortaya çıktığı görülmüştür. Biyolojik aktivitesi üzerinde pek az bilgiye sahip olunan bu maddenin, *in vitro* yapılan deneylerle, bronş konstriksiyonuna neden olduğu bildirilmektedir<sup>8</sup>.

Yine son senelerde anaflaksinin yavaş reaksiyon veren maddesinin (slow-reacting substance of anaphylaxis=SRS-A) lipoksijenaz enzimatik yolunun bir ürünü olduğu bildirilmiştir. Bu maddenin LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub>'ün karışımı olduğu belirtilmiştir<sup>1, 13, 14, 15, 21</sup>.

Kobayda anaflaktik şok esnasında prostaglandin açığa çıkarıcı bir faktör olarak bilinen "RSC-RF rabbit aorta contracting substance releasing factor'in SRS-A'den farklı bir madde olup endoperoksid ve tromboksan A<sub>2</sub> olabileceği düşünülmüştür<sup>1, 41</sup>.

Prostaglandinlerin katabolizması ise sitoplazmik bir proces olup birbirini izleyen çeşitli enzimatik reaksiyonlara dayanır. Broadly'a göre yıkım reaksiyonları iki aşamada gelişmektedir. Birinci aşamada prostaglandinler bazı enzimlerle katalizlenerek biyolojik aktivitelerinin büyük bir kısmını kaybederler. Daha yavaş seyreden ikinci aşamada ise birinci aşamada meydana gelen ürünler, yağ asidlerinin β ve ω oksidasyonunda görev yapan enzimlerinin etkisiyle oksitlenirler. Metabolitler idrarla atılırlar<sup>15</sup>.

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda bulunan enzimler tarafından veya dolaşımda bulunan kanın, akciğerlerden, karaciğerden veya böbrek korteksinden geçişi esnasında, bu organlarda bulunan enzimler tarafından hızla inaktiv edilirler. İnaktivasyonda en önemli rolü oynayan organ akciğerlerdir. PGE<sub>2</sub>'nin % 95'inin pülmoner dolaşım esnasında inaktiv edildiği gösterilmiştir. İntravenöz tatbik edilen PGE<sub>2</sub>'nin ise 90 saniye sonra sadece % 3'ünün plazmada kaldığı gözlenmiştir<sup>3, 11, 15, 21</sup>.

PGA'lar özellikle akciğerdekiler, inaktivasyon yapan enzimlere karşı nispeten dayanıklıdır. Bundan dolayı sadece oluşturukları yerde değil, dokudan venöz kana da gecebildiklerinden hormonlar gibi sistemik etki gösterebilirler<sup>12</sup>.

## **PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI**

15-hidroksi-PG dehidrogenaz enzimi (15-PGDH) en çok akciğerlerde olmak üzere, dalak ve böbreklerde de bulunur. Bu enzimin etkisiyle özellikle PGE'lerin, C-15'te bulunan hidroksil grupları dehidrogenasyona uğrayarak 15-keto türevlerine dönüşür<sup>3, 11</sup>.

$\Delta^{13}$ -Prostaglandin redüktaz, akciğer karaciğer, dalak, incebağırsaklar, böbrek üstü bezi ve pankreasta yaygındır. Keto türevinin C-13 atomundaki çift bağı redükler. Bu da 15-keto-prostaglandin redüktaz enzimi yardımıyla biyolojik olarak inaktif 13,14-dihidro-15-keto prostaglandin türevine dönüşür<sup>3, 11, 21</sup>.

Tromboksan B<sub>2</sub> metabolizmasının en büyük üriner metaboliti sadece  $\beta$  oksidasyon sonucunda meydana gelen dinor T  $\times$  B<sub>2</sub> bileşigidir<sup>15</sup>.

Böbrek, karaciğer ve diğer dokularda bulunan 9-hidroksi prostaglandin dehidrogenaz, PGI<sub>2</sub>'yi hızla kararlı olan metaboliti 6-ketoprostaglandin F<sub>1</sub> $\alpha$  ya dönüştürür. Prostasiklin tayini sıkılıkla bu metabolit ölçülerek yapılmaktadır<sup>3, 11, 17</sup>.

Prostaglandinlerin  $\beta$  ve  $\omega$  oksidasyonunu sağlayan enzimler ise karaciğer, akciğer, böbrek ve bağırsaklarda bulunmaktadır. Karaciğerin, yan zincirlerin oksidasyonunda en önemli yeri tuttuğu da gösterilmiştir<sup>15</sup>.

