

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

99814

7
75

**İYİ HUYLU PROSTAT İRİLEŞMESİNDE ve PROSTATEKTOMİLERDE
SERUM PROSTAGLANDİN E₂ DÜZEYLERİ ve BU DÜZEYLERE
ASETİLSALİSİLİK ASİTİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI -**

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DOÇENTLİK TEZİ

Dr. METİN KALE

ESKİŞEHİR 1980

İÇİNDEKİLER

Sayfa No.

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ	45
ÖZET	47
KAYNAKLAR.....	48

G İ R İ Ő

Araştırma alanında oldukça yeni bir konu olan "prostaglandinler" in (PG) son yıllarda farmakolojik ve biyolojik araştırmalarda n sıralarda yer aldığı ve tıbbın her alanında bu konu ile ilgili yazıların çokluğu dikkati çekmektedir.

Pickles 1969 da PG'ler üzerinde yılda ikiyzden çok yazının çıktığını belirtmekteydi³⁸.

Çok geniş biyolojik etkinliklerinden dolayı, ameliyatlarda sırasında fizyolojik fonksiyonları etkilemesi yönünden PG'lerin özellikle PGE₂'nin serum düzeyini saptamanın öneminin yadsınmayacağı açıktır.

Literatürde iyi huylu prostat irileşmelerinde uygulanan cerrahi işlemlerle serum PGE₂ düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiye asetilsalisilik asitin etkilerini saptamaya yönelik çalışmaların bulunmayışı, bu konuya olan ilgi ve eğilimimizi arttırdı.

PGE bileşiklerinin, özellikle PGE₂'nin kan basıncını düşürücü etkisi olduğu, bilinen bir gerçektir. Prostatektomi sırasında ani gelişen, çabuk kompanze edilen kan basıncı düşüklüğü çok görülen olaylardandır. Prostatektomi esnasındaki bu hipotansif krizlerin kanamaya ve kardiyak nedenlere ait olmadığı bilinmekle beraber, bunun nedeni hakkında kesinleşmiş izahlar da yoktur.

Prostatın bol miktarda PGE_2 içermesi ve prostatektomi esnasında PGE_2 'nin organdan kana karışabilme olasılığı, görülen hipotansiyonların bu olaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu olasılığı araştırmak, prostatektomi esnasında görülen hipotansif krizlerin ani PGE_2 deşarjına bağlı olup olmadığını öğrenmek için bir gurup hastaya ameliyattan evvel etkili dozda, PGE_2 'nin serum düzeyini düşürdüğü bilinen asetilsalisilik asit^{104,105} verildi. Bu ilacı alan ve almayan hastalardan prostatektomi esnasında enükleasyondan önce, o sırada ve ondan sonra kan basınçları ölçülerek, serum örnekleri toplandı. Bu şekilde prostatektomi esnasında serum PGE_2 düzeylerinin artıp, artmadığı, bu düzeylerin kan basıncı ile ilişkisi ve ayrıca asetilsalisilik asitin PGE_2 düzeylerine ve dolayısıyla kan basıncına etkileri araştırıldı.

Bu amaçla Hacettepe ve Çukurova Üniversiteleri Tıp Fakülteleri Üroloji Klinikleri'nde iyi huylu prostat irileşmesi olan 20 hasta ve hiçbir üriner şikayeti olmayan 10 kişi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu hasta ve sağlam kişilerin periferik kan örneklerinde prostaglandin ekstraksiyonları tamamlandıktan sonra, PGE_2 'ye ait nicel değerler ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsünde elde edilmiştir.

G E N E L B İ L G İ L E R

Tarihsel Gelişim

Prostaglandinlerin varlığı konusundaki ilk gözlemleri iki Amerikan jinekoloğu olan Kurzok ve Lieb 1930'larda yapmış ve insan uterusunun insan semeni tarafından kasılıp, gevşediğini saptamışlardır. Bu gözlemlerden birkaç yıl sonra, Goldblatt ve von Euler semen içinde kadının kan basıncını düşüren, tavşan barsağı ve fare uterusunda şiddetli kasılmalar yaratan bir maddenin varlığını göstermişlerdir¹².

von Euler³⁴ 1935 de bu maddenin etkinliğinin asitik yapıda bir lipitten kaynaklandığını belirtmiş ve ilk bulunduğu yerin de prostat olması nedeniyle, bu maddeye prostaglandin adını vermiştir.

Aradan uzunca bir süre geçtikten sonra, 1960'da Bergström ve Sjövall¹¹ koyun seminal vezikülünden PGF'yi elde ettiler. Bergström ve Samuelsson¹⁰ insan seminal plazmasında PGE₁'i buldular. Bergström ve van Dorp 1964'de PGE₂'yi sentetik olarak yapmayı başardılar⁹¹.

PGA₁ ve PGA₂'yi Hamburg ve Samuelsson⁴⁶ insan semeninde gösterdiler. Daniels ve arkadaşları²⁵ da PGE₁ ve PGE₂'nin enzimatik olmayan asetik asit dehidrasyonu ile PGA₁ ve PGA₂'ye dönüştüğünü gösterdiler. Yine aynı araştırmacılar²⁶ PGE₂'yi tavşan böbrek medüllasından elde etmeyi başardılar.

Bu gelişmelerle daha önceleri Vesiglandin, Darmstoff, Irin, Menstüryel stimülan ve Mədüllin adıyla anılan maddelerin aslında PG olduğu ortaya çıkarılmış oldu⁵².

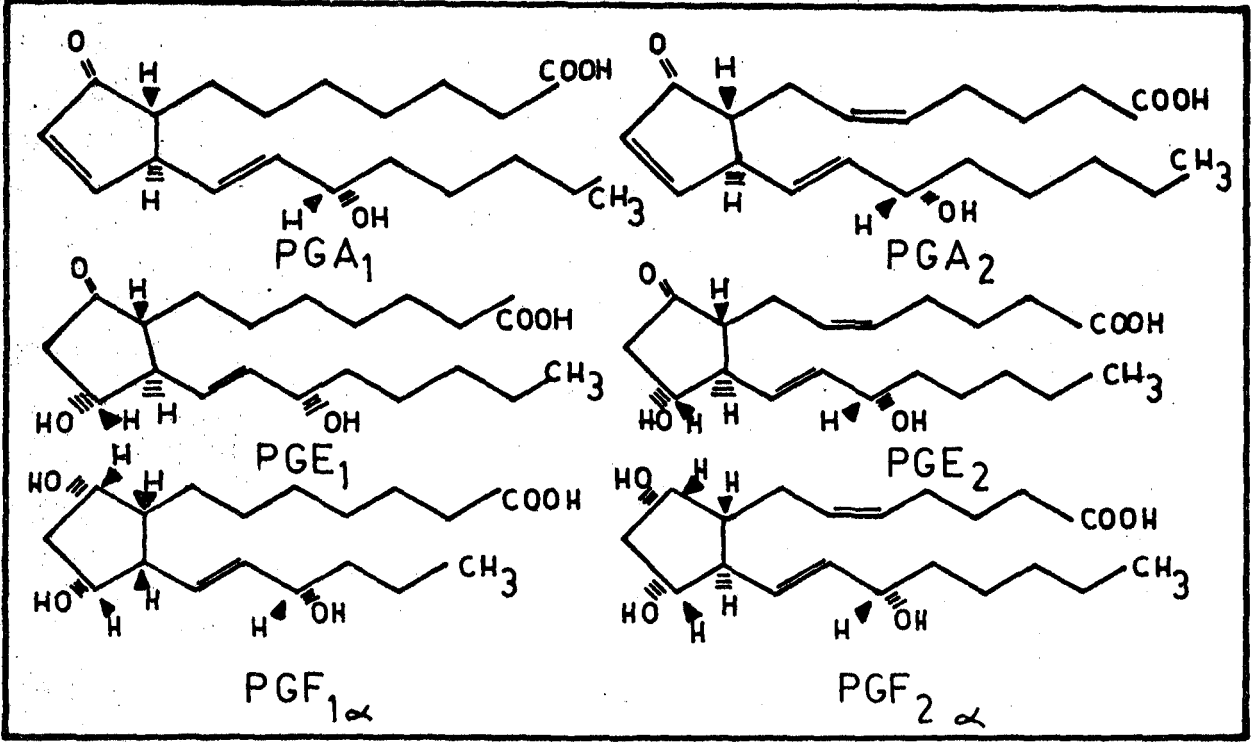
Prostaglandinlerin tek bir madde olmadığı, bir biyolojik etkin madde topluluğu olduğu, dokularda doğal olarak bir düzineden fazla yağ asiti türevlerinin bulunmasıyla anlaşılmıştır^{8,108}.

Biyokimyasal, fizyolojik ve farmakolojik çalışmaların yeterli olabilmesi için özellikle memeli PG'leri içinde en güçlü ve etkili olan PGE₂'nin yapımı gerekmektedir. Karolinska Enstitüsü ve Upjohn Firması 1964-65 yıllarında PG yapımını başardılar. Prostaglandinlerin tümünün yapımı ise 1968'de Harvard ve Upjohn Firmasında gerçekleştirildi^{28,94}.

Prostaglandinlerin Kaynakları

Prostaglandinlerin en zengin olduğu kaynak insan semenidir⁶⁰. Semen içinde PGE, F, A ve B dahil 13 PG türü vardır^{14,46}. Bunun miktarının 300 mikrogram/ml olduğu sanılmaktadır⁶⁰. Seminal prostaglandinlerin prostattan salgılandığı düşünülmekteyse de, bunların seminal veziküllerden de kaynaklandığını gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır²⁹.

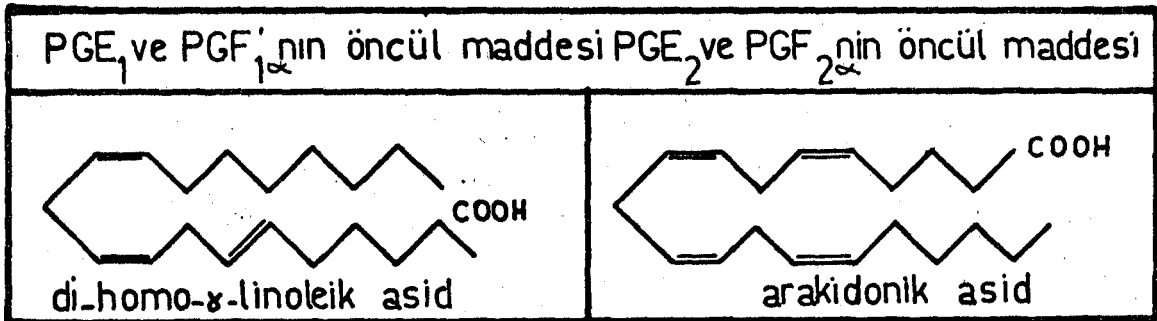
Prostaglandinlerin subgruplara ayrılması ise, yan zincirdeki çift baça göre yapılır. Böylece PGE_1 , PGE_2 , PGA_1 , PGA_2 , $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ ortaya çıkar (Şekil 3).



Şekil 3. Prostaglandinlerin subgruplarının kimyasal yapıları⁶³.

Yapım, Dağılım ve Yıkımları

Prostaglandinler doymamış esansiyel yağ asitlerinden yapılır (Şekil 4).



Şekil 4. Doymamış esansiyel yağ asitlerinin kimyasal yapıları⁶³.

Bu maddelerin yetersizliğinde dokulardaki PG miktarında önemli ölçüde azalma olur^{28,112}. PGE_1 ve $PGF_{1\alpha}$ di-homo- γ -linoleik asitten, PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ arakidonik asitten yapılır^{8,92}. Doymamış yağ asitlerinin PG'lere dönüşmesinde prostaglandin sentetaz, kolesterol esteraz ve fosfolipaz gibi enzimler rol oynarlar⁴⁴.

