

## PROSTAGLANDİNLER

*Prof. Dr. N. ÖZTAN(\*)*

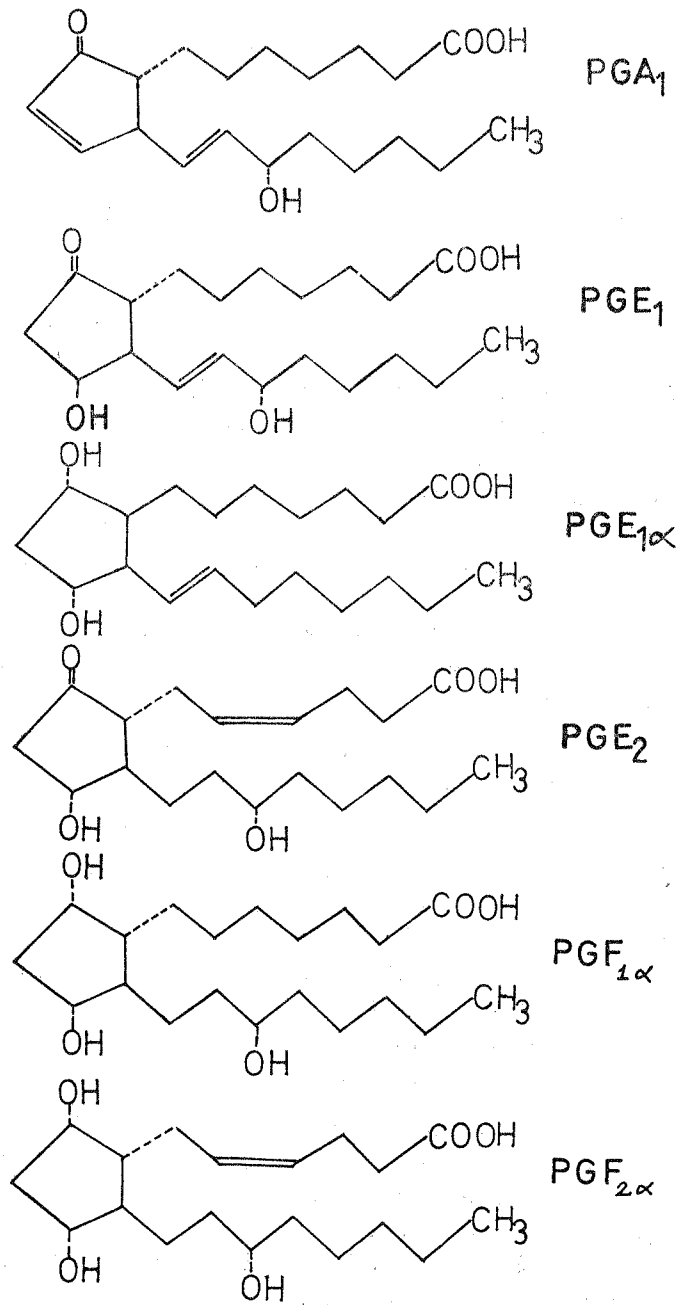
1930 senelerinde insan sperm sıvısından bir seri lipidler izole edilmiş ve bunlara gurup olarak prostaglandinler ismi verilmiştir (1). Zamanımıza kadar, bu sahada, memeli dokularından viruslara kadar pek çok canlılarda araştırmalar yapılmıştır. Tesir spektrumları geniş ve çeşitleri çok fazla olan bu gurup maddelerin hormon olup olmadığı da ayrıca söz konusudur. Hormonal tabiatta oldukları kanısı kuvvetli olmakla beraber diğer hormonlardan farklı olarak hiç olmazsa memelilerin hemen hemen bütün dokularında bulunur. Ancak, prostaglandinleri ışık mikroskobu ile sitokimyasal metodlarla göstermek henüz kabil olmamıştır. Fakat hücrenin mikrosomal ve synaptik vesiküllerinin bu müessir maddeyi kapsadığı farmokolojik araştırmalarla tesbit edilmiştir.

Prostaglandinlerin analizi kağıt ve kolon kromatografileri, gaz kromatografisi, mikroeletroforez gibi fiziko-kimyasal metodlarla yapılmıştır. Bazı çeşitleri de 366 - 420  $\lambda$  U.V. ile floresans verecek şekilde aktive olur.

