

## PROSTAGLANDİNLER

Baki Yılmaz\*

Prostaglandines

**Résumé:** Les prostaglandines sont constituées des acides gras essentiels insaturés de vingt atomes de carbone. Elles se divisent en groupes principaux: A, B, C, D, E, F et I. Ce sont des produits formés à peu près dans chaque tissu, en particulier dans les vésicules séminales et ayant des effets très différents. Elles présentent ces effets soit dans le tissu qu'ils ont formé soit au voisinage de celui-ci.

Les prostaglandines sont largement utilisées en médecine-vétérinaire. Par exemple,  $PGF_2$  provoquant une stimulation des muscles lisses utérins, sont fréquemment utilisés particulièrement dans les cas d'accouchement. On les utilise encore dans l'observation de l'oestrus et de l'ovulation.

Dans ce travail, on a le but d'étudier la formation et la sécrétion des prostaglandines.

**Özet:** Prostaglandinler, yirmi karbon atomlu esansiyel doymamış yağ asitlerinden oluşur. A, B, C, D, E, F ve I gibi ana sınıflara ayrılır. En çok vezikula seminalisler olmak üzere organizmada hemen her dokuda oluşan ve çok değişik etkileri olan maddelerdir. Etkilerini oluştukları dokularda ya da bu dokunun yakınında gösterirler.

Prostaglandinler veteriner hekimlikte geniş kullanım alanı bulmuştur. Örneğin,  $PGF_{2\alpha}$  uterus düz kaslarının kasılmasına neden olduğundan, özellikle doğum ve bununla ilgili olaylarda çok sık kullanılmaktadır. Ayrıca kızgınlığın (östrus) ve ovülasyonun iyi izlenebilmesi için prostaglandinlerden yararlanılır.

Bu derlemede prostaglandinlerin oluşumu, salınımı ve etkisi ana hatlarıyla gözden geçirilmektedir.

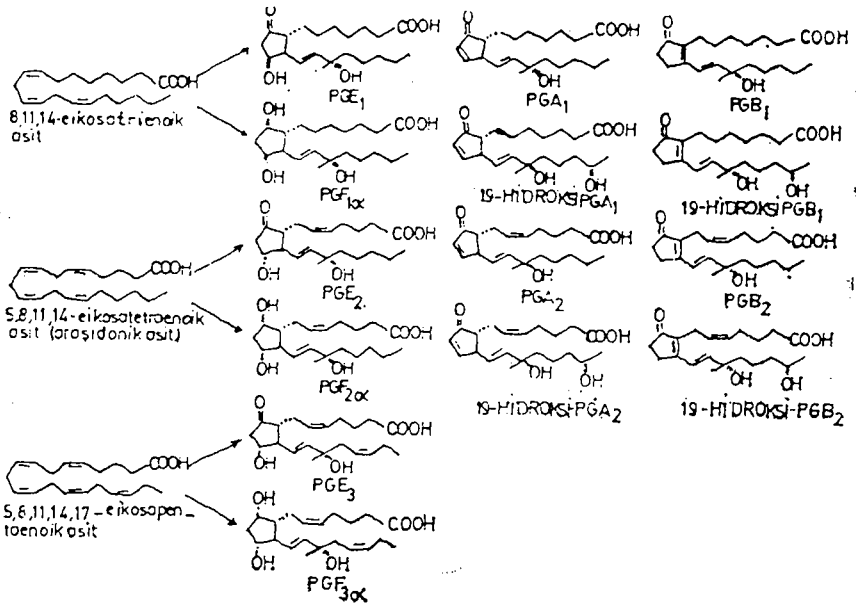
\* Prof. Dr. A. Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

## Giriş

Son yıllarda üzerinde durulan konulardan biri de prostaglandinlerdir. Prostaglandinler hormon olmamakla birlikte, etkisini yerel hormonlar gibi salındıkları dokularda ya da bu dokuların yakınında gösteren maddelerdir. Önceleri yalnız prostattan salındığı sanılarak bu maddelere prostaglandin adı verilmiştir. Ancak yapılan araştırmalar sonucunda prostaglandinlerin çoğunluğunun vezikula seminalislerden salındığı anlaşılmıştır. En çok da insan ve koçların seminal sıvısında bulunur. Ayrıca uterus, beyin, deri, bağırsaklar, böbrekler, akciğerler, timüs, iris, damar çeperi, pankreas, aybaşı (mentstürasyon) sıvısı olmak üzere memelilerin hemen her dokusunda prostaglandinler oluşur. Bu maddeler, organizmanın çok değişik yerlerinden salgınmalarına karşın, prostaglandin adı yanlış olarak yerleşmiş ve halen kullanılmaktadır (1, 8, 16, 23).

İlk kez 1930 yılında insan menisinin (ersuyu) uterusu gevşemeye ya da kasılma neden olduğu gözlemlenmiştir. Aynı yılın ortalarında İngiltere'de Goldblatt ve İsveç'te Von Euler insan menisi ve koçların vezikula seminalislerinden elde edilen doku özlerinin (ekstre), uterus kasımına ve kan basıncında düşmeye neden olduğunu belirlemişlerdir. Von Euler 1934 yılında insan menisinde bulunan ve düz kaslara etkileyen bu maddelerin prostattan salındığını sanarak bunlara prostaglandin adını vermiştir. Ancak 1959 yılında Eliasson, prostaglandinlerin çoğunun prostatta değil de, vezikula seminalislerde oluştuğunu ortaya koymuştur. İsveçli diğer bir araştırmacı olan Bergström'ün öncülüğünde 1960 yılında prostaglandin arı olarak ayırt edildi, yapıları ve biyolojik etkinlikleri aydınlatıldı. İngiltere'de Vane ve çalışma arkadaşları 1971 yılında aspirin ve benzeri ilaçların prostaglandin oluşumunu engellediklerini buldular (17, 18, 20). Yine aynı yıllarda Uganda'da Karim, prostaglandinlerin doğum olgusunu başlattığını ve düşük oluşturduğunu ortaya koymuştur (13). İsveç'te 1970 yılının başlarında Samuelsson ve Hamberg araşidonik asitten oluşan siklik endoperoksitler adı ile de anılan PGG<sub>2</sub>'yi ve PGH<sub>2</sub>'yi ayırt ettiler. Bunu kan pulcuklarında oluşan tromboksanların bulunması izlemiştir. Vane ve çalışma arkadaşları 1976 yılında prostasiklini (PGI<sub>2</sub>) bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar PGI<sub>2</sub>'nin damar içinde kanpulcuklarının çepere yapışmalarını ve kendi aralarında kümeleşmelerini önleyen önemli bir madde olduğunu ortaya koymuşlardır. Bergström, Samuelsson ve Vane bu alandaki çalışmalarından ötürü 1982 yılı Nobel Tıp ödülünü almışlardır (14, 17).

Prostaglandinler, organizmada üç, dört ya da beş çift bağ içeren 20 karbonlu doymamış yağ asitlerinden türer. Bunlar, üç çift bağ içeren 8, 11, 14 eikosatrienoik asit; dört çift bağ içeren 5, 8, 11, 14 eikosatetraenoik asit (araşidonik asit) ve beş çift bağ içeren 5, 8, 11, 14, 17 eikosapentaenoik asitlerdir (Şekil 1). Prostaglandinler oluşurken bu yağ asitleri ikiye çift bağını yitirir. Böylece anılan üç yağ asitinden sırasıyla yan zincirlerinde bir çift bağ bulunan (monoenoik), iki çift bağ bulunan (dienoik) ve üç çift bağ bulunan (trienoik) prostaglandinler oluşur. Memelilerde iki çift bağ içeren (dienoik) prostaglandinlerin en önemli kaynağı araşidonik asittir. Araşidonik asit, hücre zarında diğer iki yağ asitlerine oranla daha çok bulunur. Dolayısıyla memeli vücudunda en çok bulunan prostaglandinler de iki çift bağı olan (dienoik) araşidonik asitten oluşanlardır (7, 9, 17, 18, 20). Memelilerde, yan zincirinde üç çift bağ bulunanlar normal durumda az oluşur. Ancak, balıklar ve diğer deniz hayvanlarında prostaglandin oluşumunda en önemli öncü madde 5, 8, 11, 14, 17- eikosapentaenoik asittir. Bu yüzden balık yağında 5, 8, 11, 14, 17- eikosapentaenoik asit yüksek oranda bulunur. Soğuk sularda yaşayan balıklarla beslenen eskimolarda, balık yağındaki 5, 8, 11, 14, 17-