Dokulardaki PG miktarını etkileyen başlıca etken, dokunun esansiyel yağ asiti alabilme durumudur^{8,28,92}. Dokularca en çok alınabilen yağ asiti arakidonik asit olduğu için, en çok bulunan PG'ler de PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ 'dir.

Prostaglandinler katekolaminler, histamin ve serotonin gibi vücutta depolanmayıp, salgılanmalarından hemen önce yapılırlar^{8,86,92}. PG'ler dokularda bulunmakla beraber, kendiliğinden dolaşıma da salınırlar. PG salgılanışına sebep olan mekanizmanın, hücre zarı aktivasyonundaki bir değişiklik olabileceği ileri sürülebilir⁸⁷.

Prostaglandinler biyolojik etkilerini gösterdikten^{8,73} sonra akciğer, karaciğer ve böbrekte hızla yıkılırlar^{75,76,92}. Vücutta damardan verilen PG dolaşımdan hızla kaybolur. Yapılan çalışmalarla verilen PG'nin bir dolaşım süresi içinde % 90 oranında kaybolduğu gösterilmiştir^{36,106}.

PGE ve PGF kanda nadiren sabittir. Bunların % 80-90 dan fazlası dokuya bağlı enzimlerle karaciğer ve akciğerden geçerken yıkılır^{82,106}. PGA 'nın yıkılması daha yavaştır. Önemli bir miktarı

karaciğer ve akciğerden yıkılmadan geçer. Bu da etkinin uzamasına sebep olur.

Prostaglandinlerin nicel olarak saptanması güç olmakla birlikte biyoessey, enzimatik analiz, gaz kromatografi ve radyoimmünessey ile ölçülebilmektedirler.

Etki Mekanizması ve Prostaglandin-Siklik AMP ilişkisi

Sutherland ve arkadaşları¹⁰¹ PG'lerin biyolojik etkilerini, hücre zarında adenil siklaz ile oluşan siklik AMP aracılığıyla yaptıklarını göstermişlerdir.

Birçok hormon hücre içinde siklik AMP düzeyini arttırıp, dokulardaki PG miktarını yükseltir¹⁰¹. Bununla birlikte siklik AMP'nin PG yapımı, yıkımı ve etkilerinde rol oynadığına ilişkin yeterli kanıt yoktur. Buna karşın son araştırmalarla PG'lerle siklik AMP arasında yakın ilgi bulunduğunu gösteren önemli veriler elde edilmiştir^{85,95}. PGE₁ adenil siklaz etkinliğini arttırır ve kalp, akciğer, kemik, lökosit, eritrosit, trombosit, ön hipofiz, korpus luteum ve sürrenallerde siklik AMP düzeyini yükseltir. Diğer taraftan yine PGE₁ böbrek toplayıcı tüplerinde, korteks, mesane, mide, yağ dokusu ve beyincikte adenil siklaz'ın etkinliğini engeller. Bu gözlemler PG'lerin farmakolojik etkileri ve fizyolojik rollerini anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Prostaglandinlerin Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

I. Kardiyovasküler Sistem, böbrek ve idrar yapımı üzerine Etkisi:

Prostaglandinlerin kuvvetli damar genişletici etkileri vardır. PGA veya PGE bileşiklerinin kan basıncı normal olan köpeklere intra-arteryel verilmesi karotid, koroner, deri, splanknik, brakial ve renal sistemlerde bölgesel kan akımında bir artışa yol açmaktadır⁶³. Bununla beraber splanknik yatağa sadece intra-arteryel verilmesi kan basıncında aynı anda bir düşmeye sebep olmaktadır. Bu durum PGA veya PGE'ye bağlı olarak ortaya çıkan kan basıncı düşüklüğünün büyük ölçüde splanknik arteryoller genişlemenin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Bunu destekleyen gözlem, PGA'nın köpeklere intra-venöz uygulanması halinde, kan basıncında düşme ile birlikte aynı anda, splanknik kan akımında artma olması ve diğer birçok damarlarda kan akımında değişiklik olmaması veya azalma olmasıdır.

Aortaya PGE verildiğinde kan basıncında ani düşme meydana gelir. PGA ise kan basıncında daha geç bir düşmeye sebep olur. Bu durum PGA'nın etkisinin dolaylı bir mekanizma ile olduğunu düşündürmektedir.

$PGF_{2\alpha}$ akciğer dolaşımında hem arterde, hem de vende daralma yapar.

PGA ve PGE nin kalbin kasılma gücünü (+ inotrop etki)⁷⁴, kalp atım hacmini ve koroner kan akımını artırıcı etkileri vardır^{15,27,68}. Ayrıca kalbin atım sayısını da hızlandırır (+ kronotrop etki)⁷⁴.

PGA ve PGE'nin kardiyovasküler etkileri aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Tablo 1 : Kan Basıncı Normal Köpeklerde PGA ve PGE'nin Intravenöz Kardiyak Etkileri⁶³

	<u>PGA ve PGE</u>
Kan basıncı	Düşürür
Periferik arteryoller	Genişletir
Total periferik direnç	Düşürür
Kalp hızı	Refleks olarak arttırır
Kalp kasılması	Değişmez
Bölgesel kan akımı-intraarteryel-	Arttırır
Bölgesel kan akımı-intravenöz-	
splaknik	Arttırır
koronar	Düşürür
karotid	Değişmez veya düşürür
femoral	Değişmez veya düşürür
renal kortikal	Arttırır
renal medüller	Düşürür
Sodyum ve potasyum atılımı	Arttırır
İdrar akımı	Arttırır
Plazma hacmi	Düşürür

PGA₂ ve PGE₂'nin eksikliğinde kortikal kan akımında bir azalma görülür. Bu olgu, esansiyel hipertansiyonlularda birçok kez gösterilmiştir. Bu nedenle sistemik kan basıncı yüksekliği renal basınç sistemlerini etkinleştirerek, kortikal kan akımını azaltıp,

kortekste iskemi yaratmaktadır. İleri sürüldüğüne göre⁶³, kan basıncı yüksekliği renomedüller prostaglandinlerin yetersizliği ve böbrek-içi damarların daralması sonucu oluşmakta, renomedüller prostaglandinler normal olduğunda ise kortikal kan akımı da normal olmaktadır. Bu varsayıma göre, kan basıncının düzenlenmesi böbrekte olmakta ve renal PG'ler sistemik dolaşımda kan basıncını düzenlemek için gerekmemektedirler.

Zihinsel çalışma, korku ve endişe gibi kan basıncını yükseltici bazı uyarımlar, kan basıncı yükselmesi ile birlikte böbrek-içi kortikal damarlarda daralmaya yol açar. Kan basıncının her yükselişinde böbrekte medüller kan akımı da artar. Böbrek-içi dolaşımla medülladan kortekse geçen PGA_2 ve PGE_2 kortekste damarlarda genişleme yapar. Bu da kendisini belirgin natriürezis, kaliürezis ve diürezisle gösterir.

Bunlardan başka, artan kortikal kan akımı plazma hacminde azalma ve PG'lere veya bilinmeyen bir vazoaaktif maddeye bağlı olarak böbrek dışı arteryoller genişlemeye sebep olur. Bu etkiler sonucunda arteryel kan basıncı düşer ve böbrek arteryel perfüzyon basıncı ve sodyum atılımı azalır.

Normal kan basıncına ulaşıldığında ise, normal kan akımı ve normal sodyum ve su atılımı olur.

Prostaglandinler bunlardan başka vücudun diğer sistemleri üzerinde de etkilidirler (Tablo 2).

Tablo 2: Prostaglandinlerin Farmakolojik Özellikleri (*)

1. Gastrointestinal sistem
Mide asiditesini düşürür. Mide ve barsak hareketini arttırır.
Kusma ve diyareyi uyarır.
2. Solunum sistemi
PGE₁ ve PGE₂ bronşiyal genişleme yapar.
PGF_{2α} bronşiyal daralma (astma) yapar ve histaminin etkisini arttırır.
3. Hematolojik sistem
PGE₁ trombosit agregasyonunu engeller ve lökositlerden lizozom çıkışını durdurur. Eritrositlerde şekil bozukluğunu, eritropoiezisi ve lökositlerin göçünü arttırır. PGE₂ trombosit agregasyonunu uyarır. Eritrositlerin rijiditesini arttırır. Oraklaşma krizini hızlandırır.
4. Üreme sistemi
PGE₁ ve PGE₂ gebe olmayan uterusun esnekliğini ve hareketini engeller. Gebe uterusun esneklik ve hareketliliğini arttırır.
PGF_{2α} uterusun esneklik ve hareketini arttırır. Test tüpünde korpus luteumda steroid yapımını uyarır, fakat vücutta luteolizise sebep olur. Düşük ve doğumasebep olur. Tüp ve spermin hareketini arttırır.
5. Endokrin sistem ve metabolizma
Çeşitli endokrin organlarda hormon sentezini ve siklik AMP düzeyini arttırır (over, troid, paratroid ve sürrenal).
Hedef organlarda siklik AMP aracılığıyla oluşan hormonal ve ilaçlara bağlı olaylarda görev alır.
PGE₁ yağ dokusunda lipolizisi (hormonal uyarıma bağlı) önler.
6. Santral sinir sistemi ve periferik sinirler
PGE₁ ve PGE₂ nabız gibi vuran başağrısı yapar. Hayvanlarda davranış değişiklikleri. Hipotalamusu uyarır (ateş ve salgı işlevi). Spinal refleksleri engeller.
7. Göz ve Burun
Myozis yapar. Göz içi basınçta artışa neden olur.
Burun boşluğunda hava direncini düşürür (vasokonstriksiyon).
8. Cilt
Geçirgenliği, kırmızılığı ve lökosit göçünü arttırır.

(*) Nakano, J., Koss, M.C.: Pathophysiologic roles of prostaglandins and the action of aspirin-like drugs. South. Med. J. 66: 709, 1973 den kısmen değiştirilerek.

II. Gastrointestinal Sisteme Etkisi :

PGE_1 , PGE_2 ve PGA_1 mide salgısını engeller, asit salgısı ve pepsin miktarını azaltırlar.⁸⁸ Ayrıca pankreas salgısının hacmini, içindeki bikarbonat ve enzim miktarlarını arttıırırlar⁹⁰.

İnce barsaklardaki müküs salgısı da artar ve barsakta sıvı ve elektrolit hareketi hızlanır. Ağızdan veya damardan PGE_1 verilmesine bağlı sulu diyarelerin sebebinin bu olduğu sanılmaktadır.

Mideden kolona kadar gastrointestinal sistemin longitudinal düz kası PGE ve PGF ile kasılır, sirküler kaslar ise PGE ile gevşeyip, PGF ile kasılır. Prostaglandinler ince barsakta ve kolonda geçiş süresini kısaltırlar.

III. Endokrin Sistem ve Metabolizma Üzerine Etkisi :

Prostaglandinlerin endokrin sistem üzerine olan etkileri ön hipofizi doğrudan veya dolaylı yoldan uyarmak suretiyle olur. Böylece sürrenalden steroid ve pankreastan insülin salgılanması artar⁵⁵.

Tiroid üzerinde PG'ler tirotropin benzeri etki gösterir⁶⁷. Over üzerinde lüteinizan hormon gibi etki gösterip, korpus luteumdan progesteron salgılanmasını arttırır. Luteolizis PG'lerin endokrin sistem üzerindeki en belirgin etkisidir. Bu özellik en çok $PGF_{2\alpha}$ 'da görülmekle beraber, diğer PG'lerde de görülür⁵. Küçük doz PGE_1 sempatik uyarımlar sonucu lipolizisi özendirir. PGE bileşiklerinin karbonhidrat metabolizması üzerine insülin benzeri etkisi ol-

duğu bilinmektedir⁷³. Ayrıca paratiroid benzeri etki ile de kemik ve doku kültüründen Ca iyonunu harekete geçirir⁶¹.