Prostaglandinlerin muhtelif çeşitleri olmakla beraber hemen hepsi en fazla 20 karbon, 5 oksijen, 30-35 hidrojen atomu ihtiva ederler, (*Şekil 1*). Biosentezlerinde esas madde doymamış yağ asitleridir. Bugün bilinen prostaglandin çeşitleri şunlardır (2) :  $PGA_1$  ;  $PGA_{1\alpha}$  ;  $PGB_1$  ;  $PGB_2$  ;  $PGE_1$  ;  $PGE_{1\alpha}$  ;  $PGE_{2\alpha}$  ;  $PGF_1$  ;  $PGF_{1\alpha}$  ;  $PGF_{2\alpha}$  ;  $PGF_{3\alpha}$ . Bunlardan B, E ve F çeşitleri gaz ve kolon kromatografisi ile birbirinden tefrik edilir. Saf halde kristalize olarak evvela elde edilen  $PGE_1$  ve  $PGE_{1\alpha}$  dır ve koyunların seminal vesikülünden elde edilmiştir.

Prostaglandinlerin mevcudiyeti memelilerin akciğer, barsak, böbrek, bağı dokusu, beyin, dalak, deri, iris, karaciğer, mide, omurilik, plasenta, prostat, tymus uterus (2) ve domuzların kalın barsak mukozası gibi muhtelif dokularda tesbit edilmiştir (3). Sperm sıvısında ise metabolitleri ile beraber 13 çeşit prostaglandin bulunmuştur. Bunlar  $PGE$ ,  $PGA$ ,  $PGB$ , 19 - hydroxy  $PGA$ ; 19 - hydroxy -  $PGB$   $PGF$  ve diğer 7 tanesi bunların türevidir.

(\*) Genel Zooloji Kürsüsü - İstanbul



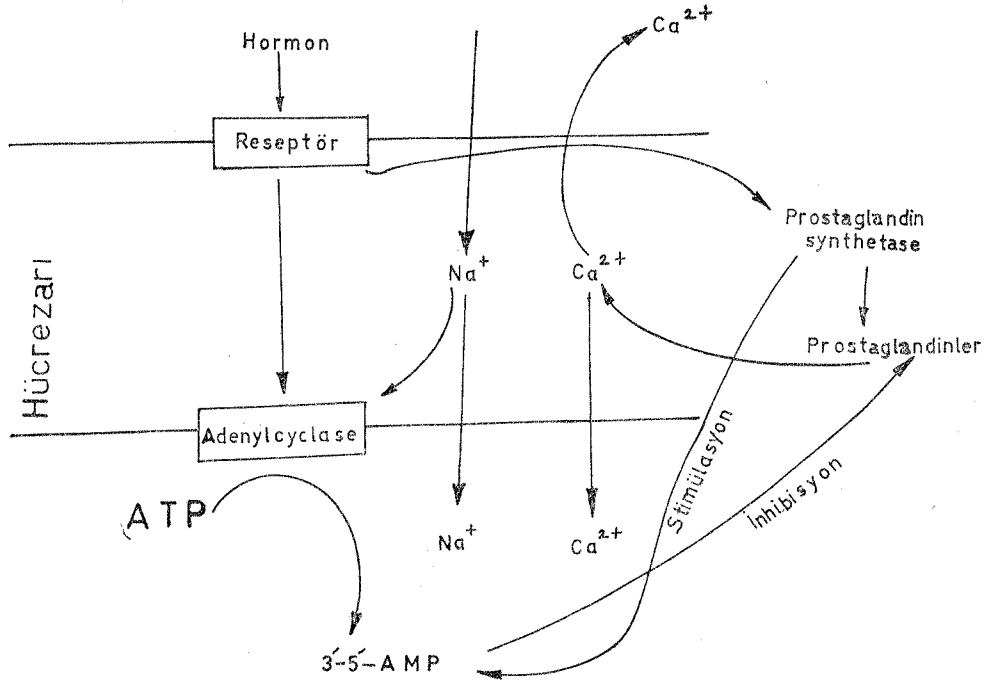
Şekil 1

Prostaglandinlerin biosentezinde ana madde genellikle doymamış yağ asitleri olmakla beraber her birinin ana maddesi farklıdır. Öyleki prostaglandin syntetase enzimi yardımı ile homo -  $\lambda$  linoleik asit (8, 11, 14 - eicosatrienoik asit) den PGE<sub>1</sub> ve PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , arachidonik asit (5, 8, 11, 14 - eicosa tetraenoik asit) den PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , eicosa pentatonik asitden PGE<sub>3</sub>, ve PGF<sub>3 $\alpha$</sub> , sentezlenir.