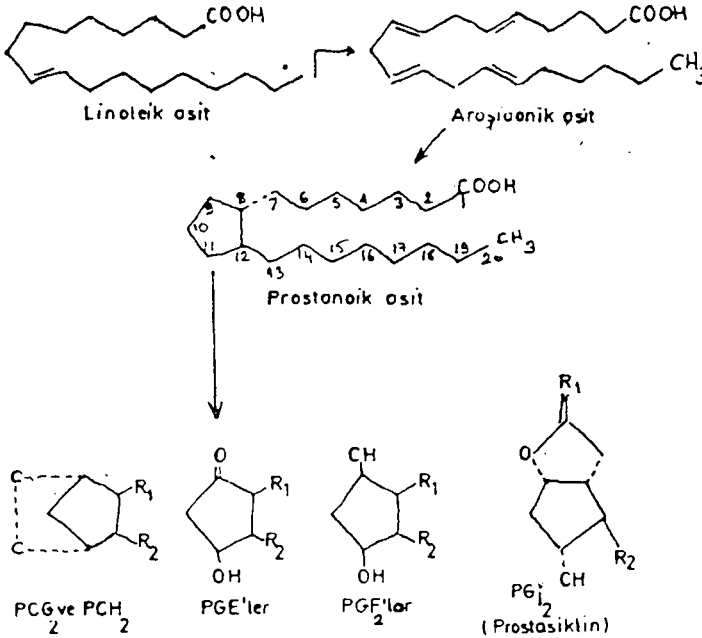


Şekil 1. Prostaglandinlerin ve öncü maddelerinin yapısı (7).

Figure 1. Constitution des prostaglandines et ses précurseurs (7).

eikosapentaenoik asit oranının yüksek olması nedeniyle üç çift bağ içeren (trienoik) prostaglandin türevleri vücutta önemli ölçüde oluşabilir. Eskimolarda ateroskleroz ve miyokart enfarktüsü gibi kalp hastalıklarının az görülmesinin nedeni, bunların çok fazla balık yağı tüketmelerine bağlanmaktadır (7, 14).

Prostaglandinlerde siklopentan halkası içeren yirmi karbon atomlu ana iskelet prostanoik asittir. Prostanoik asit, araşidonik asit ve diğer yirmi karbonlu (eikosaenoik) asitlerin halkalılışması ile oluşur. Prostanoik asit, ortasında beş karbonlu halka (siklopentan halkası) ve iki düz yan zincir içeren 20 karbonlu doymamış bir asittir. Düz (alifatik) zincirin bir ucunda karboksil grubu, diğer ucunda metil grubu bulunur (Şekil 2). Siklopentan halkası, üzerinde yer alan gruplara ve çift bağların sayısı ile konumlarına göre değişik adlar alır. Ayrıca, OH gruplarının siklopentan halkası düzleminin üstünde ya da altında bulunmasına göre de alfa ve beta izomerlerine ayrılır. Prostanoik asitin gerek siklopentan halkası, gerekse düz yan zincirleri üzerindeki eklenti ya da çift bağ durumuna göre çeşitli tür pros-



Şekil 2. Bazı prostaglandinlerin yapısında bulunan siklopentan halkaları (14, 20).

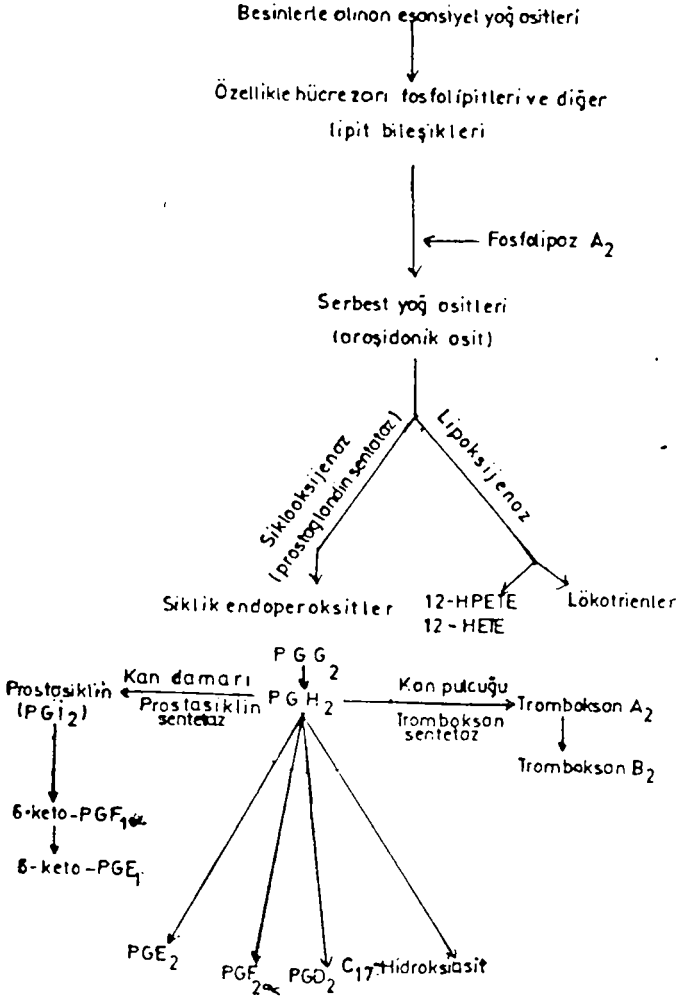
Figure 2. Constitution du cycle pentagonal situé dans la formation de certaines prostaglandines (14, 20).

taglandinler oluşur (7, 14, 17). Siklopentan halkasındaki farklılığa göre A, B, C, D, E, F ve İ gibi ana sınıflara ayrılır. E, F ve D sınıfı prostaglandinlere birincil (primer) prostaglandinler adı verilir. Çeşitli hücrelerde dağılmış biçimde bulunan ve birincil prostaglandinlerin biyolojik yönden en önemli olanları E ve F sınıfı prostaglandinlerdir. Prostaglandin A, B ve C'ler prostaglandin E'den türer ve biyolojik önemleri yoktur. Her sınıf kendi içinde düz yan zincirlerdeki doymamış çift bağ sayısını gösteren ve sınıfı belirleyen harfin alt kesimine konulan 1, 2, 3 doymamış çift bağ sayıları ile simgelenir ( $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGE_3$ ). Ayrıca prostaglandinin izomerini açıklamak için bu alt sayıların hemen yanına yunan harfleri eklenir ( $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGF_{3\alpha}$ ). Doğada en çok birincil prostaglandin bileşiklerine raslanır. Başlıcaları  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGE_3$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGF_{3\alpha}$ 'dır (9, 17, 20).

### Oluşumu

Az önce de değinildiği gibi prostaglandinler prostanoik asit türevidir. Prostanoik asit, özellikle insan ve diğer memelilerde araşidonik asitten oluşur. Aynı zamanda araşidonik asit, alınan besinlerdeki linoleik asitten de türemektedir. Besinlerle alınan bu yağ asitlerinin büyük bir kesimi fosfolipitlerin yapısına girer. Prostaglandin oluşumunda kullanılan yağ asitlerinin başlıca kaynağı hücre zarı fosfolipitleri, daha az olarak da diğer lipit bileşikleridir (Şekil 3). Hücre zarı fosfolipitlerindeki araşidonik asit, fosfolipaz  $A_2$  enzimi etkisi ile serbest hale gelir. Serbest hale geçen araşidonik asit ise hemen siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimi ile alt ürünlerine dönüşür. Örneğin, siklooksijenaz enzimi etkisi ile  $PGG_2$  oluşur. Aspirin, indometasin, steroid yapıda olmayan bazı yangı giderici ilaçlarla, siklooksijenaz enzimi etkinliği azalır. Buna karşın katekolaminler, serotonin ve östrojenler siklooksijenaz etkinliğini artırır.  $PGG_2$  daha sonra hidroksiperoksidaz etkisi ile  $PGH_2$ 'ye dönüşür.  $PGG_2$  ve  $PGH_2$ 'ye siklik endoperoksitler de denir. Bunlar kimyasal olarak oldukça dayanıksızdır (7, 17, 20).

E, D ve F grubu prostaglandinler  $PGH_2$ 'den oluşur. Hücrelerde oldukça yaygın biçimde bulunan endoksiperoksidaz E izomeraz enzimi etkisiyle  $PGH_2$ 'den  $PGE_2$  oluşur.  $PGF_2$ 'nin enzim etkisi olmaksızın  $PGH_2$ 'nin doğrudan doğruya indirgenmesi sonucunda oluştuğu sanılmaktadır. İnsanlarda, yalnız kan pulcuklarında bulunan D-izomeraz enzimi bu hücrelerde  $PGH_2$ 'den  $PGD_2$  oluşumunu sağlamak tadır. C17-hidroksiasit  $PGH_2$ 'nin yıkım ürünüdür (5, 14, 17).



