

## Prostanoidlerin Yapısı ve Metabolizması

E. ULAKOĞLU

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

### ÖZET:

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

Bu grup maddelerden prostaglandinler, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarıların 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 gösterebilmeleri, giderek yeni ve benzer türevlerinin bulunması ve bunlardan bazılarının sentez edilebilmeleri, fizyoloji, farmakoloji ve biyokimya alanlarında halen yoğun çalışmaların devam etmesine neden olmaktadır.

Bu yazıda prostanoidlerin biyokimyası gözden geçirilmiştir.

### SUMMARY :

#### THE STRUCTURE AND METABOLISM OF PROSTANOIDS

The prostanoids 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 in 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.

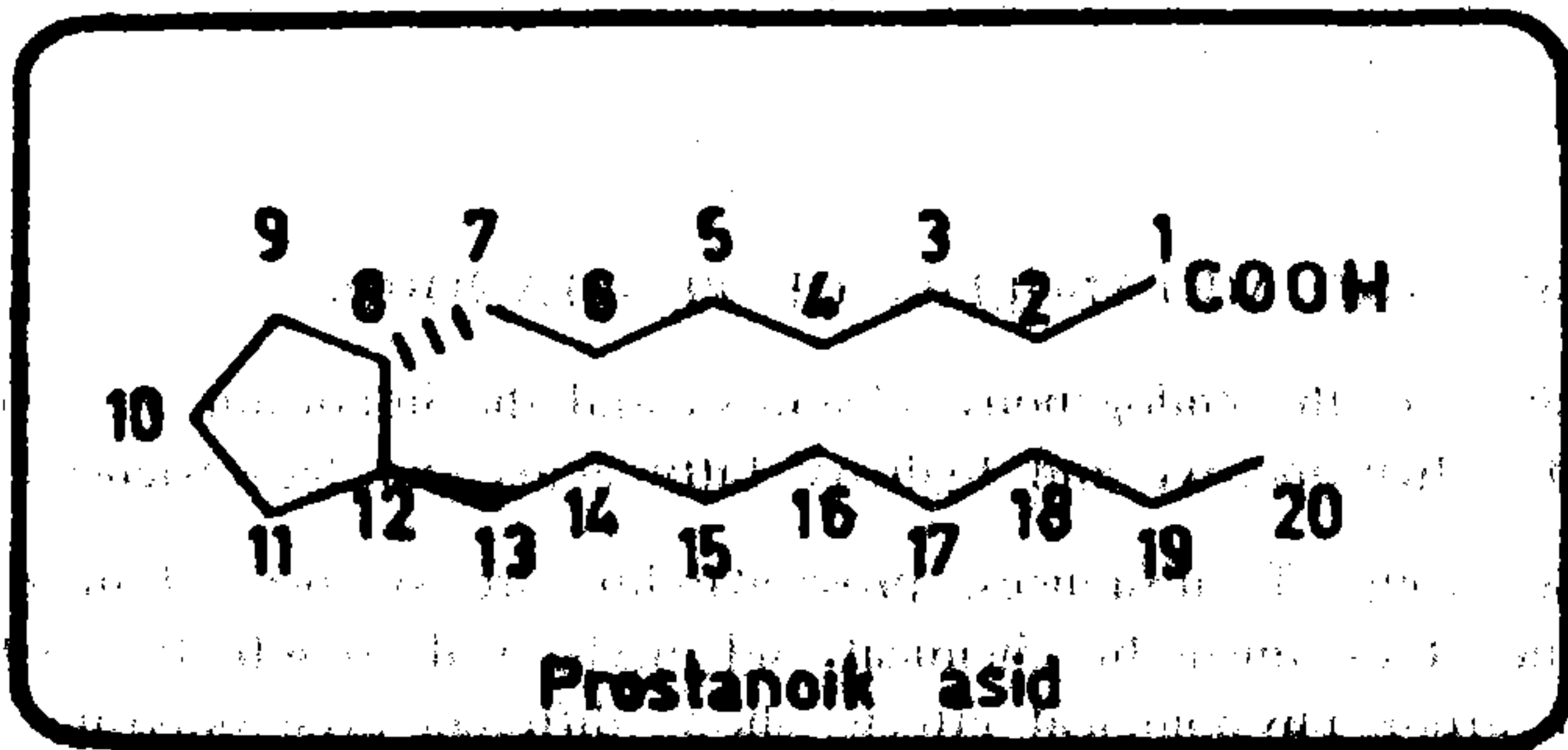
Prostanoidler arasında en çok araştırılmış olan prostaglandinler organizmanın hemen her dokusunda, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarıların etkisiyle sentezlenen güçlü biyolojik aktif maddelerdir ( $\mu\text{g/L}$ ).

Prostaglandinlerin varlığı ilk defa 1930 yılında New York'lu iki jinekolog, Kurzrok ve Lieb tarafından suni döllendirme esnasında farkedildi. Bu araştırmacılar insan sperminde uterus kaslarının kasılmasına neden olan bir madde

olduğunu saptadılar. Goldblatt (1933) ve Von Euler (1934) birbirlerinden bağımsız olarak, seminal kesede ve üretim organlarında bulunan bu maddenin, düz kasları kasıcı etkisinden başka vücutta başka yerlerde de bulunduğunu bildirdiler. Von Euler bu aktif maddeyi "lipid soluble acid=yağda çözünen asid" olarak tarif edip, prostat bezinden salgılandığını düşünerek "prostaglandin" ismini verdi. Aynı araştırmacı daha sonraları bu maddenin seminal keselerde de yapıldığını göstermiş ise 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> (siklik 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 teşkil eder. (Şekil: 1).