Prostaglandinlerin ve A ve B çeşitleri E ve F çeşitlerinden hydroxyl ve çift bağlar bakımından farklıdır.

Muhtelif prostaglandinlerin muhtelif dokulardan salınmasında müşterek belirli bir etken düşünülemez. Her doku için bu etken farklıdır. Meselâ: Gözde ön odacığın mekanik tenbihi, serabral ventriküllerde serotonin, midede sinirsel tenbih, böbrekte epinefrin, karaciğerde glukagon, akciğerde anaphylaxis, barsakta sinirsel tenbih ve phospholipase A, uterusda doğumun mekanik etkisi, deride iltihabı durumlar, dalakta sinirsel tenbih, tiroidde medullar karsinoma gibi patolojik durum, muhtelif prostaglandinlerin salınmasına sebep olur. Karaciğere glikoz perfusionu yapıldığında prostaglandinlerin A, E ve F çeşitleri salınır.

Bir doku veya hücreden prostaglandin salınmasına etken faktör bir hormon ise kimyasal hadiseler zinciri muhtemelen aşağıdaki sıraya göre sıralanmaktadır. (Şekil 2). Hormon ilk kademede hücre çeperindeki, kendisi için pefisik olan, re-



Şekil 2

septörü etkiler. Reseptör bu etki altında bir taraftan hücre içindeki phospholipase synthetase enzimini aktive eder. Bu enzimin etkisi ile de Prostaglandin hücre içinde endojen olarak sentezlenir. Endojen prostaglandin hücredeki  $Ca^{++}$  hücre dışına çıkmasına,  $Ca: Mg$  oranının bozulmasına, atılan  $Ca^{++}$  yerine  $Na$  iyonunun hücreye girmesine sebep olur. Diğer taraftan da yine çeperde mevcut adanyl cyclaseyi aktive eder. Hücreye giren  $Na$  iyonu da adenyl cyclaseyi aktive eder ve ATP'den 3'-5' AMP (cyclic adenzin monofosfat) teşekkül eder. 3'-5' AMP hücrede endojen prostaglandin sentezinde inhibitör maddedir. Bu şekilde hücrede prostaglandin sentezi durunca dolayisile hücreye ilk etken olan hormonun etkisi de dolayisile durdurulur. Bu bakımdan endojen prostaglandinler eksojen hormonal stimulasyonunda ayarlayıcı rolünü oynarlar. Bu bakımdan bazı araştırmacılar, endojen prostaglandinleri (yani sentezlendiği hücrede kalan), hormon olmaktan ziyade lokal aktivitesi olan, bazı exojen hormon tesirlerini modüle eden ve neuronal transmisyonların mediasyonunda iş gören maddeler olarak tanımlarlar. Bununla beraber birçok araştırmacılar prostaglandinlerin bir çok hormona meselâ adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH), ve insulin gibi, mimik tesirlerini göstermişlerdir. Aynı zamanda hormonlar gibi kan ile vücutta dolaşırlar, akciğer ve karaciğerde metabolit haline gelirler. Meselâ kobaylara enjekte edilen  $H^3$  - prostaglandinin metabolit olarak % 35 idrar, % 45 dışkı ile atıldığı gaz kromatografisi ve kütle spektrofotometresi metodu ile tesbit edilmiştir.

Muhtelif prostaglandinlerin biolojik aktiviteleri araştırılmış ve en ziyade PGE, ve PGF gurupları üzerinde çalışılmıştır. Neticeler klinik bulgulara dayanmaktadır.

PGE çeşitlerinin etkileri : PGE<sub>1</sub>, köpeklerde yapılan deneylere göre antidiüretik hormona mimik bir etki gösterir (4). Arachidonate - PG sistem böbrekte Justaglomerular sisteme etki ederek renin salınmasını stimule eder (5). PGE<sub>2</sub> corpus luteumu tıpkı luteotropik hormon (LH) gibi stimule ederek progesteron salınmasını temin eder, ancak aktivitesi LH'nin % 50 si kadardır. PGE, doku kültürü neuroblastem hücrelerinin farklılaşarak akson teşkilini hızlandırır. Deneylerde PGE<sub>1</sub> ihtiva eden vasat değiştirilip hücreler normal vasata alınırsa blastem hücreleri tekrar bölünme özelliklerini kazanırlar. PGE<sub>1</sub> in hücre farklılaşmasına hangi yolla etken olduğu iyi bilinmemektedir; ancak neuronal tümör hücrelerinin büyümeleri 3'-5' AMP ile kontrol altına alınabilmiştir (6).