Şekil 3. Prostaglandinlerin oluşumu.

Figure 3. Formation des prostaglandines.

Başlıca kan damarı endoteline yerleşmiş bulunan prostasiniklin sentetaz enzimi, PGH<sub>2</sub>'yi dayanıklı olan prostasinikline (PGI<sub>2</sub>) dönüştürür. 15-hidroperoksi araşidonik asit ve 13-hidroperoksilinoleik asit prostasiniklin sentetaz enziminin etkinliğini azaltır. PGI<sub>2</sub>'de enzim etkisi olmaksızın hidrolizle hızlı bir şekilde 6-keto PGF<sub>1α</sub>'ya dönüşür.

6-keto  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGI}_2$ 'den daha dayanıklı, fakat etkisi daha zayıftır. Böbrek, karaciğer, diğer bazı dokularda bulunan 9-hidroksi prostaglandin dehidrojenaz enzimi, 6-keto  $\text{PGF}_{1\alpha}$ 'yı dayanıklı 6-keto  $\text{PGE}_1$ 'e çevirir. 6-keto  $\text{PGE}_1$ 'nin kalp damar ve kan pulcuklarına karşı etkisi insanda  $\text{PGI}_2$ 'nin etkisinden oldukça zayıftır (1, 14, 17).

Kan pulcuklarında bulunan tromboksan sentetaz enzimi etkisi ile de  $\text{PGH}_2$ 'den tromboksan  $\text{A}_2$  oluşur. Yarı ömrü çok kısa (yaklaşık 30 sn) olan tromboksan  $\text{A}_2$ , enzim etkisi olmaksızın daha dayanıklı tromboksan  $\text{B}_2$ 'ye dönüşür. İmidazol ve 1-metil imidazol tromboksanların oluşumunu engeller (12, 21).

### Salınımı

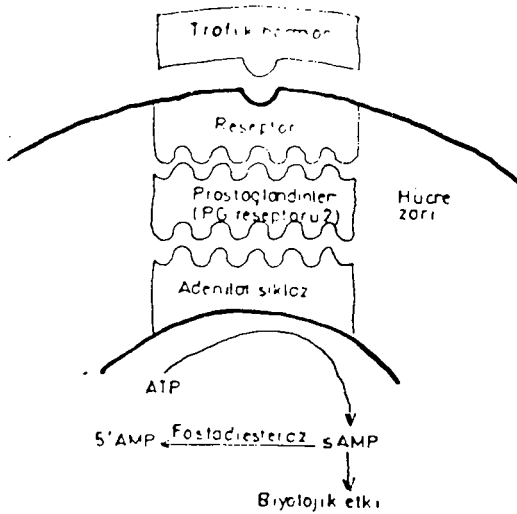
Prostaglandinler oluştukları dokularda depo edilmez, oluşur oluşmaz hemen salınır. Herhangi bir etken tarafından prostaglandin oluşumunun artması, salınımının da artmasına neden olur. Prostaglandin oluşumunun azalımı ile prostaglandin salınımı azalır. Örneğin, aspirin, indometasin ve diğer yangı giderici, ağrı kesici ilaçlar siklo-oksijenaz enzimini kısıtlayarak dokulardan prostaglandin salınımını azaltır. Prostaglandin oluşumu ve salınımı için çeşitli uyarılar bulunmaktadır. Bunlar, sinirsel uyarı, organ ve dokularda oksijen azlığı (hipoksi), serotonin, asetilkolin, histamin, norepinefrin, vazopresin, anjiotensin II ve bradikininidir.

İnsanlarda erkek seminal sıvıda ml'de  $25\mu\text{g}$   $\text{PGE}_1$ ,  $22\mu\text{g}$   $\text{PGE}_2$ ,  $5.5\mu\text{g}$   $\text{PGE}_3$  ve  $8\mu\text{g}$  kadar  $\text{PGF}$  bulunmaktadır.  $\text{PGA}$  ve  $\text{PGB}$ 'nin toplamı ml'de  $50\mu\text{g}$ 'dır. 19-hidroksi  $\text{PGA}$  ve  $\text{PGB}$ 'nin toplamı ise ml'de  $200\mu\text{g}$ 'dır (1, 5, 17, 20).

### Etkileri

Prostaglandinler, etkisini oluşturdukları dokularda ya da bu dokuların yakınında yerel olarak gösterir ve etkileri çok değişiktir. Aynı tür prostaglandin bir dokuda adenilat siklazı uyarırken, diğer bir dokuda engelleyebilmektedir. Bu etkiler hayvan türüne göre de değişebilmektedir. Prostaglandinlerin etkisinin hedef hücrenin zarında bulunan özel prostaglandin reseptörlerin etkinleşmesine bağlı olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Etkilerin çeşitliliği ve bazen zıt yönde olması nedeniyle, birden fazla reseptör türünün bulunduğu sanılmaktadır (8, 9, 14, 17).

Prostaglandinler, tiroit uyarıcı hormon (TSH), adrenokortikotrop hormon (ACTH) ve lüteinleştirici hormonunun (LH) etkilerinin tiroit, böbreküstü bezi korteksi ve yumurtalıklar ya da testisler gibi hedef dokulara ulaşımında rol oynar. Bu trofik hormonlar hücre zarındaki reseptöre bağlanır (Şekil 4). Bu durum prostaglandin sentetaz enzimi etkinliğinin artmasına neden olur. Böylece prostaglandin oluşumu artar. Prostaglandinler de büyük bir olasılıkla özel bir prostaglandin reseptörü aracılığıyla hücre zarındaki adenilat siklazı etkin hale getirir. Sonuçta prostaglandin etkisi ile artan siklik AMP hedef hücrelerin işlevini artırır. Burada prostaglandinler ikinci haberci, siklik AMP ise üçüncü haberci olarak görev yapmaktadır. Buna karşın hücrenin işlevi baskı altında tutulursa, siklik AMP'de bir azalış söz konusudur. Prostaglandinler hemen hemen her hücrede AMP'ye etkir. Oysa parathormon böbreklerde ve kemiklerde siklik AMP oluşumunu artırırken, diğer dokularda bu etkisini göstermez. Prostaglandinlerin bazı sistemlerde siklik AMP birikimini artırırken, bazılarında önlemesi (yağ doku) henüz aydınlığa kavuşmamıştır (7, 14, 17).



Şekil 4. Prostaglandinlerin etkisi (17).  
Figure 4. Effet des prostaglandines (17).



*Kalp-damar sistemine etkisi:* Prostaglandinler genelde bütün damarları genişletir ve kan basıncını düşürür. Damar düz kaslarına doğrudan doğruya etkidikleri gibi adrenerejik sinir uçlarında norepinefrin salınımını kısıtlayarak dolaylı olarak damar genişlemesine neden olabilirler. Böylece hem çevresel damarları genişletme, hem de böbreklerden fazla sodyum iyonlarının atılımına neden olduğu için kan basıncını düşürür (1, 2, 3). Özellikle, A ve E sınıfı prostaglandinler damarları genişletir ve kan basıncını düşürür. Damar genişlemesi arteriollerde, prekapiller damarlarda, büzgeçlerde (sfinkterler) ve postkapiller venüllerde daha belirgindir.  $PGA_2$  insanlarda uygulandığında arterioller genişler. Buna bağlı olarak kan basıncı düşer, kalp atım sayısı hızlanır ve kalbin dakika hacmi artar.  $PGA_1$ 'in de buna benzer bir etkisi vardır. Fakat, bu etki  $PGA_1$  toplardamardan yavaş yavaş verildiği (perfüzyon) süre içerisinde devam eder.  $PGA_1$ 'in başlangıç etkisi, böbreklerin kabuk kesiminde (korteks) kan akışını artırır. Bu durum sodyum, potasyum ve aşırı su yitirilmesi ile birlikte kan hacminin % 10 kadar düşmesine neden olur. Daha sonra bunu böbrek dışındaki atardamarların genişlemesi ve kan basıncının (tansiyon) normal düzeye inmesi izler. Böbreklerde kan basıncındaki değişimlere karşın kan akışının değişmez (sabit) kalması,  $PGE_2$ 'ye benzer bir maddenin etkisiyle sağlanmaktadır. İndometasin bu düzenlemeyi (otoregülasyon) etkisiz kılar. Nitekim uzun süre aspirin kullanımını prostaglandin oluşumunu engelleyerek kan basıncının yükselmesine neden olabilir.  $PGE_2$ , prostasiklin ( $PGI_2$ ), 6-keto  $PGE_1$  arterioller, prekapiller büzgeçleri (sfinkterler), kılcal damarları, venülleri,  $PGE_2$  ise özellikle burun mukozasındaki damarları genişletir (3, 12, 14).