IV. Hematolojik Sisteme Etkisi :

Kloeze⁶², Emmons³² ve Marquis⁶⁶ yaptıkları çalışmalarla PGE₁'in trombositlerde adenil siklaz etkinliğini arttırdığını, siklik AMP düzeyini yükselttiğini ve böylece agregasyonu engellediğini buldular.

Shio ve Ramwell⁹⁷ ise PGE₂'nin adenil siklaz etkinliğini ve siklik AMP düzeyini değiştirmedeğini veya düşürdüğünü ileri sürdüler.

Son zamanlarda eritropoietin yapımının siklik AMP sistemi aracılığıyla olduğu ortaya çıkarıldı³⁸. Ayrıca hemopoiezinin siklik AMP'ye bağlı ALA Sentetaz ile yapıldığı ileri sürüldü³⁸. En etkili eritropoiezin uyarıcısı PGE₂'dir.

Prostaglandinlerin birincil ve ikincil polisitemide rolleri olduğuna ilişkin yeterli bilgi yoktur.

PGE₁ eritrositlerde şekil bozukluğunu arttırır¹. PGE₂ düşük O₂ konsantrasyonunda uygun kişilerde orak hücre krizini başlatır veya bu krize eğilimi arttırabilir.¹¹⁰

V. Üreme Sistemine Etkisi :

Prostaglandinlerin menstürasyonda, gebelikte, gebeliğin sonlandırılmasında ve miadındaki gebelerin doğumunun başlatılmasında

Tablo 3 : Aspirin- Benzeri İlaçların Farmakolojik Etkileri⁷⁴

A. Terapötik Etkiler

1. Antipiretik etki
2. Anti-inflamatuvar etki
3. Analjezik etki

B. Deneysel terapötik etkiler

1. Astmatik hastalarda bronkospazmda azalma
2. Kolerada diyarede azalma
3. Endotoksin şokunun şiddetinde azalma

C. Yan Etkileri ve Toksisite

1. Salisilizm
2. Asit-baz dengesizliği (respiratuvar alkaloz ve metabolik asidoz)
3. Aşırı duyarlılık (bronkospazm, anjio ödem ve deri döküntüsü)
4. Kanama düzensizlikleri (peteşi ve trombositopenik purpura)
5. Midede hiperasidite, kanama ve ülserasyon
6. Ovülasyonun engellenmesi (LH salgılanmasının baskı altına alınması)
7. Yalancı gebelik
8. Semende PG yetersizliği
9. Doğum eylemi sırasında uterus ağrı yetersizliği (doğumun uzaması)
10. Uterus içindeki bir aygıtta tepki göstermemek
11. Su ve sodyum tutulması
12. Hipoglisemi, ketozis ve karaciğer glikojen azalması.

Asetilsalisilik asit ve benzeri ilaçlarla PG'ler arasındaki ilişki 1971'lere kadar gider. Bazı semptom ve bulgular üzerinde asetilsalisilik asit ve PG'lerin etkisi Tablo 4 de görüldüğü gibidir.

Tablo 4 : Aspirin ve Prostaglandinler⁶³

	<u>Aspirin</u>	<u>PGE</u>
Ateş	↓	↑
Baş ağrısı	↓	↑
Lokal inflamasyon	↓	↑
Mide HCl yapımı	↑	↓
Deneysel peptik ülser	↑	↓
Ciltte ağrı	0	0
Kas ağrısı	↓	?

↑ : arttırma, ↓ : engelleme, 0 : etkisiz

Asetilsalisilik asitin etkileri ile PGE bileşiklerinin etkileri arasında kuvvetli bir olumsuz ilişki vardır.

Yapılan çalışmalar asetilsalisilik asit ve benzeri ilaçların hem etkilerinin, hem de yan etkilerinin PG'lerin yapımının engellenmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir^{18,19,105}. Bu ilaçlar dalaktan³⁵ ve trombositlerden⁹⁹ PG salınmasını ve dokularda arakidonik asitten PG yapımını engeller¹⁰⁵. Bu ilaçlar ayrıca endoperoksit izomeras ve redüktazı engelleyerek, özellikle PGE ve PGF'nin yapımını azaltırlar⁴⁵.

Asetilsalisilik asit ve benzeri ilaçlar PG sentetaz sistemini engelleyerek PG'lerin ateş, kızarıklık gibi bazı etkilerini ortadan kaldırırlar^{103,104,105}. Bu ilaçlar iltihabı olayı ve doku PG düzeyini azaltır^{104,105}. Bu etki PG yapımının azalmasıyla ilgilidir^{21,43}.

Deney hayvanlarında septik şokta asetilsalisilik asit verilmesi, kardiyovasküler değişiklikleri ve ölüm sıklığını azaltır^{49,77}. İlacın bu etkisinin nasıl olduğu bugün için bilinmemektedir.

Kolera toksini siklik AMP yoluyla PG yapımını uyarmakta ve diyare, karın ağrısı PG'ler tarafından oluşturulmaktayken^{6,56,81}, son yıllarda asetilsalisik asit ve benzeri ilaçlarla kolerada PG yapımında azalma olması nedeniyle diyarenin daha azalmakta olduğu görülmüştür.^{37,54,104}

Gebelikte ve doğum sırasında uterusu fazla PG yapımı sonucu, uterusun esnekliği artar ve düşük meydana gelir^{79,80}. Bu ilaçlar endometriyumdaki PG yapımını azaltıkları gibi, dismenore ve düşük görülmesini de azaltabilirler⁸⁴. Bu ilaçların gebelikten koruyucu etkileri olduğu da bilinmektedir.

Bazı sterilite olgularında semende PG eksikliği görülmüş, bunlarda sperm hareketliliği düşük bulunmuştur^{14,47}. Asetilsalisilik asit verilmesiyle semende PG'lerde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür²⁰. Bu ilacın testis ve seminal vezikül düzeyinde PG yapımını engellediği ve PG düzeyini düşürdüğü bugün artık bilinmektedir²⁰.

Asetilsalisilik asit ve benzeri ilaçlar böbrekte medüllada PG yapımını ve kortekste de kan akımını azaltırlar¹⁰⁰. Anjiotensine bağlı böbrek kan akımının azalmasını da arttırırlar⁶⁴.

Daha çok akciğer parankiminde bulunan, bronşta daralma yapan ve astma atağı oluşturan $PGF_{2\alpha}$ 'nın yapımını bu ilaç ve benzerleri azaltırlar ve bronştaki daralmayı çözerler²⁴.

Bu ilacın trombosit agregasyonunu azalttığı bilinmektedir^{96,99}. Yine bu ilaç ve benzerleri mide asiditesini arttırarak, epigastrik ağrı ve gastrite yol açarlar. Asetilsalisik asit mide mukozasında PG yapımını engelleyerek mide asiditesini arttırır⁷⁴.

Prostaglandinlerin Uygulama Alanları

Prostaglandinler yapılan yoğun çalışmalardan sonra, klinikte geniş uygulama alanı buldular (Tablo 5).

Tablo 5: Prostaglandinlerin Klinik Uygulama Alanları⁶³

Kan basıncı yüksekliği
Bronşiyal astma
Anaflaktik şok
Ödem
Doğumun başlatılması
Düşük başlatılması
Mide hiperasiditesi ve peptik ülser
Koroner ve derin ven trombozu
Nasal konjesyon
Infertilite
Glokom
Kolera ve Zollinger-Ellison Sendromu
Yanıklar

İlk kez jinekoloji ve doğumda Karim⁵⁷ tarafından başarıyla kullanıldı. Elde edilen başarı, oksitosininkinden çok üstündü. Bugün artık kendiliğinden olan düşüklerde rolü olduğu bilinen PG'ler, özellikle 9-22. haftalardaki terapötik düşüklerin başlatılmasında da başarıyla kullanılmaktadır^{23,30}.

Oligospermik erkeklerin semeninde PG etkinliği düşük bulunmuş ve infertilite tedavisinde önemli bir yeri olabileceği anlaşılmıştır. Kadınlarda da tüp ve uterusun işlevlerini düzenlemedeki rollerinden dolayı, sterilite tedavisinde kullanılmaktadır⁷¹.

Prostaglandinlerin mide salgısını engelleme özelliği bilindiğinden, mide ülserinin tedavisinde yararlanılmaktadır.

Astmada PG'lerle ilgili birçok çalışma yapılmış ve PG'lerin önemli bir yeri olduğu izlenimi elde edilmiştir. Gerçekten de PG'lerin bronş genişletici etkisi izoproteranolden fazladır ve aritmi ve kardiyovasküler herhangi bir yan etkisi de yoktur^{2,89,98}.

Prostaglandinler trombosit agregasyonunu önlediklerinden antikoagülan tedavide yer alırlar. Dolaşım bozukluklarında kullanılabilecekleri düşünülen, periferik damarları genişletici ve kalp atım hacmini arttırıcı özellikleri de olan PG'lerden şoklarda da yararlanılabileceği savı ileri sürülmektedir^{15,68}. Buna karşın kalp atım hacmini, böbrek kan akımını, su ve sodyum atılımını arttırmalarından dolayı etkin birer antipertansif oldukları da gösterilmiştir⁴⁸.

İltihabi olaylarda rol oynayan etkenler arasındadır. Bu durum, organ nakillerinde PG karşıtlarından yararlanmayı düşündürmektedir⁴².

G E R E Ç v e Y Ö N T E M

Çalışmamız 1 Mayıs - 1 Aralık 1979 tarihleri arasında Hacettepe ve Çukurova Üniversiteleri Tıp Fakülteleri Üroloji Klinikleri'nde iyi huylu prostat irileşmesi tanısıyla transvezikal ve transüretal rezeksiyon (TUR) yoluyla prostatektomi indikasyonu konulan 55-70 yaşları arasında 20 hasta ve hiçbir üriner yakınması olmayan 10 sağlam kişi üzerinde yapıldı.

Transvezikal ve TUR yoluyla prostatektomi yapılan 10 hasta ameliyattan evvel etkili dozda, 8 saatlik aralarla, ağızdan günlük 1,5 gram, 2 gün asetilsalisilik asit aldı. Transvezikal ve TUR yoluyla prostatektomi yapılan diğer bir 10 kişilik hasta gurubu da ilaç almadı. Üriner sistem yakınması olmayan 10 sağlam kişi de, kontrol gurubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Asetilsalisilik asit alan 10 hastadan, toplam dozunu aldıktan ve ameliyat sona erdikten yani adenom çıkarıldıktan sonra, periferik venöz kanda PGE_2 tayini için, 18 No.lu iğne ile önkol venlerinden, heparinli enjektöre 4 ml kan alınıp, hemen buz dolabına konulmak üzere payreks tüplere aktarıldı.

İlaç almayan diğer 10 hastadan ise, ameliyata başlamadan evvel ve ameliyat sona erdikten sonra aynı şekilde kan alınıp, buz dolabına kaldırıldı. Kontrol gurubundaki kişilerden de, PG yapımını

etkileyen herhangi bir ilaç almadığı saptandıktan sonra, benzer şekilde kan alınıp, bunlar da buz dolabına kaldırıldı.

ilaç alan ve almayan hastalarda enükleasyondan önce, enükleasyon sırasında ve enükleasyondan sonra kan basıncı tayinleri yapıldı.

Prostaglandin düzeyi saptanması sırasında yararlanılan doz/cevap eğrisini elde etmek için kullanılan test PGE_2 , özel olarak Amerikadan Upjohn Firmasından getirtilmiştir.

PGE_2 düzeyinin saptanması iki aşamada gerçekleştirilmiştir:

A. Kandan PG ekstraksiyonu

B. Biyoessey

A. Kandan PG Ekstraksiyon Yöntemi^{41,107}

1. Kan plazmasının ayrılması:

Heparinli enjektörle alınan 4 ml kan, tüpe alındıktan sonra soğukta ve mümkün olduğu kadar az bekletilmek şartıyla, 10 dak. soğuk odada santrifüje edilerek plazması ayrıldı.