PGE<sub>1</sub> mitokondri iç zarının belirli yerlerinde  $Ca$  iyonu bağlanmasını kolaylaştırır (7). PGE<sub>1</sub> ve E<sub>2</sub>, hipofiz-adrenal korteks arasındaki fonksiyonel mekanizmaya, ACTH hücrelerini bizzat stimule ederek, kortikal steroidlerin biosentezini arttırır. Bu özelliğinden ötürü bir nevi romatizma tedavisinde kullanılmış ise de

PGE<sub>1</sub> makrofajların teşekkülünü inhibe ettiğinden zararlı da olmaktadır. Adrenal korteksin kendi prostaglandinleri hipotalamustaki ACTH/RF (adrenocorticotropik hormon salgılatıcı faktör) merkezlerini uyarma yoluyla ACTH'na mimik etki gösterirler (8).

PGE<sub>1</sub> in diğer bir mimik etkisi tiroid bezi epitelinde görülür, tıpkı TSH gibi etki eder ve Tiroglobulin sentezini stimule eder. Tiroid medullar karsinoma vakalarında PGE<sub>1</sub> ve PGF<sub>2α</sub> miktarı artar.

Prostaglandinler gastrik sekresyonu regule eden bir grup endojen faktörler olarak da kabul edilir (9). PGE<sub>1</sub> mide kapiller sistemindeki kan akışını ve buna bağlı olarak da gastrik mukoza sekresyonunu azaltır. Diğer taraftan PGE<sub>1</sub> farelerde duodenum ülserlerine herhangi bir şekilde mani olmaktadır. Bir teoriye göre PGE ve F çeşitleri doymamış yağ asitlerinden sentezlendiğine göre damar sertliğine mani olur. PGE<sub>1</sub> doza bağlı olarak, gluacgon hormonu veya yüksek kan şekeri gibi, pankreastaki β - hücrelerini (insülin salan hücreler) stimule ederek insülin salınmasına sebep olur.

PGE<sub>1</sub> uterus kaslarında kasılmayı artırır. Halbuki fare trake düz kaslarında PGE<sub>1</sub> hücre çeperindeki reseptörler yoluyla sarkoplazmik retikulumu aktive eder ve orada Ca iyonu toplanmasına ve kasın gevşemesine sebep olur (10). Kobaylarda endojen E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> ve F<sub>1</sub> hipogastrik sinir, vasdeferens ve seminal vesiküldeki sempatik sinir uçlarından aminerjik maddelerin salınmasını arttırlar. Bunlardan en fazla etken olan PGE<sub>1</sub> dir. Diğer taraftan PGE<sub>1</sub> noradrenolin salınmasını durdurduğuna ilişkin araştırmalar da vardır. PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> beyinde Purkinje hücreleri tarafından salınır ve adrenalin ile antagonisttir. Bu nedenle merkezi sinir sistemindeki adrenerjik fonksiyonların PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> ile regule edildiği düşünülmektedir.

İltihabi maddelerin kana ilavesile plateletlerin membranlarında mevcut arachidonik asitten fosfolipaze enzimlerinin etkisi ile PGE<sub>2</sub> sentezi artar (11) ve PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> gibi platelet agregasyonunu stimule eder ve kan pıhtılaşmasına sebep olur. Aspirin ise bu hadiseye mani olur. Aynı şekilde PGE<sub>1</sub> eritrosit çeperindeki adenylcyclaseyi aktive ederek çeperde 3'-5' AMP toplamasına sebep olur, bu da eritrosit agregasyonuna mani olur. Aspirin aynı zamanda iltihabi vakalarda iltihabi durumu arttıran ve lysosomlardan salınan β - glucuronidase enziminin salınmasını da lysosomların çeperini stabilize ederek durdurur (12).

Endojen toksikasyonda ateş yükselmesi anında serebrospinal sıvıda PGE<sub>1</sub> miktarı artmaktadır (13).

PGE<sub>1</sub> beyaz ve kahverengi yağ cismi hücrelerinde bir antilyolitik ajandır.