Prostaglandinlerle ilgili çalışmalar sürerken, bu maddelerin metabolizması ve fizyolojik rolleri hakkındaki eksik bilgiler tamamlandıça, gizli kalmış prostanoid metabolizması bozuklukları bulunacak, böylece klinik uygulamada birçok prostaglandin ve türevleri, analogları ve agonistlerinin kullanımı artacaktır.

### **KAYNAKLAR :**

1. Adkinson, F. N and al.: Anaphylactic release of prostaglandins from human lung in vitro. Am. Rev. Resp. Dis. 121 : 911, 1980
2. Bagli, J.: Prostaglandins and related compounds. Development of Anti - asthma Drugs. (Ed. Derek, R. B., Harry, S.) Butterwaths, 1984 s. 225 — 260
3. Backhle, M. A.: Synthesis and catbolism of cyclo - oxygenase products. Prostacyclin, Tromboxane and Leucotrienes. (Ed. Moncada, S.) Brit. Med. Bull. 39 (3) : 214, 1983
4. Crawford, A. M.: Background to essantial fatty acids and their prostanoid derivatives. Prostacyclin, Tromboxane and Leucotrienes. (Ed. Moncada, S.) Brit. Med. Bull. 30 (3) : 210, 1983
5. Duru, S., Şahin, G.: İnsan plazmasından prostaglandin E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>1</sub> $\alpha$ , F<sub>2</sub> $\alpha$  ve D<sub>2</sub>nin ekstraksiyon, ayırım ve saptanması. Hac. Ün. Ecz. Fak. Derg. 1 (1) : 18, 1981

6. Ellis, F., Mills, S. L. and North, C. P.: A total synthesis of leucotriene  $P_4$ . Tetrahedron Letters. 23 (36): 3735 — 3736, 1982
7. Evan A. S., : Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Textbook of Clinical Chemistry. (Ed. Tietz, N. w) Saunders Company. Philadelphia. 1986 s. 829 — 895
8. Gail, L. J.: The use of prostaglandins in human reproductions. Populations reports. 8: 77, 1980
9. Goldyne, M. E.: Prostaglandins and other eicosanoids. Basic and Clinical Pharmacology. (Ed. Katzung, B. G.) Los Altos, California, 1982 s. 196
10. Hyman, L. A., Spannhake, W.E and Kadowitz, J. P.: Prostaglandins and the lung. Amer. Rev. Resp. Dis. 117: 111, 1978
11. Hyman, L. A., Mathe, A. A., Lippt, H. L., Kadowitz, J. P.: Prostaglandins and the lung. Med. Clin. N. Amer. 65 (4) : 789, 1981
12. Kayaalp, S. O.: Prostaglandinler ve diğer prostanoidler. Rasyonel Tedavi Yönden Tibbi Farmakoloji. Cilt 3. Ulucan Matbaası, Ankara 1986 s. 2586 — 2613
13. Lewis, A. R.: A presumptive role for leucotrienes in obstructive airways diseases. Chest. 88 (2): 98 — 102, 1985
14. Mayes, P. A.: Metabolism of lipids : I. Fatty acids. Harper's Review of Biochemistry. (Eds. Martins, D. W., Mayes, P. A., Rodwell, V. W. and Granner, D. K.) Los Altos, California. 1985 s 208 — 231
15. Moncada, S., Flower, R. J., Vane, J. R.: Prostaglandins, Prostacyclin and thromboxane  $A_2$ . The Pharmacological Basis of Therapeutics. U. S. A. 1980, s. 668
16. Moncada, S., Vane, J. R.: Prostacyclin, thromboxane and leucotrienes. Brith. Med. Bull. 39 (3) : 209, 1983
17. Montgomery, R., Dryer, R., Conway, T., Spector, A.: Hormonal regulations of metabolism. Biochemistry : A Case - oriented Approach. Mosby Company. Saint - Louis. 1983 s. 654 — 699
18. Oesterling, T. O., Morowich, W and Roseman, T. J.: Prostaglandins. The Journ. of pharmaceut. Sc. 61: 2756, 1972
19. Samuelsson, B. and al: Prostaglandins and thromboxanes. Ann. Rev. Biochem. 47 : 995, 1978
20. Sirois, P., Borgeat, P.: Pharmacologie des leucotrienes. Jour. de Pharmacologie. 15 (1): 53, 1984
21. Sors, H., Even, P.: Prostaglandines et poumon. Medicine et Hygiène. 40 : 3312, 1982
22. Taylor, G. W, Morris, H. R.: Lipoxygenase pathways. Prostacyclin, thromboxane and leucotrienes. (Ed. Moncada, S.) Brith. Med. Bull. 39 (3): 219, 1983.