2. Proteinlerin çöktürülmesi:

Plazmadan proteinleri çöktürmek için, bir tüpe 1 ml plazma alınıp, üzerine 1 ml 1 N perklorik asit eklenip, mekanik karıştırıcıda 0,5 dak. karıştırıldıktan sonra 10 000 g'de 15 dak soğuk odada santrifüj edildi.

3. PGE₂ evresinin ayrılması:

Proteinleri çöktürülen plazmanın üst fazı, pipetle dikkatli bir şekilde bir tüpe aktarılıp, üzerine 2 ml etil asetat eklenerek, mekanik karıştırıcıda 0,5 dak. karıştırıldıktan sonra soğuk odada 15 dak. 10 000 g'de santrifüj edildi.

4. PGE₂ evresinin toplanması:

Santrifüje edilen tüpte, üstte toplanan PG evresi, buharlaşmanın yapılacağı tüpe aktarıldı. Altta kalan kısım üzerine yıkamak amacıyla, yeniden 2 ml etil asetat eklenerek, mekanik karıştırıcıda yine 0,5 dak. karıştırılıp, tekrar 15 dak. 10 000 g'de santrifüje edildi. Oluşan üst evre, buharlaşmanın yapılacağı tüpe konan PGE₂ evresine eklendi.

5. Etil asetat evresinin uçurulması:

Buharlaşma tüpüne aktarılan etil asetat evresi vakumla uçurularak, geride tüpün dibinde, sadece PG ekstraktlarının kalması sağlandı.

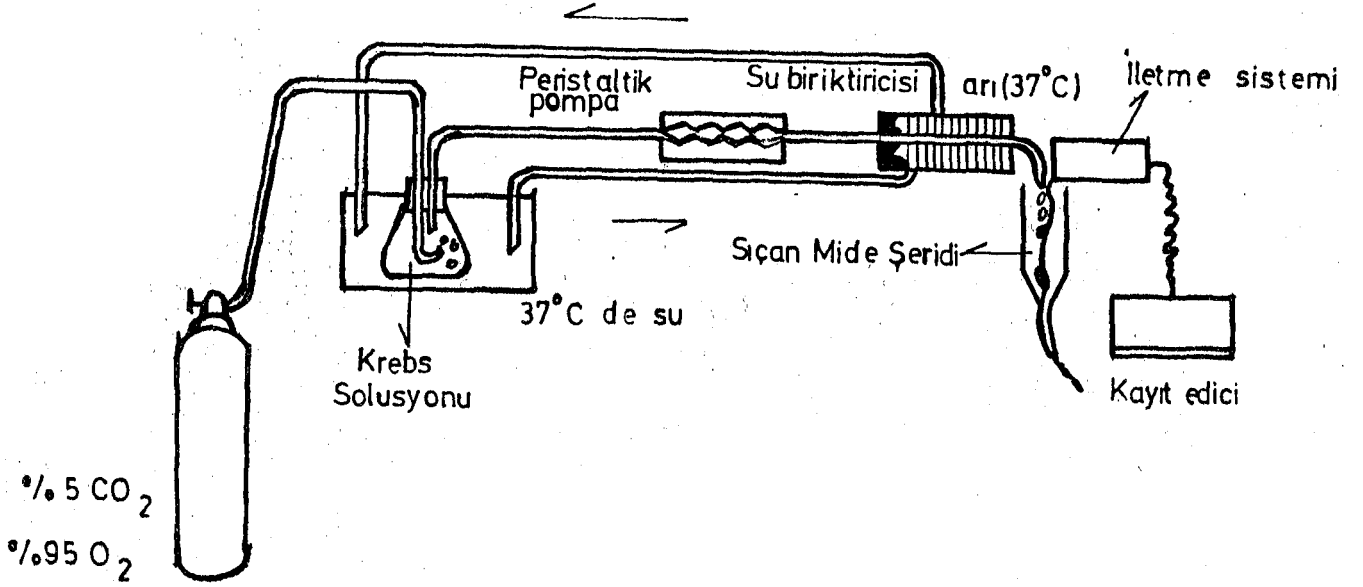
PGE₂ ekstraktlarının bulunduğu tüpler ağızları parafilmle kapatılarak -20°C de saklandı.

B. PGE₂ Ekstraktlarının Nicel Değerlerinin Saptanması İçin Uygulanan Biyoessey Yöntemi.

Çalışmamızda kan örneklerinde PGE₂ benzer aktivitenin tayini için duyarlı organ olarak, özel bir perfüzyon sisteminde canlılı-

ğı korunan sıçan midesi fundus kası kullanılmıştır. Sıçan midesi fundusu PG'lere son derece duyarlıdır¹⁷.

Kullanılan perfüzyon sisteminin şeması Şekil 5 de görüldüğü gibi olup, deneylerde izlenen sıra aşağıda açıklandığı gibidir:



Şekil 5

1. Su ve yiyecek serbest olarak beslenen erişkin albino heriki cinsten sıçanlar kafalarına ani darbe indirilerek öldürüldü. Daha sonra karın açılarak, mide çıkarıldı. Sıçan midesi fundus kası Vane¹⁰⁷'nin açıkladığı şekilde, ince bir şerit halinde hazırlandı. Sonra bir huni içine yerleştirildi. Kas şeridinin alt ucu bir iplikle sabit bir yere bağlandı, üst ucu da bir transduser'e (Grass FT 0,3) bağlandı. Bu şekilde test organının bir kasılmasındaki değişiklikler, izometrik olarak bu transduser aracılığıyla bir poligrafa (Grass 79 C) kaydedildi. Krebs-çözel-

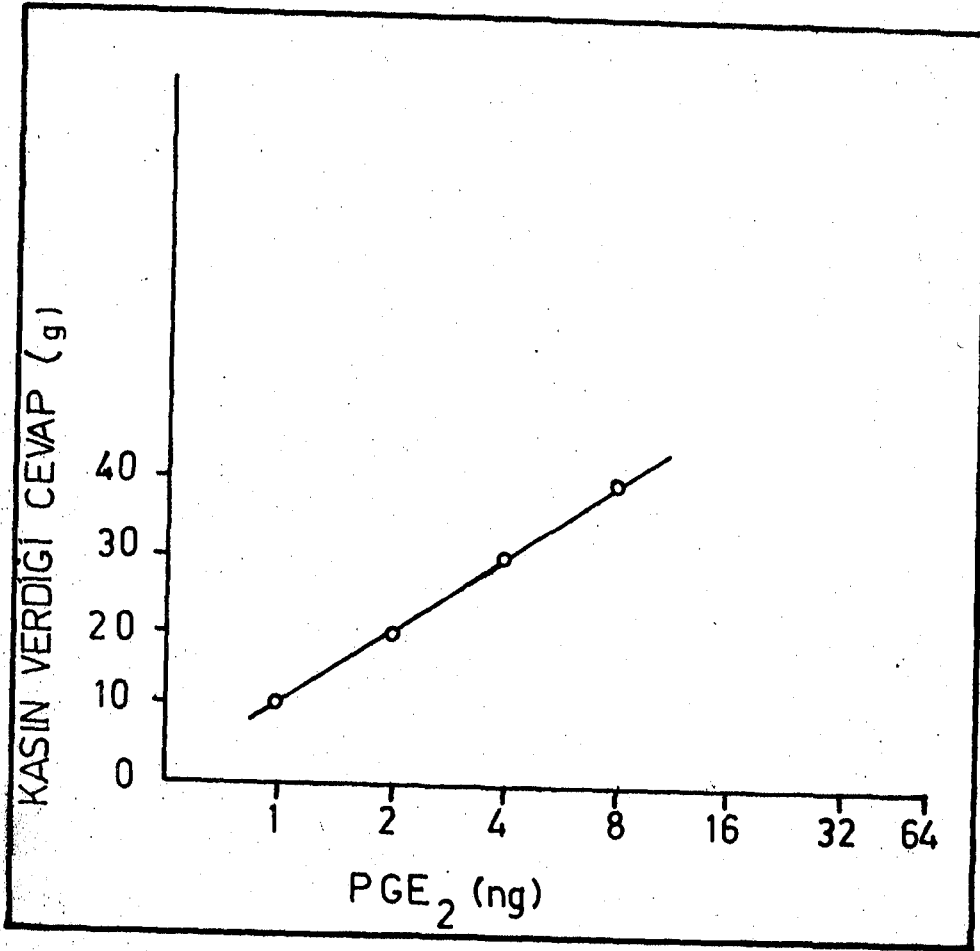
tisi (*) özel bileşimine göre hazırlandıktan sonra, 1 litre erlenmayerriçine konuldu ve termostatlı izole organ banyosunda 37°C ye kadar ısıtılması sağlandı. Çalışma boyunca Krebs çözeltilisinden devamlı olarak % 95 O₂ ve % 5 CO₂ karışımı geçirildi.

2. Krebs çözeltisi perfüzyon pompasından geçirilerek, sıçan midesi fundus kasi şeridi üzerine belirli miktarda damla damla düşmesi sağlandı.

3. Test organına ulaşan Krebs çözeltilisinin sıcaklığını 37°C de tutmak için, çözelti özel bir pompa aracılığıyla 37°C ye ayarlanan su biriktiricisinden geçirilmekteydi.

Biyoessye başlamadan önce, Krebs ile perfüze edilen sıçan mide fundus kasi üzerine 1, 2 ve 4 ng (**) dozlarında PGE₂ süsyonundan belirli zaman aralıklarıyla damlatıldı. Kasta oluşturulan kasılmalar, kaydedicide kaydedilerek standart doz/cevap eğrisi elde edildi (Şekil 6).

(*) Krebs çözeltisi (mM/L):	(**) 1 ng 10 ⁻⁹ g
NaCl	112
NaHCO ₃	25
NaH ₂ PO ₄	1
MgCl ₂	0,5
CaCl ₂	2,5
Glikoz	11,5



Sekil (6): PGE₂ ile elde edilen bir doz cevap eğrisi

Doz/cevap eğrisinin elde edilmesinden sonra, PGE₂ ekstraktlarının biyolojik aktivitelerinin kaydedilmesine ve böylece de nicel tayine geçildi.

Her tüpteki PGE₂ ekstraktları 1 ml Krebs çözeltisi ile sulandırılarak, bundan 0,1 ml bir pipetle alınıp, test organı üzerine damlatıldı. Bu şekilde, her örneğin 0,1 ml'sine kasın verdiği cevaplar kaydedicilerde tespit edildi. Elde edilen bu cevap eğrilerine raslayan PGE₂ benzeri madde, doz/cevap eğrisi üzerinde saptandı. Değerler 0,1 ml'ye ait değerler olduğu için, buradan örnekteki tüm miktar, yani 1 ml plazmadaki PGE₂ miktarı hesaplandı.

Elde edilen değerlerin istatistiksel önemlilik kontrolleri, ortalamalar arası önem kontrolü, eşlerarası önem kontrolü ve varyans analizi yöntemleriyle yapıldı¹⁰².

B U L G U L A R

Klinik çalışmamızı aşağıdaki gibi guruplandırdık :

- A. Prostatektomi geçiren hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 6).
- B. Kontrol gurubundakilerin serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 7).
- C. Asetilsalisilik asit almadan prostatektomi geçiren hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 8).
- D. Transvezikal ve TUR yoluyla yapılan prostatektomiden sonra serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 9).
- E. Asetilsalisilik asit alan ve almayan hastalarda prostatektomi öncesi serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 10).
- F. Asetilsalisilik asit alan hastalarda prostatektomi öncesi ve sonrası serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 11).
- G. Asetilsalisilik asit alan ve ameliyat olmayan hastalar ile bu ilacı almayıp ameliyat olan hastalarda serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 12).
- H. Asetilsalisilik asit alan ve almayan hastalarda prostatektomi sonrası serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 13).
- I. Prostat irileşmesinde serum PGE₂ düzeyleri (Tablo 14).
- J. Asetilsalisilik asit alan hastalarda kan basıncı tayinlerinin sonuçları (Tablo 15).
- K. Asetilsalisilik asit almayan hastalarda kan basıncı tayinlerinin sonuçları (Tablo 16,17,18,19).