PGE ve türevleri sperm hücresinde akrosom teşekkülüne mani olarak fertilitiyi etkiler (14). PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGA'nın somatotropik hormon (STH) sentezini arttırdığı H<sup>3</sup>-leucin kullanılarak ispatlanmıştır. Son senelerdeki araştırmalardan birinde PGE<sub>2</sub>'nin diş kistlerinde kapsül tarafından salındığı ve çene kemiğinin resorbsiyonuna sebep olduğu iddia edilmektedir.

Fare pankreasından PGB<sub>1</sub>, PGB<sub>2</sub>, PGA, PGE ve PGF elde edilmiştir. B-serisinin pankreasta teşekkül edip etmediği münakaşalıdır. PGA, PGE ve PGF çeşitlerinin pankreas damarları üzerinde önemli etkileri vardır.

PGF<sub>2α</sub>'nın etkileri :

Genellikle PGF<sub>2α</sub> vasküler permeabiliteyi artırır (15). Arterial basıncı azaltır. Dalak damarlarında PGF<sub>2α</sub> % 10 gr. dan az olursa damar mukavemeti azalır, fazla olursa artar. Yine muayyen dozda PGF<sub>2α</sub> depresyona sebep olur, omurilik hücrelerinde uyarma yapar, mide sekresyonunu azaltır, mide peristaltizmini artırır, glikojen teşkilini artırır, keza diüresisi artırır.

PGE<sub>1</sub> ve PGF<sub>2α</sub> beraber olarak su ve elektrolitlerin barsak boşluğuna akmasına sebep olur. Kolerallı hastalarda su kaybı bu sebeple olduğu zannedilmektedir.

PGF<sub>2α</sub> karaciğer lysosomlarındaki β-glucuronidase aktivitesini de artırır. Uterus epiteli Luteolysin denen ve aslında PGF<sub>2α</sub> olan maddeyi salarak gebelik dışında corpus luteumun gerilemesi ve resorbsiyonuna sebep olur (12).

Bir çok memeli türlerinde PGF<sub>2α</sub> ovaryum ve uterus damarlarına kanın az gitmesine sebep olduğundan antifertilite etkisi gösterir. Buna mukabil ovulasyon faktörü olan hipofizer luteotropik hormonun salgısını artırır. Gebe sıçanlara 24 saatte 3 defa deri altına PGF<sub>2α</sub>, PGF<sub>2</sub> ve PGE<sub>1</sub> enjeksiyonu yapılmış ve bunlardan yalnız PGF<sub>2α</sub> antifertilite etkisi göstermiştir ve fetüsler atrofiye olmuş ve resorbsiyon vuku bulmuştur. PGF<sub>2α</sub>'nın bu tesirini hipofizer (LH) ve progesteron inhibe eder (16).

Zamanın aktuel araştırma konularından biri olan Prostaglandinlerin gelecek senelerde pek çok yönlerinin daha aydınlanacağı beklenir.

#### LİTERATÜR

- 1 - TURNER, C. D., BAGNARA, J. T.: General Endocrinology. W. B. Saunders Comp. London 1971.
- 2 - RAMWELL, P. W. and SHAW, J. E. : In "Recent progress in Hormone research, vol. 26 1970.

- 3 - MIYAZAKI, Y. SAPPORO : Med. J. 34 1968.
- 4 - SHIMIZU KURAKAZU et all. : Jap. Heart J. 10, 1969.
- 5 - BOLGER, P. M., EISNER, G. M. et all. : Nature 259 1976.
- 6 - PARAZAD, K. N. : Nature, 236 1972.
- 7 - KIRTLAND, S. J., BAUM. H. : Nature 236 1972.
- 8 - PENG - TAI - CHAN : Endocrinology 86 1970.
- 9 - ROBERT, A. et all. : Amer. J. Dig. Dis 1967.
- 10 - HEDQUIST, P. et all. : J. Pharmacol. 21, 1969.
- 11 - SHIO, H., RAMWELL. P. : Nature 236 1972.
- 12 - WEINER, R. and KALEY, G. : Nature 236 1972.
- 13 - PHILIPP W. K., DORNISTON and SIEGERT, R. : Naturwiss. 61, 1974.
- 14 - MURDOCH, E. R. U. and WHITE, I. G. : Acta Physiol. Scand. 73, 1968.
- 15 - KALEY, G. and WEINER, R. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 180, 1971.