*Kanın şekilli elemanları ve trombüs oluşumuna etkisi:* Normal koşullarda bir damarda kan pulcukları endotel hücrelerine yapışmaz. Çünkü endotelin düzgün oluşu ve iç yüzeyine adsorbe edilen negatif yüklü tek moleküllü protein katmanı, kan pulcuklarını ve pıhtılaşma faktörlerini iterek pıhtılaşmaya engel olur. Diğer yandan en çok prostasiklin ( $PGI_2$ ) olmak üzere  $PGE_1$  ve daha az olarak da  $PGF_{1\alpha}$  ve 6-keto  $PGE_1$  damar iç yüzeyindeki hücrelerde adenilat siklaz enzimini uyararak ve hücrelerde siklik AMP düzeyini artırmak suretiyle kan pulcuklarının birbirine yapışarak kümeleşmesini (agregasyon) önler. Aynı zamanda  $PGI_2$  kan pulcuklarının damar endoteline yapışmasını (adezyon) da önler, fakat bu etki kan pulcukları kümeleşmesini engelleyici etkisi kadar güçlü değildir (10, 11).

Ancak, damar endotelinde çeşitli nedenlerle bir örselenme (zedelenme) olduğunda, endotel yüzeyi pürüzlü bir duruma geçer. Örselenen yerden prestasiklin sentetaz enzimi uzaklaşır ve  $PGI_2$  oluşmaz. Bu durumda kan pulcukları endotelaltı ya da daha derin katmanlarda bulunan kolajen telciklerine hemen yapışır (adezyon). Yapışma sırasında kan pulcuklarının biçimleri değişir, içerdikleri ADP, serotonin, trombosit faktör 3 ve 4,  $PGE_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ , tromboksan sentetaz, tromboksan  $A_2$  v.b. maddeleri ortama verilir. Siklik endoperoksidler ( $PGG_2$  ve  $PGH_2$ ),  $PGE_2$  kan pulcukları kümeleşmesini artırır. Ayrıca tromboksan  $A_2$  güçlü bir damar büzücü etkisi yanında, kan pulcuklarının kümeleşmesini daha da artırır. Böylece trombüs oluşumu kolaylaşır. Tromboksan  $A_2$  kan pulcuklarından kalsiyum iyonlarının salınımını sağlayarak dolaylı bir biçimde adenilat siklazı azaltır. Tromboksan  $A_2$ , kan pulcuklarının temel siklik AMP düzeyini azaltmaz; fakat prostasiklin ( $PGI_2$ ) ve benzeri maddeler tarafından uyarılan hücrelerde artmış siklik AMP düzeyini düşürür (5, 17).

Trombüs oluşumunda  $PGI_2$  ve tromboksan oranı çok önemlidir. Aspirin ve benzeri maddeler kan pulcukları siklooksijenaz enzimini oldukça azaltarak bu hücrelerde tromboksan  $A_2$  oluşumunu azaltır ve tromboz oluşumunu önler. Bundan dolayı miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalara üç günde bir 200 mg aspirin verilerek tromboza bağlı yan etkiler ve yeniden enfarktüs oluşumu kısmen de olsa önlenabilir (11, 12).

Damar çeperinde prostasiklin sentetaz içeren hücrelerin, ateroskleroz plaklarının oluşumuna neden olduğu sanılmaktadır. Bu plaklarda oluşan lipid hidroperoksidlerin, prostasiklin sentetaz salınımını kısıtladığı saptanmıştır. Bu durumda prostasiklin metabolizmasının bozulması, tromboz yanında ateroskleroz gelişimini de kolaylaştırabilir (11, 12).

Alyuvarlar yumuşak ve esnek olduklarından dış etkilerle biçimleri kolaylıkla değişebilir. Bu özellikleriyle, çaplarından daha küçük olan kılcal damarlardan geçebilir. Kılcal damar sisteminden geçerken biçimleri değişir. Alyuvarların yıkıma uğramaları için biçim değiştirme yeteneklerinin, belirli bir düzeyin altına düşmemesi gerekir. Bu biçim değiştirme yeteneği günün değişik saatlerinde ve çeşitli etmenlere bağlı olarak değişir. Prostaglandinler bu olayda da önemli bir rol oynar.  $PGE_1$  alyuvarların biçim değiştirme yeteneğini artırır,  $PGE_2$  ise azaltır.  $PGF_{2\alpha}$  aybaşı siklusunun belirli zamanları dışında etkisizdir.  $PGE_{1\alpha}$  düşük derişimde ( $10^{-11}M$ ) hemolizi azaltır, yüksek derişimde

( $10^{-9}$ M) ise artırır.  $PGE_2$ ,  $PGE_1$ 'in tersi etki yapar. Aynı zamanda  $PGE$ 'ler ve  $PGA$ 'lar böbreklerde oksijen azlığına (hipoksi) yanıt olarak oluşan eritropoetin üretiminin artışında aracı olarak görev yapar (7, 14, 17).

Deney hayvanlarında oluşturulan bazı kötü huylu urlarda prostatiklinin ( $PGI_2$ ) metastaz oluşumunu engellediği belirlenmiştir. Burada  $PGI_2$ 'nin işlevi, damar içerisinde kan pulcuğu kümeleşmesini ve dolayısıyla kılcal damar tıkanmasını önlemesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Kanserli hastaların sağaltımı bakımından büyük değeri olan bu gözlemin uygulamadaki önemi henüz yeterince aydınlanmamıştır.

*Böbreklere etkisi:* Böbrek damarlarında daha çok  $PGI_2$ , intersiyel doku, distal tübülüs ve toplayıcı borucukların epitelinde ise  $PGE_2$  oluşur. Bedende sıvı hacminin azalımı, sidik söktürücü (işetici) ilaç verilmesi, tuz alımının kısıtlanması ya da hemodiyaliz yönteminin uygulanması böbreklerde prostaglandin oluşumunun artmasına neden olur (2, 5, 10).

$PGI_2$  ve  $PGE_2$  güçlü bir biçimde böbrek damarlarını genişleterek damar direncini düşürür ve böbrekte kan akışını artırır.  $PGE_2$  kan akışındaki değişimlerden bağımsız olarak distal tübülüs ve toplayıcı borucuklarda bulunan adenilat siklazın etkinliğini azaltır ve diüretik etki yapar. Antidiüretik hormon tarafından suyun geri emiliminin azalımını sağlar ve dolayısıyla aşırı sidik çıkarılmasına (diürez) neden olur. Ayrıca  $PGE_2$  distal tübülüs ve toplayıcı borucuklarda sodyum, potasyum ve klor geri emilimini azaltır. Sonuçta sidikle birlikte sodyum, potasyum, su fazla çıkarılır ve kan hacmi % 0,10 kadar azalır. Daha sonra böbrek dışındaki atardamarlar genişler ve kan basıncı (tansiyon) normal düzeye iner. O halde sözü edilen bu prostaglandinler hem böbreklerde ve hemde çevresel damarlarda kan basıncını düşürmektedir. Nitekim,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGA_1$ ,  $PGA_2$ ,  $PGG_2$  ve  $PGH_2$  verildiğinde böbrek damarlarının genişlediği, kan akışının arttığı ve sodyum çıkarılmasının hızlandığı saptanmıştır. Tromboksan  $A_2$  verildiğinde ise böbrek damarlarının büzüldüğü belirlenmiştir. Uzun süre aspirin kullanımı ise prostaglandin oluşumunu engellemek suretiyle kan basıncının yükselmesine neden olabilir (12, 17, 18).

$PGI_2$  ve bunun metaboliti olan 6-keto  $PGE_1$ 'in böbreklerde renin salınımını uyardığı sanılmaktadır.  $PGE_2$  de böbreklerden renin salınımını artırır. Diğer yandan  $PGF_{2\alpha}$  ve indometasin renin salınımını

azaltır. Anjiotensin II ve anjiotensin III'ün böbreküstü bezi korteksinde aldosteron oluşumu ve salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinin kısmen prostaglandinler aracılığı ile olduğu açıklığa kavuşmuştur.  $PGI_2$  böbrekten eritropoetin salınımını da artırır (1, 2, 11).