İyi huylu prostat irileşmesi olan 20 hastada prostatektomiden önce ve sonra elde edilen PGE₂ değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6 : İyi Huylu Prostat İrileşmesi Olan Hastalarda Prostatektomi Öncesi ve Sonrası Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

<u>Olgu No.</u>	<u>Prostatektomi öncesi</u>	<u>Prostatektomi sonrası</u>
1	7,5	15
2	20	7,5
3	12	20
4	30	35
5	17,5	20
6	15	25
7	15	20
8	12,5	25
9	25	25
10	30	40
11	41	80
12	60	80
13	30	40
14	37,5	100
15	40	50
16	17,55	30
17	25	100
18	30	40
19	25	40
20	17,5	40

Hiçbir üriner şikayeti olmayan, kontrol gurubundaki kişilerde elde edilen serum PGE₂ değerleri de Tablo 7 de gösterildiği gibidir.

Tablo 7 : Kontrol Grubunda Bulunan Serum
PGE₂ Değerleri (ng/ml)

Olgu No.	PGE ₂ değerleri	
21	7,5	
22	12,5	
23	25	
24	30	
25	25	
26	17,5	
27	40	
28	35	
29	50	
30	15	$\bar{X} = 25,75$

Prostatektominin iyi huylu prostat irileşmesi olan hastalarda serum PGE₂ düzeyi üzerindeki etkisi aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 8: Asetilsalisilik Asit Almayan İyi Huylu Prostat Irileşmesi Olan Hastalarda Prostatektomi Öncesi ve Sonrası Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

<u>Olgu No.</u>	<u>Prostatektomi öncesi</u>	<u>Prostatektomi sonrası</u>
11	41	80
12	60	80
13	30	40
14	37,5	100
15	40	50
16	17,5	30
17	25	100
18	30	40
19	25	40
20	17,5	40

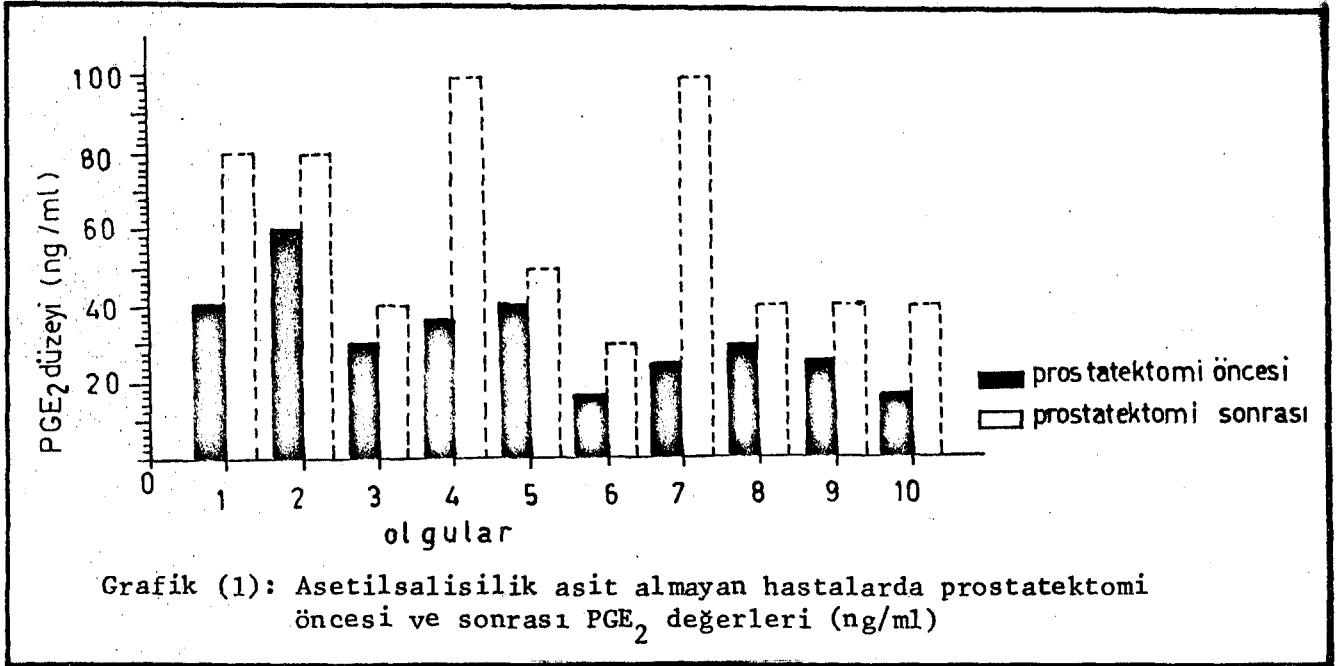
$t = 4,077$

$p \approx 0,05$

önemli

Eşlerarası önem kontrolü yapıldı.

Prostatektominin serum PGE₂ düzeyi üzerindeki etkisi 1 No.lu grafikte de görülmektedir.



İyi huylu prostat irileşmesi olan hastalarda, uygulanan ameliyat şeklinin serum PGE₂ düzeyi üzerinde ne gibi değişiklikler yaptığı ve bu iki prostatektomi şekli arasında bir farklılık olup olmadığı ise aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 9: Asetilsalisilik Asit Almayan İyi Huylu Prostat Irileşmesi Olan Hastalarda Transvezikal ve TUR Yoluyla Yapılan Prostatektomiden Sonra Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

Olgu No.	Transvezikal	Olgu No.	TUR
11	80	16	30
12	80	17	100
13	40	18	40
14	100	19	40
15	50	20	40

$$t = 1,195$$

$$\bar{X} = 70$$

$$P > 0,05$$

$$\bar{X} = 50 \text{ önemsiz}$$

Asetilsalisilik asitin iyi huylu prostat irileşmesi olan hastaların serum PGE₂ değerleri üzerinde yaptığı değişiklikler 10 No.lu tabloda gösterildiği gibidir.

Tablo 10 : Asetilsalisilik Asit (ASA) Alan ve Almayan İyi Huy-
lu Prostat İrileşmesi Olan Hastalarda Prostatektomi
Öncesi Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

<u>Olgu No.</u>	<u>ASA Alanlar</u>	<u>Olgu No.</u>	<u>ASA Almayanlar</u>
1	7,5	11	41
2	20	12	60
3	12	13	30
4	30	14	37,5
5	17,5	15	40
6	15	16	17,5
7	15	17	25
8	12,5	18	30
9	25	19	25
10	30	20	17,5

$$t = 2,932$$

$$\bar{X} = 18,45$$

$$P < 0,05$$

$$\bar{X} = 32,35 \text{ önemli}$$

Asetilsalisilik asit alan ve prostatektomi geçiren hastalardaki serum PGE₂ değerleri gözden geçirildiğinde aşağıdaki tablo ortaya çıkar.

Tablo 11 : Asetilsalisilik Asit Alan Hastalarda Prostatektomi Öncesi ve Sonrası Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

<u>Olgu No.</u>	<u>Prostatektomi Öncesi</u>	<u>Prostatektomi Sonrası</u>
1	7,5	15
2	20	7,5
3	12	20
4	30	35
5	17,5	20
6	15	25
7	15	20
8	12,5	25
9	25	25
10	30	40

t = 1.30 P > 0,05 Önemsiz
Eşlerarası önem kontrolü yapıldı.

Asetilsalisilik asit alan ve prostatektomi geçirmeyen hastalar ile, bu ilacı almayıp prostatektomi geçiren hastalar Tablo 12 de karşılaştırıldı.

Tablo 12: Asetilsalisilik Asit (ASA) Alıp, Prostatektomi Yapılmayan ve ASA Almayıp, Prostatektomi Yapılan Hastalarda Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

<u>Olgu No.</u>	<u>I</u>	<u>Olgu No.</u>	<u>II</u>
1	7,5	11	80
2	20	12	80
3	12	13	40
4	30	14	100
5	17,5	15	50
6	15	16	30
7	15	17	100
8	12,5	18	40
9	25	19	40
10	30	20	40

t = 4,66 $\bar{X} = 18,45$ P < 0,05 $\bar{X} = 60$ önemli

I ASA alıp, prostatektomi yapılmayan
II ASA almayıp, prostatektomi yapılan

Asetilsalisilik asit alan ve almayan iyi huylu prostat irileşmesi olan hastaların prostatektomiden sonraki serum PGE₂ değerleri Tablo 13 de görüldüğü gibidir.

Tablo 13 : Asetilsalisilik Asit (ASA) Alan ve Almayan Prostatektomi Geçiren Hastalarda Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

<u>Olgu No.</u>	<u>ASA Alan</u>	<u>Olgu No.</u>	<u>ASA Almayan</u>
1	15	11	80
2	7,5	12	80
3	20	13	40
4	35	14	100
5	20	15	50
6	25	16	30
7	20	17	100
8	25	18	40
9	25	19	40
10	40	20	40

t = 4.060 $\bar{X} = 23.25$ P < 0.05 $\bar{X} = 60$ önemli

Prostatektominin ve asetilsalisilik asit kullanımının serum PGE₂ düzeyi üzerindeki etkisi gözden geçirildikten sonra, salt iyi huylu prostat irileşmesinin serum PGE₂ düzeyi üzerindeki etkisi 14 No.lu tabloda görüldüğü gibidir.

Tablo 14 : İyi Huylu Prostat Irileşmesi Olan Hastalar Ve Kontrol Grubunda Elde Edilen Serum PGE₂ Değerleri (ng/ml)

<u>Olgu No.</u>	<u>Hastalar</u>	<u>Olgu No.</u>	<u>Kontrol</u>
11	41	21	7,5
12	60	22	12,5
13	30	23	25
14	37,5	24	30
15	40	25	25
16	17,5	26	17,5
17	25	27	40
18	40	28	35
19	25	28	50
20	17,5	30	15

t = 1.13 $\bar{X} = 32.35$ P > 0.05 $\bar{X} = 24.75$ önemsiz

Asetilsalisilik asit alan hastalarda enükleasyondan önce, enükleasyon sırasında ve sonrasında yapılan kan basıncı tayinleri sonuçları Tablo 15 de taktim edilmiştir.

Tablo 15: Asetilsalisilik Asit Alan Hastalarda Kan Basıncı Değerleri (mm Hg)

<u>Olgu No.</u>	<u>Enükleasyondan Önce</u>	<u>Enükleasyon Sırasında</u>	<u>Enükleasyondan Sonra</u>
1	140/90	130/90	140/90
2	130/90	130/85	130/90
3	150/95	150/90	150/95
4	160/100	160/90	160/90
5	170/110	160/100	160/100
6	180/120	180/110	180/110
7	140/90	140/90	140/90
8	150/95	150/90	150/90
9	120/80	120/80	120/80
10	130/90	130/90	130/90

Varyans analizi yapıldı. $F = 0.180$ $P > 0.05$

Asetilsalisilik asit almayan hastalarda kan basıncı tayinlerinin sonuçları ise 4 ayrı tablo halinde taktim edilmiştir (Tablo 16,17,18,19).

Tablo 16: Asetilsalisilik Asit (ASA) Almayan Hastalarda Kan Basıncı Değerleri (mm Hg)

<u>Olgu No.</u>	<u>Enükleasyondan Önce</u>	<u>Enükleasyon Sırasında</u>
11	150/110	110/90
12	160/100	130/80
13	155/105	135/100
14	140/90	120/80
15	150/90	120/80
16	135/95	110/80
17	140/100	115/75
18	130/90	100/70
19	140/90	120/80
20	150/100	110/80

$t = 11.76$ $P < 0.01$ önemli

Eşler arası önem kontrolü yapıldı.