Şekil. 1 Prostanoik asid

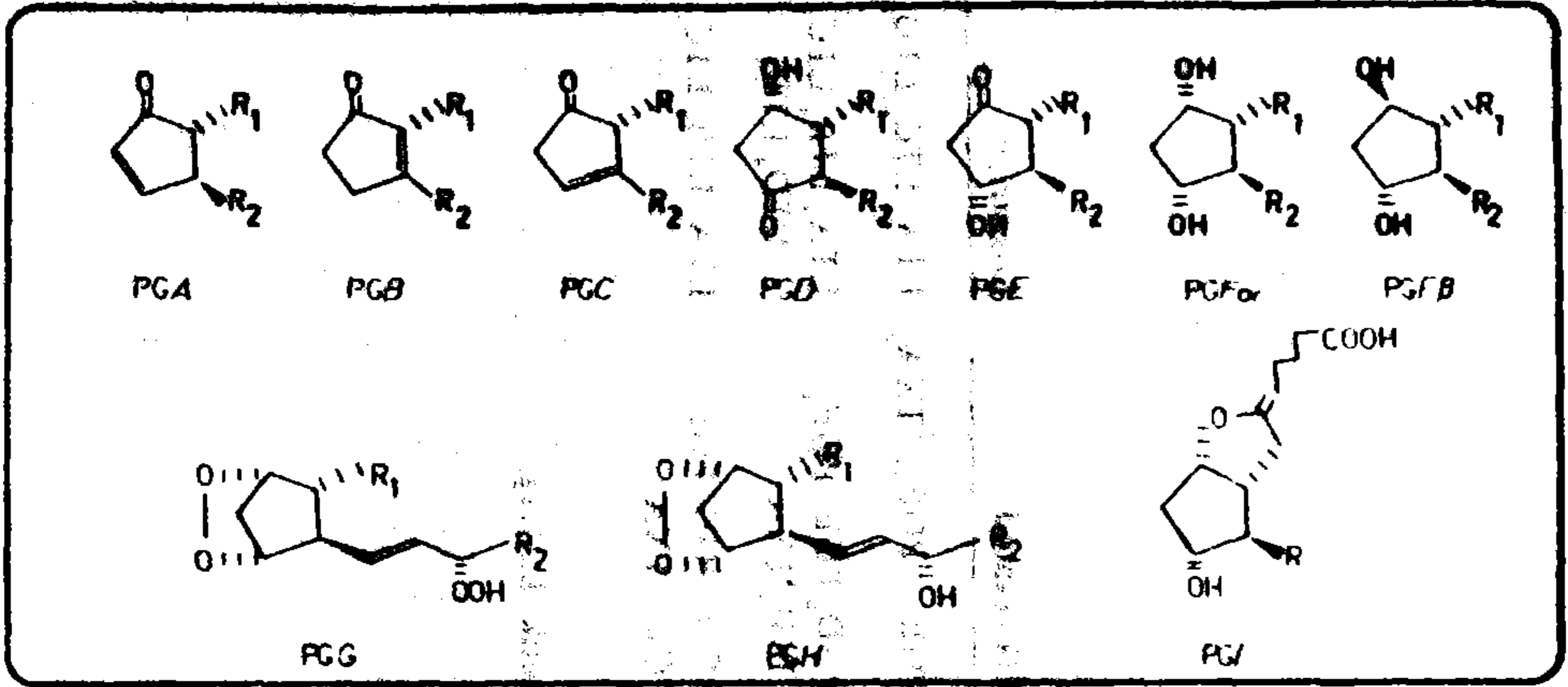
Karbon atomları (C), karboksil grubunun C atomundan başlayarak numaralandırılırlar. Zincirin C-8 ve C-12 atomlarının birleşmesiyle beş bir halka oluşmuştur (siklopentan halka). Siklopentan C-8 atomuna bağlı yan zincir (α zincir) kesik çizgi ile gösterildiği gibi halka düzleminin altında, C-12 atomuna bağlı diğer yan zincir ise (β zincir) halka düzleminin üstünde yer alır. Doğada bu asidin türevi olan yağ asitleri bulunur, kendisi bulunmaz<sup>2, 5, 9, 15, 17</sup>.

PG Prostanoik

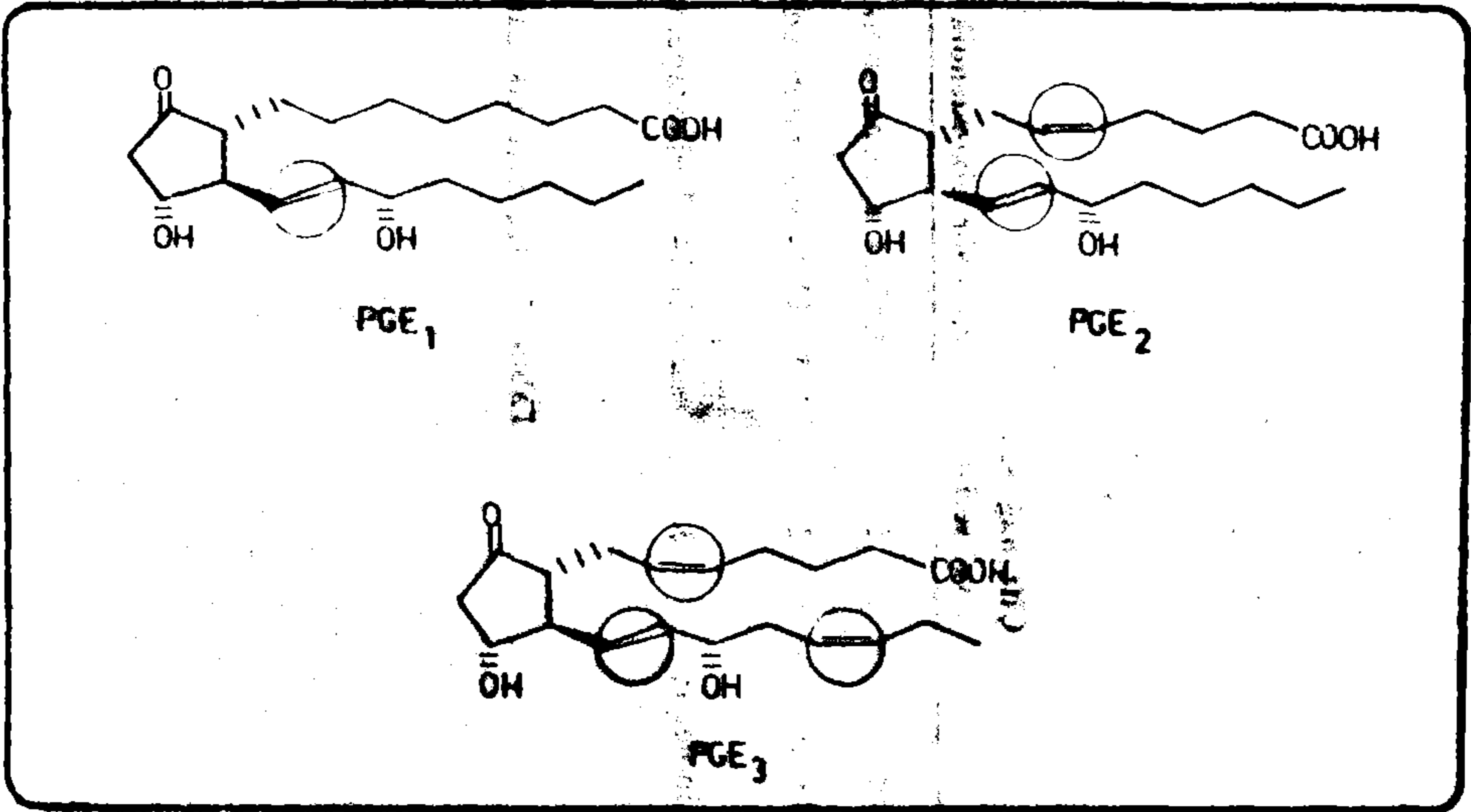
## PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI

### GENEL YAPISI

Günümüzde 9 prostaglandin grubu bilinmektedir. Bu gruplar birbirlerinden, siklopentan halkasının C-9, ve C-11 atomlarında, bulundukları substitüentlerin durumuna göre (hidroksil ve keton grupları) ve varsa çift bağın yerine göre ayrılırlar. Prostaglandin grupları A'dan I'ya kadar alfabenin majüskül harfleriyle isimlendirilirler. Majüskül harflerin altındaki sayı ise serilerini ifade eder. (Şekil: 2, 3).



Şekil. 2 Prostaglandin grupları



Şekil. 3 Prostaglandin serileri

**E. ULAKOĞLU**

Prostaglandinlerin seri sayıları, içerdikleri çift bağ sayısını belirttiği gibi, aynı zamanda 3 farklı eikozanoik asidin herhangi birerinden türediklerini de gösterir. (Tablo 1).

İsmit	Çift bağ sayı ve serisi	Prekürsör eikozanoik asid	Eikozanoid	Löbetrien
Linoleat	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>
Arasidonat	2	5,8,11,14 eikozatetraenoik asid	PGD <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub> PGI <sub>2</sub> , TXA <sub>2</sub>	LTA <sub>4</sub> , LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>
α-Linolenat	3	5,8,11,14,17 eikozapentaenoik a.	PGD <sub>3</sub> , PGE <sub>3</sub> , PGF <sub>3</sub> PGI <sub>3</sub> , TXA <sub>3</sub>	LTA <sub>5</sub> , LTB <sub>5</sub> , LTC <sub>5</sub>

Tablo. 1 Üç seri eikozanoidin biyosentetik kaynağı

## PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI

Eikozanoik asitlerdeki ikişer çift bağ siklopentan halka oluşurken doymuş hale geçer. İnsanda en çok 2. seri prostaglandinler bulunur. Prostaglandin I'nin ise sadece 2. ve 3. serileri vardır. Seriyi ifade eden sayının yanında bazen bir Grek harfi de ( $\alpha$  veya  $\beta$ ) bulunmaktadır. PGF'lerde siklopentan 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>6, 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>.

Primer PG	Diğer PG
PGE <sub>1</sub>	PGA <sub>1</sub>
PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub>	PGA <sub>2</sub>
PGE <sub>2</sub>	19 $\alpha$ - OH - PGA <sub>1</sub>
PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	19 $\alpha$ - OH - PGA <sub>2</sub>
PGL <sub>2</sub>	PGB <sub>1</sub>
PGD <sub>2</sub>	PGB <sub>2</sub>
	19 $\alpha$ - OH - PGB <sub>2</sub>
	PGE <sub>2</sub>
	PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>
	PGD <sub>2</sub>

Prostaglandinlerle 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, siklopentan halka yerine, biri oksijen olmak üzere 6 üyeli oksan halka sistemini içerirler. HPETE ve HETE ise siklik bileşikler olmayıp, oksijenlenmiş ürünlerdir. Lökositlerde HPETE'den meydana

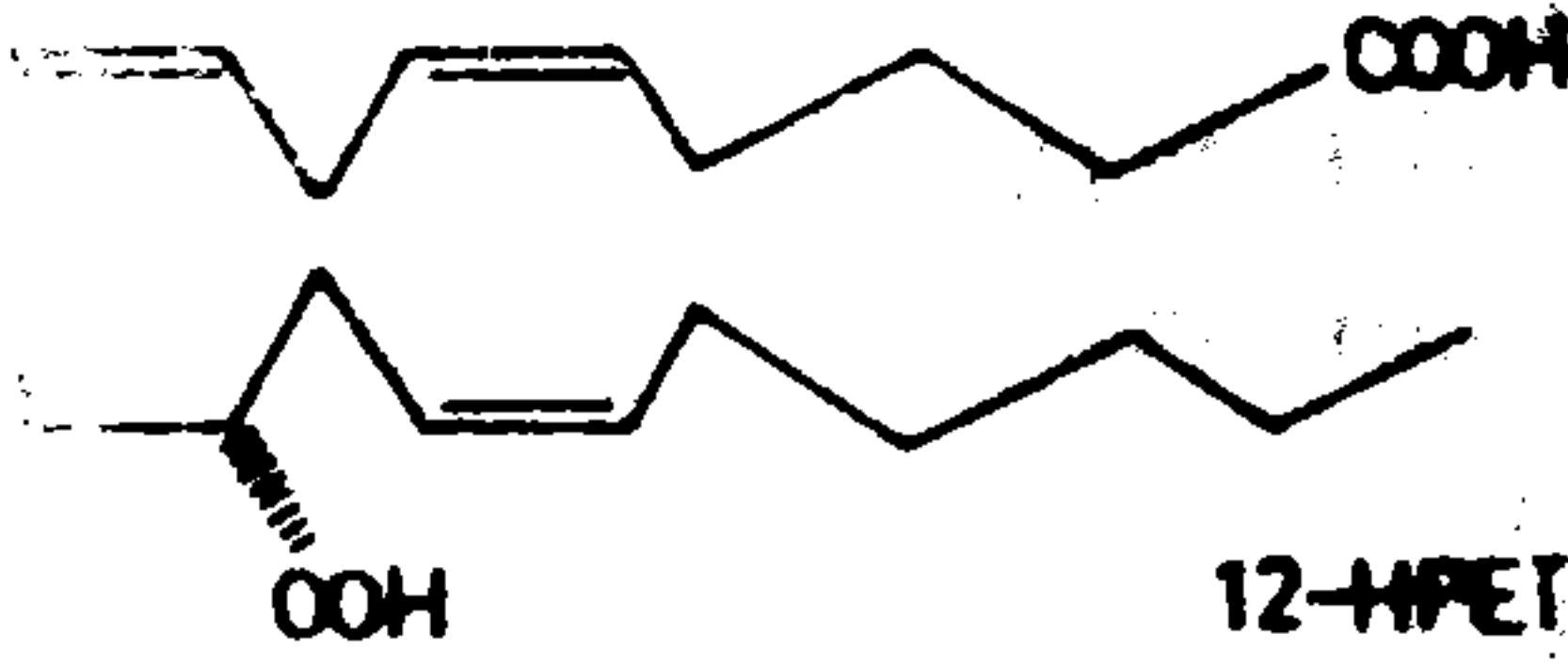
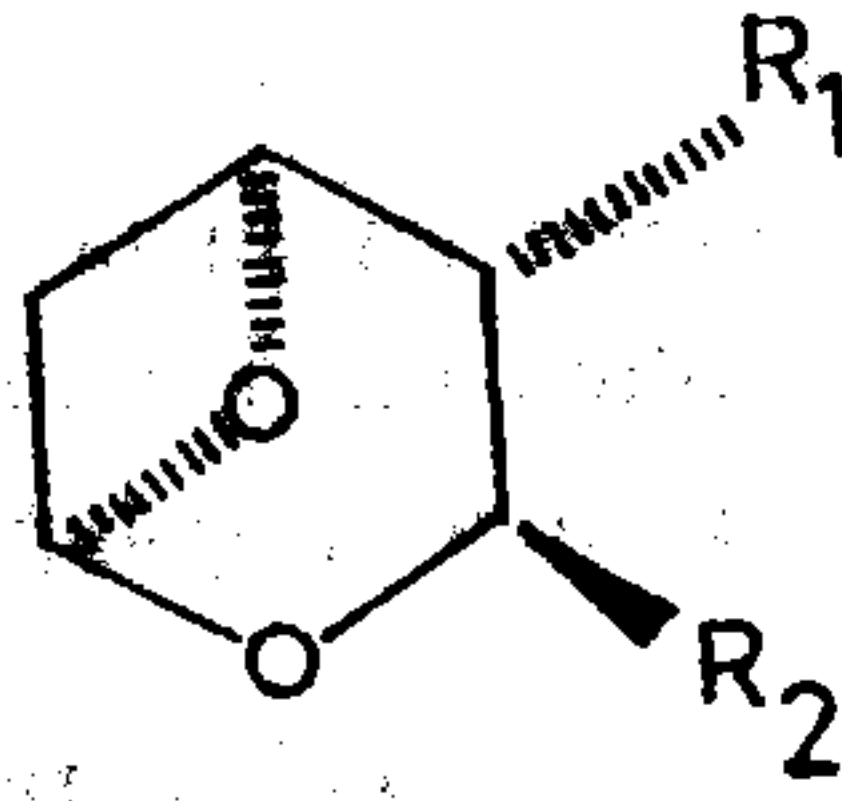
\* Eikoz = Grekçe 20 anlamına gelir