*Mide-bağırsak sistemine etkisi:* Prostaglandinlerin öncü maddesi olan araziidonic asit,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  ve  $PGI_2$ , mide-bağırsak sisteminin uzunlamasına düz kaslarının kasılmasına neden olur.  $PGF_{2\alpha}$  hem uzunlamasına, hem de dairesel düz kasları kasar. Siklik endoperoksitler ve tromboksan  $A_2$ 'de uzunlamasına kaslarda büzücü etki yapar. Fakat, bu etkileri  $PGE$ ,  $PGF$  ve  $PGI_2$  kadar güçlü değildir. Mide-bağırsak sistemi  $PGA_1$ ,  $PGA_2$ ,  $PGD$ 'ye duyarsızdır.  $PGE_1$  ve  $PGE_2$  mide-bağırsak sisteminin dairesel kaslarını ve kardiya büzgecini (sfinkter) gevşetir. Hayvanlar üzerinde invitro koşullarda yapılan araştırmalarda  $PGE$  ve  $PGF$ 'lerin bağırsak hareketleri üzerindeki etkilerinin kesin olmadığı bildirilmektedir. İnsanda E grubu prostaglandinler uygulandığında bulantı, kusma, karın ağrıları ve sürgüne neden olabilir.  $PGE$ 'ler ve  $PGF$ 'ler, özellikle düşük yapmak için kullanıldığında bu yan etkiler ortaya çıkabilir (1, 9, 14, 18).

Alınan besinler, histamin, gastrin, kafein, insülin ve vagus sinirinin uyarılması ile midede oluşan hidroklorik asit (HCl) salınımı,  $PGA_1$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  ve  $PGI_2$  etkisi ile azalır. Buna karşın, mide ve ince bağırsakların müköz salgısı, pankreasın dış salgısı artar. Burada da sözü edilen prostaglandinlerin asit salınımı üzerindeki engelleyici etkisi adenilat siklaz aracılığı ile siklik AMP oluşumunu artırmakla olmaktadır. Gerçekten siklik AMP hidroklorik asit salınımını önler. E sınıfı prostaglandinler midede asit ve pepsin salınımını azaltmaları nedeniyle peptik ülser olgularında sağaltım amacıyla kullanılır. Bu amaçla ağız yoluyla altı saatte bir 100-200  $\mu$ g verilir. Önceden  $PGE_1$  ve  $PGE_2$  verilerek mide ve duodenum ülserleri de önenebilir (1,10,14).

$PGE$ 'ler ve  $PGF$ 'ler insanda bağırsak hareketlerini ve gerimini (tonus) artırır. Bu etki doğrudan doğruya düz kaslar üzerine olmaktadır; çünkü atropinle bağırsak hareketleri ve tonus azalmaz (5, 18).

$PGE_1$ ,  $PGA_2$  ve  $PGF_2$  incebağırsak mukozasından sodyum ve suyun emilimini çok azaltır. Öyle ki kolerada görülen ölçüde sulu bir sürgüne neden olabilir. Nitekim  $PGE_1$ ,  $PGA_2$  ya da  $PGF_{2\alpha}$  uyuşturum (anestezi) altındaki köpeklere damar içine yavaş yavaş (enfüzyon şeklinde) verildiğinde hemen su ve elektrolit (Na, K, Cl).

çıkarılmasına neden olur. Prostaglandinlerin bu etkisi kolera toksininin etkisine benzemektedir. Çünkü hem kolera toksini, hem de PGE<sub>1</sub> bağırsak mukozasında adenilat siklaz ve siklik AMP'nin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kolera olaylarında oluşan çok sulu sürgün (ishal), prostaglandin üretimi ve salınımına bağlanmaktadır (1, 15, 17).

*Solumun sistemine etkisi:* PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> bronş düz kaslarını gevşetir ve bronşları genişletir. Buna karşın PGF<sub>2α</sub> bu düz kasları kasar, dolayısıyla bronşların daralmasına neden olur. Düşük yaprak amacıyla kadınlara toplardamardan verildiğinde de PGF<sub>2α</sub>'nin bu etkisi belirgin olarak gözlemlenebilir. PGE<sub>1</sub> ve PGF<sub>2α</sub> insan akciğerlerinde bulduklarından, bronşiyal astım nöbetlerinin oluşumunda rol oynadıkları ileri sürülmüştür. Bazı astımlılarda aspirin ve indometasin gibi ilaçlar bronş spazmına, bronş mukozasında lipoksijenaz ürünlerinin oluşumunu hızlandırarak mukoz salgı artmasına neden olur. Ayrıca bronş kanserlerinde dokuda yüksek oranda PGF<sub>2α</sub> bulunduğu saptanmıştır (9, 14, 20).

*Merkezsiz ve çevresel sinir sistemine etkisi:* Prostaglandinler, diğer dokular gibi merkezsiz sinir sisteminde de bulunur. PGE<sub>2</sub>'ye beyinde en çok hipokampus, eminensia medialis ve pinal bezde rastlanılmıştır. PGİ<sub>2</sub> ise beyin-omurilik sıvısında bulunur ve kaynağı damar endotelidir. Özellikle, PGE<sub>2</sub> yatıştırma (sedasyon) ve uyuşukluk yapar. PGF<sub>2α</sub>'nin merkezsiz sinir sistemi içine verilmesi beden ısısının yükselmesine (ateş) ve buna ilişkin kırınglık gibi hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Enfeksiyon hastalıklarında bakterilerin saldığı ateş yapan (pirojen) maddeler PGE<sub>2</sub> oluşumunu artırarak, hipotalamustaki ısı düzenleyen merkeze etkili olduğu sanılmaktadır. Aspirin ve benzeri ilaçlar prostaglandin oluşumunu azaltarak ateşi düşürür (9, 14, 15, 20).

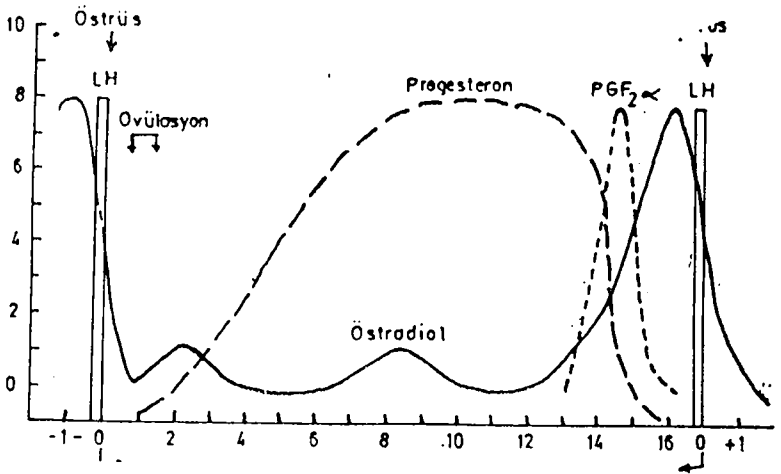
Henüz kan beyin engeli oluşmamış birkaç günlük civcivlere PGE<sub>1</sub> verildiğinde konvülsiyonları önleyen yatıştırıcı etkiye, PGE<sub>2α</sub> ise opistotonus ve bacaklarda gerginliğe neden olur. Kedilerin beyin karıncıkları içine PGE<sub>1</sub> verilmesi kendiliğinden oluşan hareketlerin uzun süre durmasına neden olur. Sıçanda PGE<sub>2</sub>'nin hipotalamusun belirli yerine ya da beyinde üçüncü karıncık içine verilmesi sonucunda sempatik etkinlik aşırı ölçüde artar ve kan basıncı yükselir (14, 17).

Prostaglandinler, genellikle nöroefektör kavşaklarda, kolinerjik sinir uçlarında asetilkolin salınımını artırır. PGE'ler sempatik adre-

nerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımını çoğunlukla kısıtlar.  $PGF_{1\alpha}$  ve  $PGF_{2\alpha}$  ise kısmen damar düz kaslarında sempatik sinirleri uyarak norepinefrin salınımını kolaylaştırır.  $PGE_2$  insanlara deri içi verildiğinde ağrıya neden olur. Aynı şekilde deney hayvanlarında bradikininle oluşturulan ağrıyı ve otonomik refleksleri artırır. Prostaglandin çözeltileri, göz, burun, boğaz ve alt solunum yolları mukozasına yerel olarak uygulandığında irkildir (10, 12, 14, 15, 17).

Prostaglandinler ağrı duyusunu ileten sinirler üzerine doğrudan doğruya uyarı yaparak değil, duyu reseptörlerinin uyarıcı maddeler (bradikinin gibi) karşısında eşğini düşürmek suretiyle ağrıya neden olmaktadır (15, 20).