Tablo 17 : ASA Almayan Hastalarda Kan Basıncı Değerleri (mm Hg)

<u>Olgu No.</u>	<u>Enükleasyondan Önce</u>	<u>Enükleasyondan Sonra</u>
11	150/110	110/80
12	160/100	120/90
13	155/105	125/90
14	140/90	105/75
15	150/90	100/80
16	135/95	100/80
17	140/100	110/70
18	130/90	95/70
19	140/90	110/70
20	150/100	105/80

t = 17.34

P < 0.01

önemli

Eşlerarası önem kontrolü yapıldı.

Tablo 18 : ASA Almayan Hastalarda Kan Basıncı Değerleri (mm Hg)

<u>Olgu No.</u>	<u>Enükleasyon Sırasında</u>	<u>Enükleasyondan Sonra</u>
11	110/90	110/80
12	130/80	120/80
13	135/100	125/90
14	120/80	105/75
15	120/80	100/80
16	110/80	100/80
17	115/75	110/70
18	100/70	95/70
19	120/80	110/70
20	110/80	105/80

t = 5.01

P < 0.01

önemli

Eşlerarası önem kontrolü yapıldı.

Tablo 19 : ASA Almayan Hastalarda Kan Basıncı Değerleri (mm Hg)

<u>Olgu No.</u>	<u>Enükleasyondan Önce</u>	<u>Enükleasyon Sırasında</u>	<u>Enükleasyondan Sonra</u>
11	150/110	110/90	110/80
12	160/100	130/80	120/80
13	155/105	135/100	125/90
14	140/90	120/80	105/75
15	150/90	120/80	100/80
16	135/95	110/80	100/80
17	140/100	115/75	110/70
18	130/90	100/70	95/70
19	140/90	120/80	110/70
20	150/100	110/80	105/80

F = 39.89

P < 0.05

Varyans analizi yapıldı.

T A R T I Ő M A

Çalışmamızın tartışması dört ayrı bölüm halinde yapılacaktır.

- A. Prostatektominin serum PGE₂ düzeyi üzerine etkisi
- B. Asetilsalisilik asitin dozunun serum PGE₂ düzeyi üzerine etkisi
- C. Asetilsalisilik asitin serum PGE₂ düzeyi üzerine etkisi
- D. Prostatektomi ve asetilsalisilik asit ilişkisi

A. Prostatektominin Serum PGE₂ Düzeyi Üzerine Etkisi

Çalışmamızda prostatektomi yapılan hastalarda serum PGE₂ düzeyini kontrollerden yüksek bulduk (P < 0,05). Asetilsalisilik asit almayan iyi huylu prostat irileşmesi olan hastalarda, prostatektomiden sonra serum PGE₂ düzeyinde önemli bir artma olmuştur. İstatistiksel olarak eşlerarası önem kontrolü yöntemiyle bu sonuç önemli bulunmuştur. Bu sonuçla, prostatektominin serum PGE₂ düzeyini yükseltici bir ameliyat olduğu ileri sürülebilir (Tablo 8).

Çalışmada gerek transvezikal ve gerekse TUR yoluyla yapılan prostatektomilerde serum PGE₂ düzeyinin yükselişinde prostatektomi şeklinin önemsiz olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla prostatektomi şeklinin serum PGE₂ düzeyinin yükselmesinde bir etken olmadığı anlaşılmıştır (Tablo 9).

Prostaglandinlerin kuvvetle damar genişletici etkileri olduğu, özellikle PGE₂'nin hipotansif etkisinin bulunduğu bilinmektedir. Prostektomi sırasında genel dolaşıma artan miktarda katılan seminal prostaglandinler kan basıncında bir düşmeye yol açabilirler mi? Kanamaya ve kardiyak nedenlere bağlı olarak meydana gelen kan basıncı düşüklüğü ortadan kaldırılsa, bunun serum düzeyi artmış PGE₂ tarafından oluşturulabileceği hatıra gelebilir.

Prostektomi sırasında birçok üroloğun kan basıncında geçici bir düşme olduğunu tespit etmesi bilinen bir gerçektir. Bu düşmenin PGE₂ düzeyi ile ilişkisini araştırmak için, prostektomide enükleasyondan önce, enükleasyon sırasında ve enükleasyondan sonra hastaların kan basınçları ölçüldü. Asetilsalisilik asit almayanlarda elde edilen kan basıncı tayinleri Tablo 16,17, 18 ve 19 da taktim edilmiştir.

Bu sonuçların değerlendirilmesinden görülebileceği gibi, enükleasyon sırasında ve enükleasyondan sonra kan basıncı değerlerinde düşmeler görülmektedir. Enükleasyondan önceki kan basıncı değerleri ile enükleasyon sırasındaki kan basıncı değerleri, enükleasyon sırasındaki değerler ile enükleasyondan sonraki değerler ve enükleasyondan önceki değerler ile sonraki değerler istatistiksel olarak eşlerarası önem kontrolü yöntemi uygulanarak incelendiğinde, kan basıncındaki düşmelerin anlamlı olduğu görülmür ($P < 0,01$).

Yine Tablo 16, 17, 18 ve 19 incelendiğinde görüleceği gibi, kan basınçları şok seviyelerinin üzerindedir. Buna karşın, bu hastaların yaşlarının ileri olduğu unutulmamalıdır.

Kan basıncının normal değerleri, uzun seneler üzerinde tartışmalar yapılan konulardan biridir. Son literatürde 40 yaşın altında olanlarda 140/90 mm Hg'nın, 60 yaşın üzerinde olanlarda ise 160/105 mm Hg'nın normal kan basıncı olarak kabul edilmesinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır⁷⁰.

Seriye alınan hastalarda entüleksyon sırasında 20 ile 40 mm Hg arasında değişen kan basıncı düşüklükleri görülmüştür. Bu hastalarımızda kanama olmamış ve kan basıncını düşürebilecek diğer nedenler de oluşmamıştır. Dolayısıyla ilerde de değinileceği gibi, asetilsalisilik asit alanlarda bu düşüşün görülmemesi nedeniyle burada da serum PGE₂ düşüklüğünün rol oynadığı ileri sürülebilir. Bu sonuçtan hareketle, pratikte prostatektomi yapılacak hastalara birkaç gün önceden asetilsalisilik asit başlanması muhtemel hipotansif krizleri önlemek açısından yararlı bir öneri gibi akla gelmektedir. Hiç şüphesiz, daha geniş serilerde bu çalışmaların tekrarlanması, bu önerilere kesinlik ve açıklık kazandıracaktır.

Literatürde prostatektomi ile PGE₂ arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya raslamadığımız için, çalışmamızın karşılaştırmasını yapamadık.

B. Aspirinin Dozunun Serum PGE₂ Düzeyi Üzerine Etkisi

Gereç ve yöntem bölümünde de belirttiğimiz gibi, hastalarımıza ağızdan toplam 3 gr asetilsalisilik asit verdik. Bizim 3 gr vermemize karşın, Gafni ve arkadaşları⁴⁰ tavşan böbrek medüllasında ve test tüpünde koyun seminal vezikül mikrozoamlarında yaptıkları çalışmalarda 10 mg/kg asetilsalisilik asit vermişlerdir. Bu araştırmacılara göre⁴⁰, anti-inflamatuvar ilaçların test tüpünde ve dokuda veya doku şartlarındaki gücü, dokunun özelliklerine bağlı olduğu gibi, ilacın uygulandığı türe de bağlıdır. Örneğin fare böbrek papillasında bu ilacın PG yapımını engellemesi için 100-200 mg/kg kadar bir doz gerekir. Tavşanda bu miktar 10-20 mg/kg dır.

Smith ve Willis⁹⁹ insan trombositleri üzerinde 0,3 mikrogram/ml asetilsalisilik asitin PG yapımını % 50 oranında engellediğini ileri sürmektedirler. Aynı araştırmacılar tarafından 3 gönüllü üzerinde yapılan çalışmalarda ise, tek doz 600 mg asetilsalisilik asitin trombositler üzerinde PG yapımını engellediği gösterilmiştir.

Crook ve Collins²² de gönüllülere bu ilaçtan 600 mg verdiklerinde trombosit mikrozoamlarındaki prostaglandin sentetaz aktivitesinde normal düzeyin % 15 inden daha az bir düşme yaptığını göstermişlerdir.

Biz de çalışmamızda serum PGE₂ düzeyini ilaç alanlarda ortalama 18,45 ng/ml, ilaç almayanlarda ise ortalama 32,35 ng/ml olarak bulduk (Tablo 10).

Asetilsalisilik asitten başka diğer bazı anti-inflamatuvarlar da PG yapımını engellerler. Gafni ve arkadaşları⁴⁰ tavşan böbrek medüllasında indometazin ve meklofenamik asit (1 mg/kg) ile PG yapımının engellendiğini göstermişlerdir. Vane¹⁰⁵ insanda ağızdan alınan 200 mg indometazinin PG yapımının engellenmesi için yeterli olmadığını ileri sürerken, Smith ve Willis⁹⁹ ise 50 ve 100 mg/kg indometazinin yeterli olduğunu iddia ederler.

Parasetamol 10 mikrogram/ml ile bir engelleme yapmazken, 100 mikrogram/ml % 42 oranında PG yapımında engelleme yapıyordu. 200 mikrogram/ml ile ise engelleme % 99 oranına yükselmekteydi³⁹.

C. Asetilsalisilik asitin Serum PGE₂ Düzeyi Üzerine Etkisi

Asetilsalisilik asit prostaglandin sentetaz¹⁰⁵, endoperoksid izomeraz ve redüktazi⁴⁵ engelleyerek bilhassa PGE ve PGF bileşiklerinin yapımını azaltır.

Biz çalışmamızda asetilsalisilik asit almayan gurubun serum PGE₂ ortalamasını 32,35 ng/ml olarak bulduk (Tablo 10). Bu ilacı alanlarla almayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (P < 0,05). Bu sonuçla asetilsalisilik asitin serum PGE₂ düzeyini düşürdüğünü söylemek mümkün olabilmektedir. Bu ilacın serum PGE₂ düzeyini düşürücü etkisini Tablo 11 deki bulgularımızla da göstermiş bulunmaktayız.

Tablo 11 de görüldüğü gibi, asetilsalisilik asit alan hastalarda, prostatektominin serum PGE₂ düzeyini yükseltici etkisini,

bu ilacın düşürücü etkisinden dolayı belirgin bir şekilde görmemekteyiz.

Yine bu ilacın serum PGE_2 düzeyini düşürücü etkisini göstermek için ilaç alan ve prostatektomi geçirmeyen hastalar ile, ilaç almayıp prostatektomi geçiren hastalar karşılaştırılmıştır. Ameliyat öncesi asetilsalisilik asit alan ve prostatektomi geçirmeyen grupta serum PGE_2 değerleri istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 12).

Bu ilacı alan ve almayan iyi huylu prostat irileşmesi olan hastaların prostatektomiden sonraki serum PGE_2 değerleri incelendiğinde (Tablo 13), ameliyattan önce asetilsalisilik asit kullanmanın serum PGE_2 düzeyi üzerinde azaltıcı bir etkisi olduğu görülecektir. İlaç alan hastaların prostatektomi sonu PGE_2 ortalaması, almayanlara göre düşük bulunmuştur ($P < 0,05$).

Çeşitli araştırmacılar da asetilsalisilik asitin serum PGE_2 düzeyi üzerine etkisi konusunda çalışmalarda bulunmuşlardır. Collier bu ilacı bir 'anti-defansif' ilaç olarak nitelendirmiş ve kinin, adenozin trifosfat, arakidonik asit ve $PGF_{2\alpha}$ gibi birçok endojen madde ile zıtlasmaya girdiğini ileri sürmüştür¹⁰⁵.