\* Enoik asid = Doymamış yağ asidi

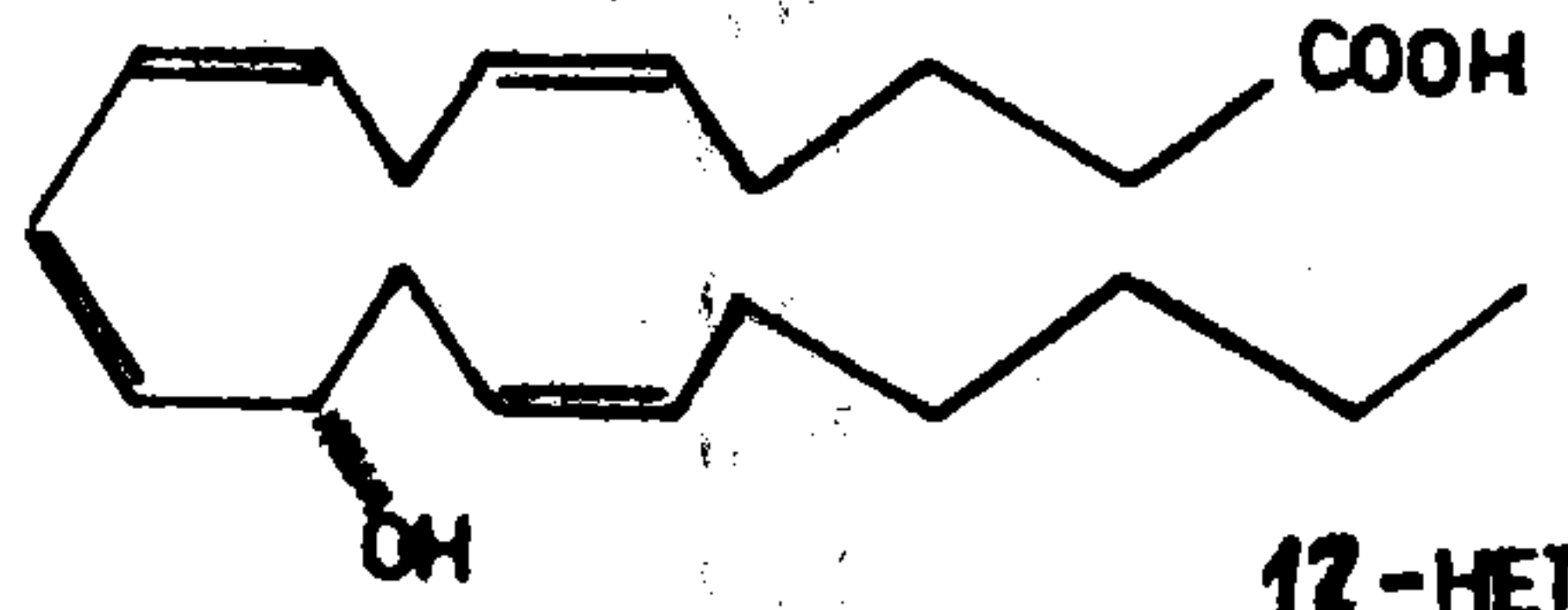
\* Eikozanoik = 20 C atomlu doymamış yağ asidi

gelen lökotrienler\*\* halka içermezler ve konjüge çift bağa sahiptirler. Lökotrien A'dan B'ye kadar olmak üzere 5 grup lökotrien bilinmektedir. Bütün lökotrienlerin kısaltılmış simgelerinin yanında çift bağ sayısını gösteren 4 rakamı bulunmaktadır. Bu çift bağlardan üçü yan zincirlerde bulunan konjüge çift bağlardır<sup>3, 9, 20</sup>.