*Endokrin sisteme etkisi:*  $PGE_2$  hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon salınımını uyarır. Bunun sonucunda ön hipofizden lüteinleştirici hormon ve folikül uyarıcı hormon salınımı artar (Şekil 5). Ayrıca prostaglandinler, lüteinleştirici hormon, tiroit uyarıcı hormon (tirotropin), adrenokortikotrop hormon etkilerinin hedef organlara ulaşımında da rol oynar (5, 7, 18, 19).



Şekil 5. Koyunda östrus siklusunu (17, 20).

Figure 5. Cycle oestral chez la brebis (17, 20).

Tiroit, prostaglandinlerden zengin bir dokudur. Tiroit uyarıcı hormon (TSH), tiroit hormonlarının oluşumunu artırması yanında  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$  oluşumunu da artırır.  $PGE_1$ , tiroite şırınga

ile verildiğinde, tiroit uyarıcı hormonun (TSH) etkisine benzeyen uyarıcı etkiye neden olur. Tiroit kanserlerinde  $PGE_1$ ,  $PGF_{2\alpha}$  salınımı aşırı ölçüde artar. Bu nedenle bağırsak krampları ve aşırı sürgün görülür (7, 18, 19).

Prostaglandinler, tiroitte hücre zarına bağlanarak adenilat siklazı etkin hale getirir ve siklik AMP'yi artırır. Fakat, prostaglandinlerin tiroit uyarıcı hormonun tiroitte bağlanma yerleri ve etkileri birbirinden değişiktir (7, 14, 17).

$PGE_1$  ve  $PGE_2$  böbreküstü bezi korteksinde steroid hormonların oluşumunu hızlandırır, aldosteron ve kortizol salınımını artırır. Ayrıca, prostaglandinlerin hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon, ön hipofizden ACTH salınımına da etkili olduğu sanılmaktadır (10, 15).

Prostaglandinler, özellikle  $PGE_1$  ve  $PGE_2$  paratiroid hormonun- kine benzer bir etki ile kemiklerden kalsiyum salınımını artırır. Patolojik durumlarda, özellikle  $PGE_1$  ve  $PGE_2$ 'nin adenilat siklazı uyardıkları, siklik AMP birikimine ve parathormon salınımının artmasına neden olduğu bilinmektedir. Başka bir deyişle anılan prostaglandinler ancak parathormon salınımının düzensiz olduğu durumlarda fizyolojik olmayan bir salgı uyarıcısı olarak rol oynayabilir. Özellikle  $PGE_1$  ve  $PGE_2$  parathormonunkine benzer bir etki ile kemiklerden kalsiyum salınımını artırır (1, 18).

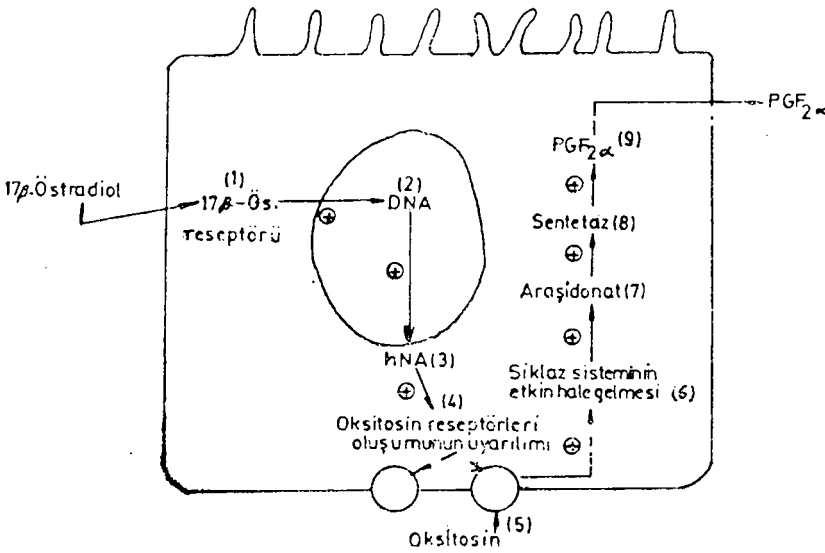
Kemiklerde kanser metastazlarında, bazı meme kanserlerinde ve paratiroidin iyi huylu urlarında (adenom) prostaglandinler kemikten kalsiyum salınımına neden olurlar. Aspirin ve indometasin hiperkalsemiyi azaltabilir (1, 17).

*Uterus ve ovidukt üzerine etkisi:* İnsanlarda erkeklerin, hayvanlarda koçların üreme sisteminin çeşitli kesimlerinde bol miktarda prostaglandin oluşur. Bundan dolayı bu iki türün spermasında fazlaca prostaglandin bulunur. İnsan menisinde toplam prostaglandin düzeyi ml'de birkaç yüz  $\mu g$ 'dir. Bu değer beden sıvılarındaki prostaglandin düzeyinin yaklaşık bir milyon katıdır. Cinsel birleşim sırasında sperma içindeki prostaglandinler vaginaya boşalır. Buradan kan dolaşımına emilir. Emilen prostaglandinler dışının hormonal durumuna ve prostaglandinlerin türüne bağlı olarak uterus ve ovidukt (tuba uterina) düz kaslarının kasılmalarını uyarır ya da engeller. Örneğin,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  ve  $PGF_{2\alpha}$  uterus düz kaslarının,  $PGF_1$  ve  $PGF_2$  tuba uterinanın kasılmasına,  $PGE_1$  ve  $PGE_2$  tuba uterinanın etkinliğinin azalmasına neden

olur. Bu etkilerinden dolayı uterustan emilen prostaglandinlerin spermatozoonların uterus ve tuba uterinaya geçmesini ve yumurtanın (ovum) döllenmesini kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Özellikle,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  gebelik ve gebeliğin olmadığı durumlarda uterus düz kaslarının kasılmasına neden olur. Sözü edilen prostaglandinler gebeliğin her döneminde uterus kaslarını uyarabilir. Bu uyarıma bağlı olarak düşüklere bile neden olabilirler (1, 18).

*Ovülasyona etkisi:* Ovülasyondan sonra olgun folikülün yerinde korpus luteum gelişir ve buradan progesteron salınımı artar (Şekil 5).

Diğer yandan gelişen ve olgunlaşan folikül, artan oranda  $17\beta$  östradiol salar.  $17\beta$  östradiol, endometrium hücrelerinin sitozolündeki kendine özgü özel bir reseptöre ( $17\beta$  östradiol reseptörleri) bağlanır (Şekil 6). Bu karmaşık oluşum hücrenin çekirdeğine taşınır ve burada DNA'yı etkileyerek mRNA oluşumunu hızlandırır. Haberci RNA'da oksitosin reseptörleri oluşumunu uyarır. Oksitosin, bu reseptörleri etkin hale getirir ve birçok aşamadan sonra  $\text{PGF}_{2\alpha}$  oluşur ve ritmik olarak salınır. Özet olarak  $17\beta$  östradiol uterusta  $\text{PGF}_{2\alpha}$  oluşumunda bir artışa neden olur ve ovülasyondan önce  $\text{PGF}_{2\alpha}$  düzeyi belirgin olarak yükselir. Yükselen  $\text{PGF}_{2\alpha}$  düzeyinin ovülasyon sıra-

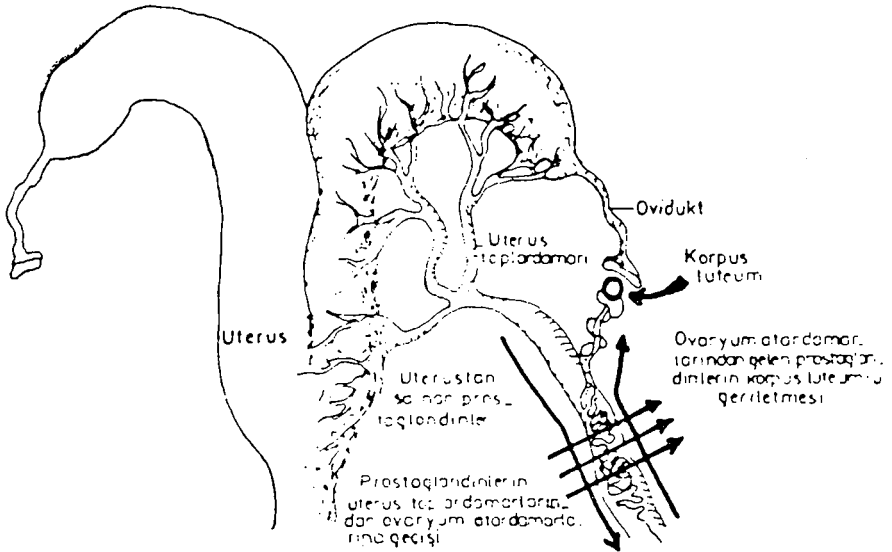


Şekil 6. Östradiol'in  $\text{PGF}_{2\alpha}$  salınımına etkisi (20).  
Figure 6. Effet d'oestradiol sur la sécrétion  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (20).



sında folikül duvarındaki zayıf bir yerden yumurtanın dışarı atılmasını sağlayan kasılma mekanizmasını etkin hale getirdiği sanılmaktadır. Ovülasyondan hemen önce plazma lüteinleştirici hormon düzeyindeki ansızın yükselmenin bu sırada artan  $PGF_{2\alpha}$  düzeyine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Şekil 5). Artan bu prostaglandininin büyük bir olasılıkla hipotalamustan LH salgılatıcı hormonun bu da ön hipofizden lüteinleştirici hormon salınımını kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Nitekim, 25 mg prostaglandin, diöstrus dönemindeki (seksüel siklusun 5.-17. günleri) ineklere kas içi verildiğinde, enjeksiyonu izleyen 2.-5. günlerde kıçgınlık ve ovülasyon oluşumuna yardımcı olur (16, 19, 22).