Vargaftig ve Dao bu ilacın arakidonik asitin yapımını durdurduğunu iddia etmektedirler¹⁰⁵, Vane¹⁰⁵ azalan potansiyelde sırasıyla indometazin, asetilsalisilik asit ve salisilatın arakidonik asitten PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ yapımını durdurduğunu belirtmektedir.

Ferreira, Moncada ve Vane³⁵ indometazin ve asetilsalisilik asitin köpek izole dalağında PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ yapımını engellediğini

bildirirler. Keza Smith ve Willis⁹⁹ de azalan potansiyelle indometazin, asetilsalisilik asit ve salisilatın arakidonik asitten PGE₂ ve PGF_{2α} yapımını engellediğini göstermişlerdir.

Prostaglandin yapımının engellenmesinde indometazin, asetilsalisilik asit ve sodyum salisilatın potansiyellerinin oranı 368, 16 ve 1 dir. Tomlinson ve arkadaşları PG sentetazı engelleme bakımından indometazinin asetilsalisilik asitten 2000 kez daha güçlü olduğunu göstermişlerdir³⁹. Mefenamik asit ve fenilbutason ise, asetilsalisilik asitle indometazin arasında bir aktiviteye sahiptir³⁹.

D. Prostektomi ve Asetilsalisilik Asit ilişkisi

Asetilsalisilik asit alan hastalarda prostektomiden sonra meydana gelen serum PGE₂ değişiklikleri önemsizdir (Tablo 11). Prostektomi geçiren hastalarda ameliyat öncesi devrede 3 gr asetilsalisilik asit kullanmanın serum PGE₂ düzeyi üzerinde azaltıcı bir etkisi vardır. Asetilsalisilik asit alan hastalarda prostektomi sonu PGE₂ ortalaması 23,25 ng/ml iken, almayan hastalarda bu ortalama 60 ng/ml dir. Prostektominin serum PGE₂ düzeyini yükseltici etkisini, asetilsalisilik asitin düşürücü etkisi nötralize etmektedir.

Salt iyi huylu prostat irileşmesinin serum PGE₂ düzeyi üzerinde etkili olup olmadığı araştırıldığında ise, hastaların serum PGE₂ ortalamaları ile kontrol gurubundakilerin serum PGE₂

ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı anlaşılmıştır (Tablo 14). Bu nedenle ki, iyi huylu prostat irileşmesinin serum PGE₂ düzeyini etkileyen bir faktör olmadığı söylenebilir.

İyi huylu prostat irileşmesi olan hastalarda özellikle üretral kateteri olanlarda, prostatektomiden sonra % 59 gibi yüksek bir oranda üriner infeksiyon gelişir. Uygun dozda ve sürede antibiyotik tedavisine karşın, hastalarda düşmeyen ve kontrol edilemeyen ateşler gözlenir. Hernekadar burada vezikoüretral reflü rol oynarsa da, reflü olmadığı gösterilen hastalarda düşmeyen bu ateş için, asetilsalisilik asitin bu etkisinden yararlanılabilir mi? Bu çalışma bu soruya yanıt aramıyorsa da, yanıtın bulunmasında belki de bir aşama teşkil edebilir. Ancak PGE bileşiklerinin kanda nadiren sabit oldukları ve % 80-90 dan çoğunun dokuya bağlı enzimlerle karaciğer ve akciğerlerde yıkıldıkları da bilinen bir gerçektir. Kanda nadiren sabit olan bir bileşiğin yaptığı ateşin de inatçı ve uzun süreli olmaması beklenir.

S O N U Ç

Prostatın prostaglandinlerce zengin bir doku olduğu von Euler tarafından söylendiğinden beri, gerek prostatta ve gerekse Prostat ameliyatlarında serum PGE₂ düzeyinin ne olduğu konusunda bir çalışma yapılmamış olması çalışmamızın temelini teşkil etmiştir.

Bu çalışmada transvezikal ve TUR yoluyla yapılan prostatektomiler sırasında serum PGE₂ düzeyleri, bu düzeyin kan basınçları üzerindeki etkileri, ayrıca serum PGE₂ düzeyini düşürdüğü bilinen asetilsalisilik asitin, serum PGE₂ düzeyi üzerindeki etkisi araştırılmaya çalışıldı.

20 iyi huylu prostat irileşmesi olan hasta üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Prostatektomide serum PGE₂ düzeyi yükselmektedir. Eşleştirilmesi önem kontrolü ile bu sonuç önemli bulunmuştur (P < 0,05). O halde prostatektominin serum PGE₂ düzeyini geçici olarak yükselten bir ameliyat olduğu anlaşılmaktadır.

2. Prostatektomide uygulanan ameliyat şekli, serum PGE₂ düzeyinin yükselişinde önemsizdir.

3. Asetilsalisilik asit almadan prostatektomi uygulanan hastalarda, enükleasyon sırasında ve enükleasyondan sonra kan ba-

Ö Z E T

Bu çalışmada transvezikal ve TUR yoluyla prostatektomi uygulanan 20 iyi huylu prostat irileşmesi olan hasta ve 10 hiçbir üriner şikayeti olmayan kişi üzerinde serum PGE₂ düzeyleri ve bu düzeylerin prostatektomide enükleasyon sırasında ve sonrasında kan basıncında meydana gelen geçici düşüslere etkileri, ayrıca PGE₂ düzeyini düşürdüğü bilinen asetilsalisilik asitin serum PGE₂ düzeyi üzerinde ve dolayısıyla prostatektomi sırasında kan basıncı üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Yine bu çalışmada prostatektomide serum PGE₂ düzeyinin yükseldiği, prostatektominin serum PGE₂ düzeyini yükselten bir ameliyat olduğu, gerek transvezikal olsun, gerekse TUR yoluyla olsun, heriki ameliyat şeklinin de farklı bir etki meydana getirmedeği, ağızdan alınan 3 gr asetilsalisilik asitin serum PGE₂ düzeyini düşürdüğü, bu ilacı almadan prostatektomi geçiren hastalarda enükleasyon sırasında ve sonrasında kan basınçlarında düşmeler meydana geldiği, asetilsalisilik asit alanlarda ise bu düşüşlerin görülmediği, dolayısıyla kan basıncında meydana gelen geçici düşüşlerin, serum düzeyi yükselen PGE₂ tarafından oluşturulabileceği gösterilmiştir.

Asetilsalisilik asit almayanlarda kan basıncı düşüklüğü görülmesine karşın, alanlarda bu düşüşün görülmemesi nedeniyle, prostatektomi yapılacak hastalara birkaç gün evvelden ağızdan 3 gr asetilsalisilik asit başlanması, ameliyat sırasında olması muhtemel hipotansif krizleri önlemesi bakımından yararlı bir önlem gibi görünmektedir.

Çalışmamızı Hacettepe ve Çukurova Üniversiteleri Tıp Fakülteleri Üroloji Klinikleri'nde yaptık. Serum PGE₂ değerlerini nicel olarak saptarken Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsünde çalıştık.

K A Y N A K L A R

1. Allen, J.E., Rasmussen, H.: Some effects of vasoactive hormones on the mammalian red blood cell. Prostaglandins in Cell Biology. Edited by Ramwell, P.W., Pharrise, B.B. New York Plenum Press. S: 27, 1972.
2. Antony, P.S.: Effects of prostaglandins on the respiratory system. Prostaglandins: Progress in research. Edited by Karim, S.M.M. New York, Wiley-Interscience. S: 226, 1972.
3. Arendshorst, W.J., Johnston, P.A., Selkurt, E.E.: Effect of prostaglandin E on renal hemodynamics in non-diuretic and volume-expanded dogs. Am. J. Physiol. 226: 218-225, 1974.
4. Barner, H.B., Kaiser, G.C., Jelinek, M., Colman, R.W., Lee, J.B.: Effect of prostaglandin A on several vascular beds in man. Am. Heart J. 85: 584-592, 1973.
5. Behrman, H.R., and Anderson, G.G.: Prostaglandins in reproduction. Archs. intern. Med 133: 77-84, 1974
6. Bennett, A., Fleshler, B.: Prostaglandins and the gastro-intestinal tract. Gastroenterology. 59: 790-800, 1970
7. Bergstrom, S.: Prostaglandins: Members of new hormonal system. Science. 157: 382-390, 1967.
8. Bergstrom, S., Carlson, L.A., Weeks, J.R.: The prostaglandins: A family of biologically active lipids. Pharmacol. Rev. 20: 1-48, 1968.

9. Bergstrom, S., Danielsson, H., Samuelsson, B.: The enzymatic formation of prostaglandin E₂ from arachidonic acid. *Biochim, Biophys. Acta.* 90: 207-210, 1964
10. Bergstrom, S., Samuelsson, B.: Isolation of prostaglandin E₁ from human seminal plasma. *J. Biol. Chem.* 237: 3005, 1967.
11. Bergstrom, S., Sjövall, J.: The isolation of prostaglandin F from sheep prostate glands. *Acta. Chem. Scand.* 14: 1701, 1960
12. Bouhuys, A.: Prostaglandins and asthma. *Lancet.* 1: 399, 1975
13. Brody, M.J., Kadowitz, P.J.: Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system. *Fed. Proc. Kısım I* 33: 48, 1974
14. Bygdeman, M., Samuelsson, B.: Analyses of prostaglandins in human semen. *Clin. Chim. Acta.* 13: 465, 1966
15. Carlson, L.A., Ekelund, L.C., Oro, L.: Circulatory and respiratory effects of different doses prostaglandin E₁ in man. *Acta. Physiol. Scand.* 75: 611, 1969.
16. Coceani, F.: Prostaglandine and the central nervous system. *Archs. intern. Med.* 133: 119, 1974.
17. Coceani, F., Pace-asciak, C., Volta, F., Wolfe, L.S.: Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. *Amer. J. Physicol.* 213: 1056, 1967.
18. Collier, H.O.J.: Kinins and prostaglandins. *Proc. R. Soc. Med.* 64: 1, 1971 a
19. Collier, H.O.J.: Pstaglandins and aspirin. *Nature*, 232, 17, 1971 b
20. Collier, J.C. Flower, R.J.: Effect of aspirin on human seminal prostaglandins, *lancet*, 2: 852, 1972

21. Collier, H.O.J., Saeed, S.A., Schneider, C., et al.: Prostaglandins and the analgesic action of aspirin. Abst. int. Conf. PG. Vienna, S: 64, 1972.
22. Crook, D., Collins, A.J.: Comparison of effects of aspirin and indomethacin on human platelet prostaglandin synthetase. Ann. Rheuma. Dis. 36: 459, 1977.
23. Chapo, A.I., Kivikovski, A., and Wiest, W.G.: Midtrimester abortions induced by intra-amniotic injection of prostaglandin $F_{2\alpha}$ treatment. Prostaglandins. 4: 305, 1972
24. Cuthbert, M.F.: Prostaglandins and respiratory smooth muscle. In, The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances. J.B. Lippincott Co., Phil. S: 253, 1973.
25. Daniels, E.C., Hinman, J.W., Johnson, B.A., Kupiecki, F.P., Nelson, J.W., and Pike, J.E.: The isolation of an additional prostaglandin derivative from the cyclization of homo - -linolenic acid. Biochim, Biophys. Res. Comm. 21: 413, 1965.
26. Daniels, E.G., Hinman, J.W., Johnson, B.A., Leach, B.E., Muirhead, E.E.: Identification of prostaglandin E_2 as the principal vasodepressor lipid of rabbit renal medulla. Nature. 215: 1298, 1967.
27. Daniels, S., McQueen, M.: The effect of prostaglandin E_2 , prostaglandin F_1 and polyphosphate on respiration on blood pressure in anaesthetized guinea-pig. Life Sci. 12(1): 163, 1973.