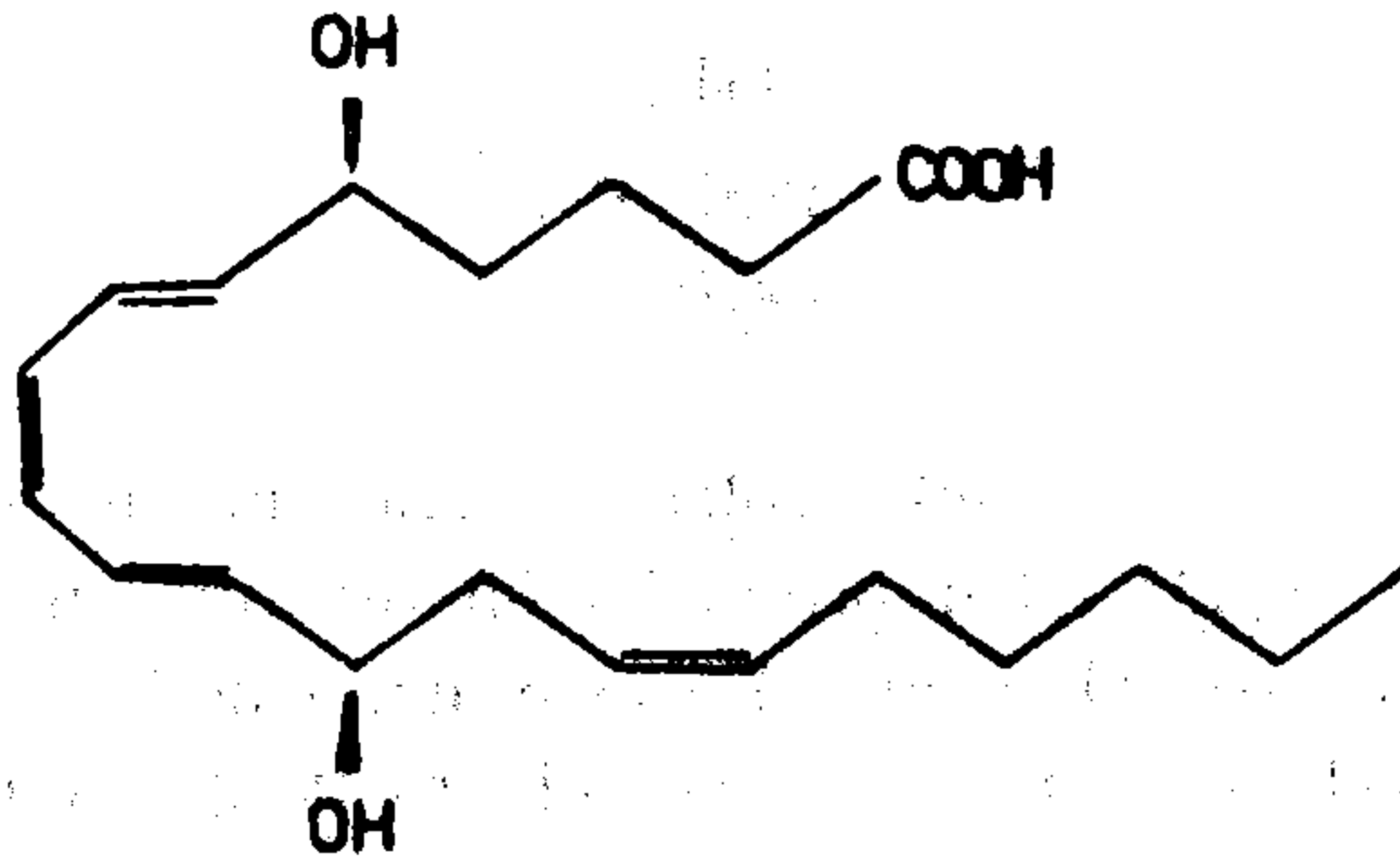
TXA



12-HPETE



12-HETE



Leukotriene B<sub>4</sub>  
(5,12-DHETE)

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

\* PGE : Eterde erir

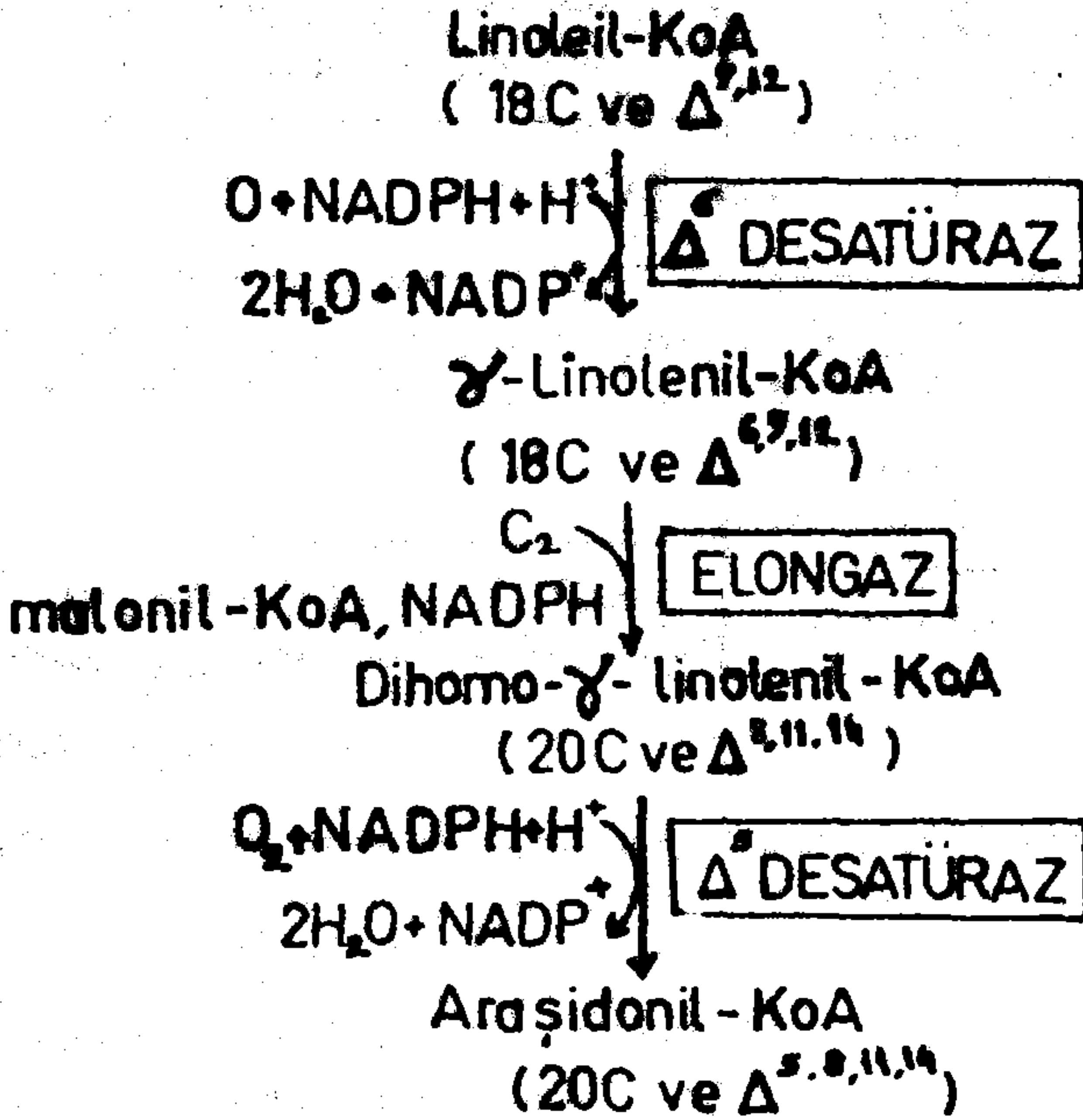
\* PGF : Fosfat tampon çözeltisinde erir