**Korpus luteuma etkisi:**  $PGF_{2\alpha}$ 'nin diğer bir işlevi de gebe olmayanlarda korpus luteumun yapısal ve işlevsel gerilemesine (luteolizis) neden olmasıdır. Koyunlarda ve büyük bir olasılıkla diğer türlerde  $PGF_{2\alpha}$  uterusu oluştuktan sonra yerel dolaşım ile uterus toplardamarlarına gelir (Şekil 7). Sonra uterus toplardamarından ovaryum atardamarlarına ters akış mekanizması ile geçer ve korpus luteuma ulaşır.  $PGF_{2\alpha}$ 'nin luteolizise etki mekanizması keskin bilinmemekle birlikte, uterus, ovaryum ve korpus luteumun kan damarlarını büzer. Bunun sonucunda luteal hücrelerde kan azlığı (işemi), oksijen azlığı (hipoksi) nedeniyle beslenme yetersizliği gelişir. Böylece  $PGF_{2\alpha}$  etkisi



Şekil 7. Uterusta oluşan prostaglandinlerin korpus luteuma etkisi (20).

Figure 7. Effet des prostaglandines formées dans l'uterus sur les corps jaunes (20).

ile gebe olmayanlarda korpus luteum yapısal ve işlevsel olarak geriler, küçülür progesteron oluşumu ve salınımı azalır. Nitekim koyunda 15. günde progesteron üretiminde bir düşüş görülür (Şekil 5). Bundan sonra plazma östradiolündeki artış, ön hipofizden LH salınımını artırır. Bu da ovülasyonu başlatır ve böylece siklus devam eder (4, 16, 21, 24).

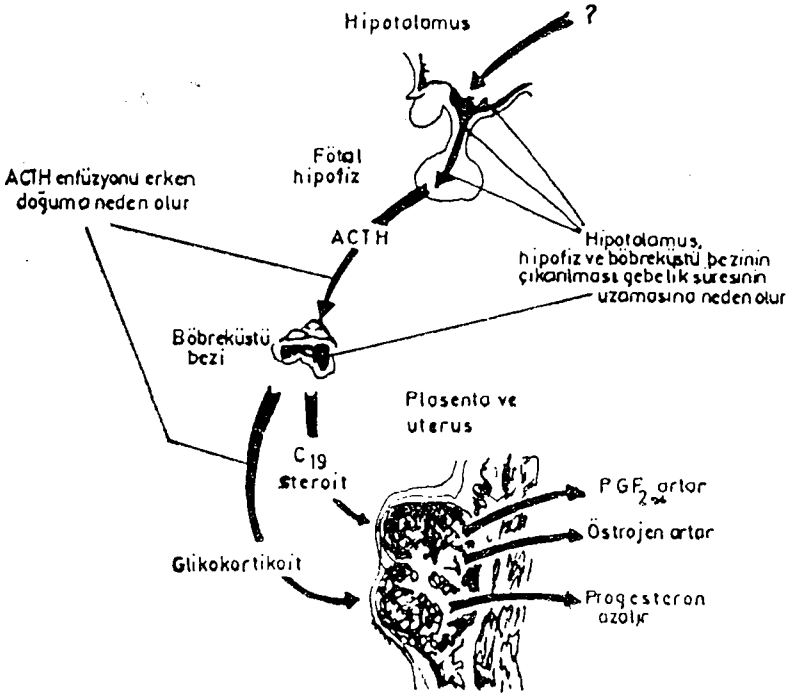
Gerçekten doğal ya da yapay prostaglandinler diöstrus dönemindeki (seksüel siklusun 5. 18. günleri arası) ineklere kas içi 25 mg verildiğinde korpus luteum geriler ve küçülür. Kandaki progesteron düzeyi 12 saat içerisinde belirgin olarak azalır. Prostaglandin verilmesini izleyen 24. saatte progesteron düzeyinin azalımının yanı sıra östradiol oranı 48.-72. saatlere kadar giderek artar ve 72. saatte kızgınlık (östrus) başlar. Kızgınlığın başlaması ile birlikte LH düzeyi de yükselir ve kızgınlığın başlangıcından sonraki 24.-30. saatlerde ovülasyon gerçekleşir. Siklusun diöstrus evresinde görülen bu durum proöstrus, östrus, anöstrus evrelerinde kas içi verilen prostaglandinlerden sonra görülmez ve siklus etkilenmeden normal seyrine devam eder (6, 16, 18).

Kısıraklara diöstrusun yedinci ve dokuzuncu günleri arasında  $PGF_{2\alpha}$  derialtı ya da uterus içi yolla verildiğinde ortalama 2-4 gün sonra, 8-9 gün süren bir kızgınlık gözlemlenir. Prostaglandinlerle elde edilen bu kızgınlık süresi doğal kızgınlık süresinden biraz daha uzundur. Ovülasyon, kızgınlık bitmeden 1.5 gün önce oluşur.  $PGF_{2\alpha}$  verilmesinden sonra progesteron düzeyi hızla azalır. Enjeksiyon sırasında kan serumunda progesteron düzeyi 5 ng/ml iken, ovülasyon sırasında 1 ng/ml düzeyine iner. Ovülasyondan sonra korpus luteum oluşumuna paralel olarak yeniden progesteron düzeyi artmaya başlar. Aynı zamanda  $PGF_{2\alpha}$  verildikten iki saat sonra LH düzeyi iki katına çıkar ve ovülasyon sırasında ilk değerini sekiz katına ulaşır.  $PGF_{2\alpha}$  verilmesinden sonra östrojen düzeyi de artar ve ovülasyon günü çok yükselir (1, 18).

Prostaglandin verilmesinden sonra oluşan seksüel siklustaki hormon düzeyleri doğal sikluslara kıyasla bir ayırım göstermez (18).

*Doğuma etkisi:* Koyun ve keçi doğumlarında F grubu prostaglandinler oldukça önemlidir. Gebelik döneminin başlangıcında uterus ya da plasentada  $PGF_{2\alpha}$  oluşumu azalır. Doğum sancılarının başlaması, hormon salınımının değişimi ile birlikte  $PGF_{2\alpha}$  artarak uterus kaslarının kasılması üzerine uyarıcı etkilerde bulunur. Koyun ve keçilerin dölütünde (fötüs) oluşan nöroendokrin değişimler, dölütün

hipotalamusunu, ön hipofizini ve böbreküstü bezini uyararak glikokortikoidlerin ve 19 karbonlu steroidlerin oluşumunu artırır (Şekil 8). Artan bu kortikoidlerin etkisi ile doğumun başlamasından hemen önce östrojen düzeyi yükselir. Bu da plaseenta ya da endometriyumdan  $PGF_{2\alpha}$  salınımının artmasına neden olur. Bu artış sancının ya da doğumun başlamasıyla en yüksek düzeye ulaşır. Liggins ve arkadaşları doğumdan 24 saat önce uterus toplardamarlarında  $PGF_{2\alpha}$  artışını belirlemişlerdir.  $PGF_{2\alpha}$ 'nın progesteron düzeyini düşürdüğü sanılmaktadır.  $PGF_{2\alpha}$  artışı oksitosin ile birlikte uterus düz kaslarının kasılmasını artırır, doğum sancılarının başlamasına ve doğumun gerçekleşmesine yardım eder (19, 20). Glikokortikoid olarak az miktarda deksametazon dölütün kan dolaşımına enfüzyon şeklinde verildiğinde de yukarıdaki hormonal değişimleri ve doğumu uyarmaktadır (19, 20).