\* Lökotrien : Lökosit ve trien (konjüge 3 çift bağ) kelimelerinden türemiştir.

## PROSTANOİDLERİN 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) desaturasyonuyla elde edilirler. (Tablo: 1).

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

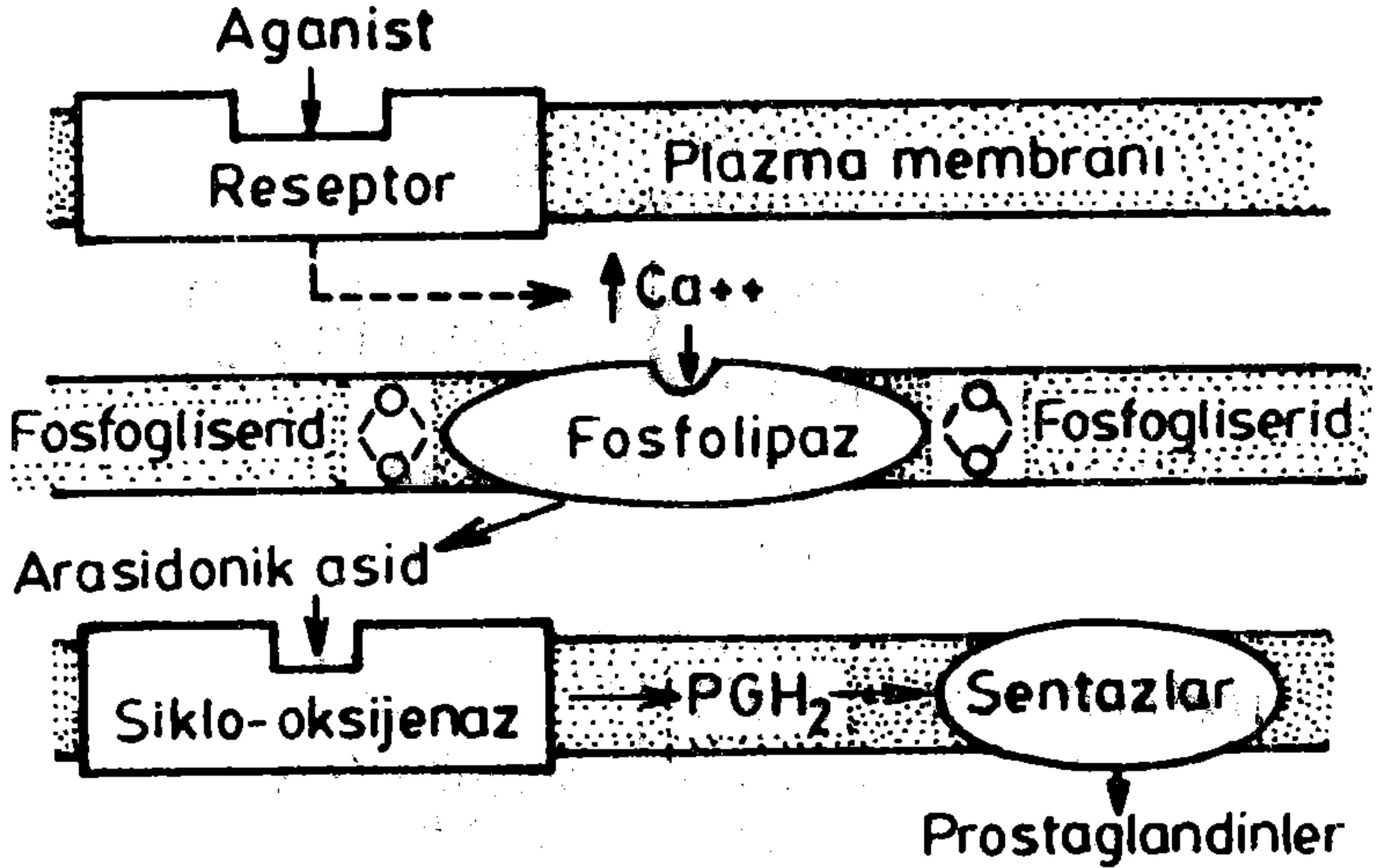


Şekil 5 Linoleatın araşidonata çevrilmesi (Litt. 14)

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

Araşidonik asid hücre membranda bulunan fosfolipidlerin 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>.

Çeşitli hücreler için uyarılar farklıdır; örneğin trombositlerde ve endotel hücrelerde trombin, böbrek tübül hücrelerinde ise bradikinin etkin olmaktadır. Hücrede, kalsiyum mobilizasyonunun da araşidonik asit serbestleşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir, çünkü  $Ca^{++}$  fosfolipidlerin hidrolizini katalizleyen fosfolipaz enziminin kofaktörüdür. (Şekil: 6).



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

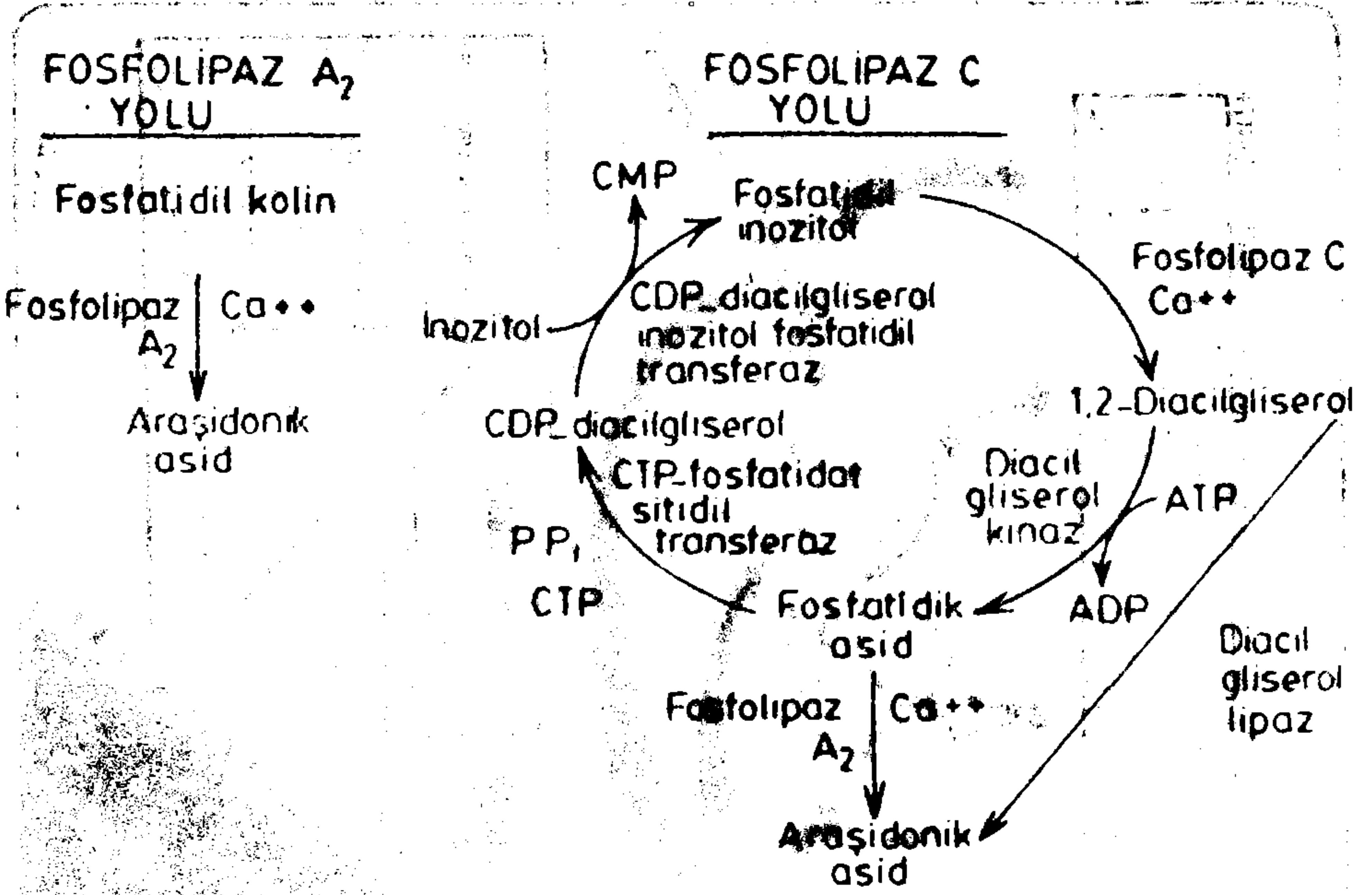
Agonist hücre yüzeyinde bulunan özel bir reseptöre bağlanır. Agonist - reseptör bağlanması hücre içinde  $Ca^{++}$  konsantrasyonunda artmaya sebep olur. Bu konsantrasyon artışının nedeni de iki mekanizmayla sağlanabilmektedir: Ya ekstrasellüler ortamdan hücre içine  $Ca^{++}$  geçişinde veya  $Ca^{++}$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

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

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



## PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI



Şekil. 7 Fosfolipaz yolları (Litt. 17)

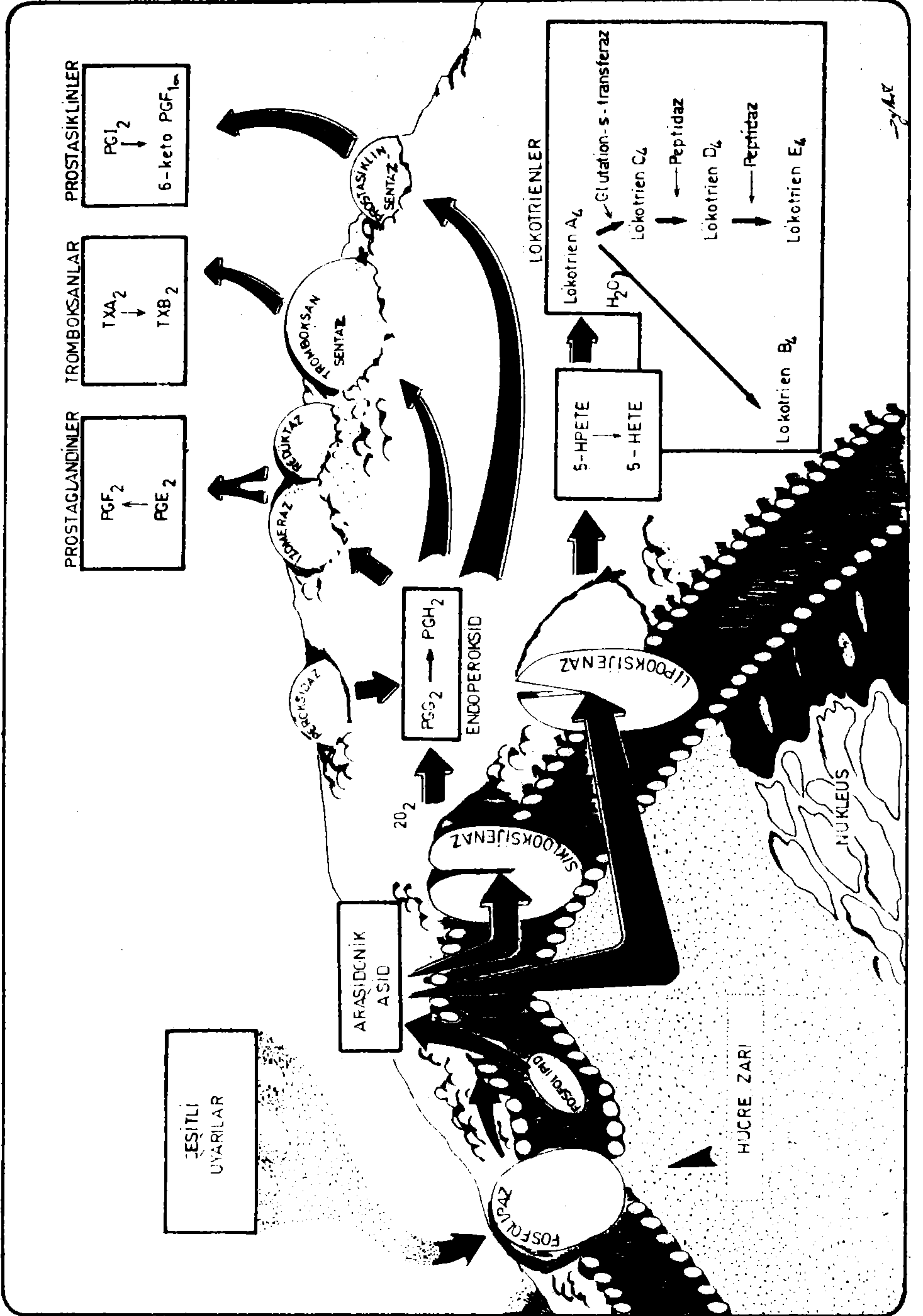
Fosfolipaz C yolu ise fosfatidil inozitole özgüdür. Araşidonik asid ya 1,2-diacilgliserolün C-2 pozisyonundan ya da fosfatidik asid ara ürününe dönüşüp, daha sonra bu sonuncu maddeye fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin etki etmesi ile veya her iki yol kullanılarak meydana gelmektedir<sup>17</sup>.