Şekil 8. Koyun ve keçi fötüsünde oluşan nöroendokrin değişimler (20).

Figure 8. Modifications des neuroendocrines formées dans le foetus ovin et caprin (20).

*Aybaşıma etkisi:* Menstruasyon sırasında salınan prostaglandinler (olasılıkla PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>1α</sub>, PGF<sub>2α</sub>) myometriyumda kasılmalara neden olmakta ve yerel olarak damar kasılımı ve buna bağlı olarak da endometriyumda dejenerasyon ve dökülme oluşturmaktadır. PGF<sub>2α</sub>'nın menstruasyon sıvısındaki varlığı, mide-bağırsak ve uterus düz kaslarının kasılımındaki etkisi, bazı durumlarda sancılı geçen menstruasyonlardaki (dismenore) sancıda bir rolü olabileceğini akla getirmektedir (7, 14, 17).

*Gebelikten korunma:* Kadınlarda gebelikten korunma amacıyla prostaglandinlerin etkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. Buna karşın, kadında prostaglandinlerin korpus luteumu geriletme (luteolitik) etkisi henüz aydınlığa kavuşmamıştır. Prostaglandinlerin menstruasyondaki rolleri ve bunların hipotalamus-hipofiz sistemleri üzerindeki etkilerine bağlı olarak ovülasyon olayını denetleyebilme etkileri henüz yeterince bilinmemektedir. Uterus içerisine yerleştirilen gebeliği önleyici aygıtlar, genelde yerel olarak prostaglandin salınımını artırır. Böylece uterus kasılmaları artar ve yumurtanın uterustan geçişi hızlandırılarak yuvalanmaya (implantasyona) engel olunur (14, 17).

*Prostaglandinlerin veteriner hekimlikte kullanımı:* Prostaglandinler veteriner hekimlikte geniş kullanım alanı bulmuştur. PGF<sub>2α</sub> uterus düz kaslarının kasılımına neden olduğundan, evcil hayvanlarda, özellikle doğum ve bununla ilgili olaylarda çok sık kullanılmaktadır. Bunlar geciken gebeliklerde doğum sancısının uyarılması ve doğumun başlatılması, iri yavruların doğumu, yavru zarlarının hidropsu, ölü yavruların ve mümüfiye dölütün atılması, yalancı gebelik, istenilmeyen gebeliklerin sona erdirilmesi, lüteinize kistler, dişi köpeklerin doğum sonrası süregen uterus kanamaları ve ineklerin retansio sekundinarum olgularıdır. Bunun yanı sıra suböstruslu (sakin kızgınlık), anöstruslu süregen (kronik) endometritisli ve piyometralı hayvanların sağaltımında sözü edilen prostaglandinden oldukça fazla yararlanır. Özellikle dişi köpeklerde piyometra sağaltımında PGE<sub>2α</sub> kg beden ağırlığı için 0.1-0.25 mg olarak önerilmektedir (1, 14, 18, 20).

Yetiştiriciler, hayvanlarının doğurduktan hemen sonra yeniden gebe kalmalarını ister. Bu amaçla yapay dölleme (sun'i tohumlama) yapılan işletmelerde kızgınlığın ve ovülasyonun iyi izlenebilmesi için prostaglandinlerden yararlanır. Böylece kızgınlık ve ovülasyon istenilen zamana göre planlanır. Bu amaçla PGF'lerin analogu olan klop-rostenol sodyum, dinoprost, tioprost, luprostiol, delprostenat, fenprostalen, prostalen ve fluprostenol veteriner hekimlikte çok sık kullanılır (1, 14, 19, 20).

## Kaynaklar

1. Adams, H.R. (1988). *Prostaglandins*. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Eds: Booth, H.N., Mc Donald, L.E. Iowa State University Press., Ames, 6th ed., 459-467.
2. Beierwaltes, W.H. et al. (1980). *Interaction of the prostaglandin and renin-angiotensin systems in isolated rat glomeruli*. Am. J. Physiol. 239 (6): 602-608.
3. Belo, S.E. and Talesnik, J. (1982). *Coroner vasoconstrictor and vasodilator actions of arachidonic acid in the isolated perfused heart of the rat*. Brit. J. Pharmacol. 75: 269-286.
4. Buhr, M.M., McKay, R.M. and Grinwich, D.L. (1986). *Luteolytic action of prostaglandins in swine and effects of cloprostenol on luteinizing hormone receptors and membrane structure on porcine corpora lutea*. Canad. J. Anim. Sci. 66: 415-422.
5. Challis, J.R.G. and Olson, D.M. (1988). *Parturition*. In: *The Physiology of Reproduction*. Eds: Knobil, F., Neill, J.D. et al. Raven Press, Ltd., New York, Vol. 2: pp. 2177-2205.
6. Cooke, R.G., and Homeida, A.M. (1985). *Suppression of prostaglandin F<sub>2α</sub> release and delay of luteolysis after active immunization against oxytocin in the goat*. J. Reprod. Fertil. 75 (1): 63-68.
7. Curtis-Prior, P.B. (1976). *Prostaglandins. An introduction to their Biochemistry, physiology and pharmacology*. North-Holland publishing Company Amsterdam -New York-Oxford.
8. Ersoy, E. ve Bayşu, N. (1986). *Biyokimya*. A.Ü. Basımevi. Ankara.
9. Gündüz, M. (1977). *Fizyopatoloji*. Cilt 1. F.Ü. Matbaası, Bornova, İzmir.
10. Horton, E.W. (1969). *Hypothesis on physiological roles of prostaglandins*. Physiological Rev., 49 (1): 122-153.
11. Kadowitz, P.J., Joiner, P.D., Hymian, A.L. (1975). *Physiological and pharmacological roles of prostaglandins*. Annu. Rev. Pharmacol., 15: 283-306.
12. Kaplan, H.R., Grega, G.J., et al (1969). *Central and Reflexogenic cardiovascular actions of PGE*. Int. J. Neuropharmac. 8: 15-24.
13. Karim, S.M.M., Filshie, G.M. (1970). *Therapeutic abortion using PGF<sub>2</sub>*. Lancet 1. 157-159.
14. Kayaalp, O. (1986). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Prostaglandinler, Prostaglandinler ve Tromboksanlar*. Cilt 3.3. Baskı.. S. 2504-2509, 2586-2613, Ankara.
15. Kayaalp, S.O., Mc. Isaac, R.J. (1968). *Absence of effects of PGE<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on ganglionic transmission*. Eur. J. Pharmac. 4: 283-288.
16. Lambert, J.E.F. (1980). *Les prostaglandines de type F<sub>2α</sub> chez la truie*. These. Doct. Vet., Alfort.
17. Lee, J.B., Katayama, S. (1985). *Prostaglandins, Tromboxanes, and Leukotrienes*. In: *Williams Text-book of Endocrinology*. Eds: Wilson, J.D., Foster, D.W. 6th. ed., W.B. Saunders Company. Philadelphia. pp. 1345-1362.

18. **McDonald, L.E.** (1988). *Hormones affecting reproduction*. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Eds: **Booth, H.N., Mc Donald, L.E.** Iowa State University Press.. Ames. 6th ed., pp. 593-615.
19. **Mialot, J.P.** (1977). *Utilisation des prostaglandines chez les femelles domestiques*. *Rec. Med. Vet.*, 153: 541-549.
20. **Pineda, M.H.** (1989). *Female Reproductive System*. In: *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. Eds: **McDonald, L.E., Pineda, M.H. Lea and Febiger**, Philadelphia, London. 4th ed., pp. 303-354.
21. **Schwall, R.H., Sawyer, H.R., and Niswender, G.D.** (1986). *Differential regulation by LH and prostaglandins of steroidogenesis in small and large luteal cells of the ewe*. *J. Reprod. Fertil.* 76 (2): 821-829.
22. **Steffan, J.** (1981). *Applications thérapeutiques et zootechniques de la prostaglandine F<sub>2</sub> chez les bovins*. *Rev. Méd. Vét.*, 151 (1): 61-69.
23. **Urgancıoğlu, İ., Hatemi, H., Kapıcıoğlu, T., Seyahi, V.** (1983). *Endokrinoloji*. Dergah Yayınları, İstanbul. S. 259-270.
24. **Wolfenson, D., Thatcher, W.W., Drost, M., et al.** (1985). *Characteristics of prostaglandin F measurements in the ovarian circulation during the oestrus cycle and early pregnancy in the cow*. *J. Reprod. Fertil.* 75 (2): 491-499.