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

**Birinci yol:** Prekürsör yağ asidi hücre zarında bulunan (plazma zarı, mikrozom zarı) "siklooksijenaz: prostaglandin sentaz" etkisi ile siklizasyon ve oksijenasyona uğrayarak dayanıksız "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 "triptofan"a ihtiyaç vardır<sup>15, 19</sup>.

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



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

## PROSTANOİDLERİN YAPISI ve METABOLİZMASI

PGA, PGE'den asid (A), PGB ise alkali (B) uygulamasıyla elde edilmektedir. PGA, dehidratasyon ve izomerizasyona uğrayarak PGB ve PGC'ye çevrilir. Bu bileşiklerin biyolojik olarak ortaya çıkıp çıkmadıkları hakkındaki düşünceler ise çelişkilidir<sup>2, 9, 12, 18</sup>.

PGH<sub>2</sub>, iki dayanıksız ve güçlü biyolojik aktiviteye sahip olan bileşiğe metabolize olur. Bunlardan ilki, tromboksan sentataz etkisiyle oluşan tromboksan A<sub>2</sub> (T×A<sub>2</sub>)'dir. İlk defa at trombositlerinden elde edilmiştir. T×A<sub>2</sub>'nin 37° C ve pH 7.5'te yarı ömrü 30 saniyedir. Enzime gerek göstermeden hızla inaktif şekli olan T×B<sub>2</sub>'ye dönüşür. PGH<sub>2</sub>, başka bir metabolik yol ile, prostasiklin sentaz 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×A<sub>2</sub> 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 akibeti, her dokuda halen tam olarak belirlenememiş birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında en önemlisi, her dokunun farklı sentaz ve izomeraz türlerini içermesidir. Akciğerler ve dalak birçok prostoglandin türünü sentez edebilirken, trombositler sadece T×A<sub>2</sub>, epidermal hücreler PGD, PGE, PGF grup 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 lipoksijenaz enzimi etkisiyle oksijenlenmiş yağ asidi ürünlerine çevrilmesi ikinci önemli metabolik yolu teşkil eder. Siklooksijenaz enzimi birçok dokuda mevcut iken, lipoksijenaz enzimi sadece akciğerler, trombositler ve lökositlerde bulunmuştur. Ayrıca hücredeki lokalizasyonu hakkında çelişkili fikirler verilmektedir (hücre zarı, sitozol)<sup>15, 17</sup>.

5-Lipoksijenaz 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 glisin ardarda çıkmasıyla 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 enzimi bulunmuştur<sup>13, 17, 19, 20, 21, 22</sup>

Yakın tarihlerde yapılan çalışmalarda, LTE<sub>4</sub>'e glutatyon varlığında  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz enzimi etki ettirildiğinde  $\gamma$ -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>6</sup>.

Yine son senelerde anafilaksin 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 anafilaktik şok esnasında prostaglandin açığa çıkarıcı bir faktör olarak bilinen "RSC-RF rabbit aorta contracting substance releasing factor"ın 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 süreç 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  $\beta$  ve  $\omega$  oksidasyonunda görev yapan enzimlerinin etkisiyle oksitlenirler. Metabolitler idrarla atılırlar<sup>15</sup>.

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda bulunan enzimler tarafından veya dolaşımında bulunan kanın, akciğerlerden, karaciğerden veya böbrek korteksinden geçişi esnasında, bu organlarda bulunan enzimler tarafından hızla inaktive edilirler. İnaktivasyonda en önemli rolü oynayan organ akciğerlerdir. PGE<sub>2</sub>'nin % 95'inin pülmoner dolaşım esnasında inaktive 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 oluştukları yerde değil, dokudan venöz kana da geçebildiklerinden 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> bileşiğidir<sup>16</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. Prostaglandin tayini sıklıkla bu metabolit ölçülerek yapılmaktadır<sup>3, 11, 17</sup>.

Prostaglandinlerin  $\beta$  ve  $\omega$  oksidasyonunu sağlayan enzimler ise karaciğer, akciğer, böbrek ve bağırsaklarda bulunmuştur. 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 tamamlandıkça, 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. Backle, M. A.: Synthesis and catbolism of cyclo-oxygenase products. Prostacyclin, Tromboxane and Leucotrienes. (Ed. Moncada, S.) Brith. Med. Bull. 39 (3): 214, 1983
4. Crawford, A. M.: Background to essential fatty acids and their prostanoid derivatives. Prostacyclin, Tromboxane and Leucotrienes. (Ed. Moncada, S.) Brith. 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 F<sub>4</sub>. 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., Lippto, 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 Yönünden Tıbbi 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<sub>2</sub>. 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 Journn. of pharmaceut. Sc. 61: 2756, 1972
19. Samuelsson, B. and al: Prostaglandins and thromboxanes. Ann. Rev. Biochem. 47: 995, 1978
20. Sirois, P., Borgent, 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.: Lipxygenase pathways. Prostacyclin, thromboxane and leucotrienes. (Ed. Moncada, S.) Brith. Med. Bull. 39 (3): 219, 1983.