28. Dorp, D.A. van,, Beerthius, R.K., Nugteren, D.H.: The biosynthesis of prostaglandins, *Biochim. Biophys. Acta*, 90: 204, 1964.
29. Eliasson, R.: Studies on prostaglandin. Occurrence, formation and biological actions, *Acta Physiol. Scand.* 46: Suppl. 158, 1959
30. Embrey, M.P.: FGE compounds for induction labour and abortion. *Ann. of N.Y. Academy of Science*. Edited. by Ramwell, P.W. and Shaw, J.E. 180: 518, 1971.
31. Embrey, M.P.: Induction of abortion by prostaglandin E₁ and E₂ *Brit. Med.J.*2: 258, 1970.
32. Emmons, P.R., Hampton, J.R., Harrison, M.J.G.: Effect of prostaglandin E₁ on platelet behavior in vitro and in vivo. *Brit. Med. J.* 2: 468, 1967.
33. Englinton, G., Raphael, R.A., Smith, G.N., Hall, W.J., and Pickles, V.R.: The isolation and identification of two smooth muscle stimulants from menstrual fluid. *Nature*, 200: 993, 1963.
34. Euler, U.S. von: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substance from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J. Physiol.* 88: 213, 1936.
35. Ferreira, S.H., Moncana, S., and Vane, J.R.: Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature. New Biol.* 231: 237, 1971
36. Ferreira, S.H., Vane, J.R.: Prostaglandins. Their disappearance from and release into the circulation. *Nature.* 216: 868, 1967.

37. Finck, A.D., Katz. R.L.: Prevention of cholera-induced intestinal secretion in cat by aspirin. *Nature*. 238: 273, 1972.
38. Fisher, J.W.: Erythropoietin: pharmacology, biogenesis and control of production. *Pharmacol. Rev.* 24: 459, 1972.
39. Flower, R., Gryglewski, R., Herbaczynska-Cedro, K., and Vane, J.R.: Effect of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nature New Biol.* 238: 104, 1972.
40. Gafni, Y., Schwartzman, M., and Raz, A.: Prostaglandin biosynthesis in rabbit kidney medulla: Inhibition in vitro vs in vivo by aspirin, indomethacin and meclofenamic acid, *Prostaglandins*. 5: 759, 1978.
41. Gilmore, N., Vane, J.R., Wyllie, S.H.: Prostaglandins released by the spleen. *Nature*, 218: 1135, 1968.
42. Giroud, J.P., and Willoughby, D.A.: The interrelations of complement and a prostaglandin-like substance in acute inflammation. *J. Pathol.* 101: 241, 1970
43. Gleen, E.M., Rohloff, N.: Anti-arhritic and anti-inflammatory effects of certain prostaglandins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 139: 290, 1972
44. Goodman, L.S., Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* McMillan Pub. Co. Inc. N.Y., Toronto, London. S: 640, 1975.
45. Hamburg, M., Samuelsson, B.: Detection and isolation of an endoperoxide intermadiate in prostaglandin sysnthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 70: 899, 1973
46. Hamburg, M., Samuelsson, B.: Prostaglandins in human seminal plasma, *J.Biol. Chem.* 241: 257, 1966.

47. Hawkins, D.F., Labrum, A.H.: Semen Prostaglandin levels in fifty patients attending a fertility clinic. *J. Reprod. Fertil.* 2:1, 1961
48. Herzog, J., Johnston, H., Laufer, D.: Natriüretic effect of prostaglandin E₂ (Medullin) in dog kidney. *Clin. Researc* 15: 479, 1967.
49. Hinshaw, L.B., Solomon, L.A., Erdos, E.C., et al.: Effects of acetyl salicylic acid on the canine response to endotoxin. *Pharmacol. Exp. Ther.* 157: 665, 1967.
50. Hopkin, J.M., Horton, E.W., Whittaker, V.P.: The prostaglandin content of particulate and supernaten fractions of rabbit brain homogenates. *Nature.* 217: 71, 1968.
51. Horton, E.W.: Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. *Physiol. Rev.* 49: 122, 1969.
52. Horton, E.W.: Prostaglandins, Monographs on Endocrinology. Vol. 7. Springer Verlag. Berlin, 1972 a
53. Horton., E.W.: Actions of prostaglandins E₁, E₂ and E₃ on the central nervous system. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* 22: 189, 1964.
54. Jacoby, H.I., Marshall, C.H.: Antagonism of cholera enterotoxin by anti-inflammatory agents in the rat. *Nature.* 235: 163, 1972.
55. Johnson, D.G., Fujimoto, W.Y., and Williams, R.W.: Enhanced release of insulin by prostaglandins in isolated pancreatic islets. *Diabetes.* 22: 658, 1973.
56. Karim, S.M.M.: The Prostaglandins, Progress in Research. Oksford, medical and Technical Publishing Co. Ltd. 1972.

57. Karim, S.M.M.: Action of prostaglandin in the pregnant woman. Ann. N.Y. Acad. Sci. 180: 483, 1971.
58. Karim, S.M.M.: Appearance of prostaglandin F_2 in human blood during labour. Brit. Med. J. 4: 618, 1968.
59. Karim, S.M.M., Sharma, S.D.: Second trimester abortion with single intra-amniotic injection of prostaglandin E_2 or F_2 . Lancet. 2:47, 1971.
60. Katz, R.L., Katz, G.J.: Prostaglandins-Basic and Clinical Considerations. Anaesthesiology. 40: 471, 1974.
61. Klein, D.C., and Raisz, L.C.: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. Endocrinology. 86: 1436, 1970.
62. Kloeze, J.: Influence of prostaglandins on platelet adhesiveness and platelet aggregation. Prostaglandins, Edited by Bergstrom, S., Samuelsson, B.S:241, 1967.
63. Lee, J.B.: Textbook of Endocrinology, 5. th. edition. Ed.: Robert. H., Williams, W.B., Saunders Comp. Phil. London, Toronto, S: 854, 1974.
64. Lee, J.B.: Natriuretic hormone and renal prostaglandins. Prostaglandins. 1: 55, 1972.
65. Lee, J.B.: Prostaglandins, The Physiologist, 13: 379, 1970.
66. Marquis, N.R., Vigdahl, R.L., Tavormina, P.A.: Platelet aggregation. I. Regulation by cyclic AMP and prostaglandin E_1 . Biochem. Biophys. Res. Commun. 26: 965, 1969.

67. Mashiter, K., and Field, J.B.: Prostaglandine and the thyroid gland. Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. exp. Biol. 33: 78, 1974.
68. Maxwell, G.M.: The effect of prostaglandin E_1 upon the general and coronary hemodynamics and metabolism of the intact dog. Brit. J. Pharmacol. Chemoth. 31: 162, 1967.
69. McGiff, J.C., Crowshaw, K., and Itskovitz, H.D.: Prostaglandins and renal function. Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. exp. Biol. 33: 39, 1974.
70. Milne, F.J.: The diagnosis and management of essential hypertension. Medicine Digest. 5: 6, 1979.
71. Muller, R.A.: Prostaglandins: The Encyclopedia of chemistry. Third ed. N.Y. S: 921, 1973.
72. Muirhead, E.E.: Vaso-active and anti-hypertensive effects of prostaglandins and other renomedullary lipids. In, The prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances, J.B. Lippincott Co., Phil. S: 23, 1973.
73. Nakano, J.: General pharmacology of prostaglandins, Prostaglandins: Pharmacology and Therapeutics. Edited by Cuthbert, M.F. London, Heinemann Med. Book S: 23, 1973.
74. Nakano, J., Koss, M.C.: Pathophysiologic roles of prostaglandins and the action of aspirin-like drugs. South. Med. J. 66: 709, 1973.
75. Nakano, J., Montague, B., Darrow, B.: Metabolism of prostaglandin E_1 in human plasma, uterus and placenta in swine ovary and in rat testicle. Biochem. Pharmacol. 20: 2512, 1971.
76. Nakano, J., Prancan, A.V.: Metabolic degradation of prostaglandin E_1 in rat plasma and in rat brain, heart, lung, kidney and testicle homogenates. J. Pharm. Pharmacol. 23: 231, 1971.
79. Pickles, V.R.: The myometrial actions of six prostaglandins: consideration of a receptor hypothesis. Prostaglandins Edited by Bergström, S., Samuelsson, B. Stockholm. Almqvist Fiksell. S: 79, 1967.
80. Pickles, V.R., Hall, W.J., Best, F.A., et al.: Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects. J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 72: 185, 1965.
81. Pierce, N.F., Carpanter, C.C.J., Elliot, L.H., et al.: Effects of prostaglandins, theophylline and cholera exotoxin upon transmucosal water and electrolyte movement in the canine jejunum. Gastroenterology. 60: 22, 1971.
82. Piper, P.J.: Distribution and metabolism. In, The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances. (Cuthbert, M.F., ed.) Lippincott Co., Phil, S: 125, 1973.
83. Piper, P.J., and Vane, J.: The release of prostaglandins from lung and other tissues, Prostaglandins, Edited by Ramwell, P., and Shaw, J., N.Y. Ann. Of N.Y. Academy of Sciences, S: 362, 1971.
84. Poyser, N.L.: The formation of prostaglandins by the guinea pig uterus and the effect of indomethacin. Abs. Int. Conf. PG., Vienna, S: 104, 1972.

94. Schneider, W.P., Axen, U., Lincohn, F.H.: The total synthesis of Prostaglandins, *J. Am. Chem. Soc.* 90: 5895, 1968
95. Shaw, J.E., Jessup, S.J., Ramwell, P.W.: Prostaglandin-adenyl cyclase relationships. *Advanced in Cyclic Nucleotide Research*. Edited by Greengard, P., Robison, G.A. N.Y. Raven Press S:479, 1972.
96. Shio, H., Ramwell, P.W.: Effect of prostaglandin E₂ and aspirin on the secondary aggregation of human platelets. *Nature New Biol.* 236: 45, 1972.
97. Shio, H., Ramwell, P.W., Jessup, E.J.: Prostaglandin E₂: Effects on aggregation, shape, change, and cyclic AMP on rat platelets. *Prostaglandins*. 1: 29, 1972.
98. Smith, A.P.: Prostaglandin and Bronchus, *Thorax*, 30: 236, 1975.
99. Smith, J.B., and willis, A.L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol.* 321: 235, 1971.
100. Somova, L.: Inhibition of prostaglandin synthesis in kidneys by aspirin-like drugs. *Abst. Int. Conf. PG., Vienna*, S: 53, 1972.
101. Sutherland, E.W., Robinson, G.A., Butcher, R.W.: *Cyclic AMP*. New York Acad. Press. 1971.
102. Sümbüloğlu, Kadir.: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. *Matis Yayınları*. 3. Ankara, S: 111, 1978.
103. Tomlinson, R.V., Ringold, H.J., Qureeshi, M.C., et al.: Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy, support for the current theory on mode ou action of aspirin-like drugs. *Biochem, Biophys, Res. Common.* 46: 552, 1972.

104. Vane, J.R.: Prostaglandins and the aspirin-like drugs.
Hosp. Prac. 7: 61, 1972.
105. Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol. 231: 232, 1971.
106. Vane, J.R.: The release and fate of vasoactive hormones in circulation. Brit. J. Pharmacol. 35: 209, 1969.
107. Vane, J.R.: A sensitive method for assay of 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol. 12: 344, 1957.
108. Weeks, J.R.: Prostaglandins. Ann. Rev. Pharmacol. 12: 317, 1972.
109. Williams, E.D., Karim, S.M.M., and Sandler, M.: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. Lancet. 1:22, 1968.
110. Willis, A.L., Johnson, M., Rabinovitz, L., et al.: Prostaglandin E_2 may induce sickle-cell crisis. N. Eng. J. Med. 286: 783, 1970.
111. Wolfe, L.E., Coceani, F., Pace-Asciak, C.: The relationship between nerve stimulation and release of prostaglandins. Pharmacologist, 9: 171, 1967.
112. Ziboh, V.A., Hsia, S.L.: Effects of prostaglandin E_2 on rat skin, Inhibition of sterol ester biosynthesis and clearing of scaly lesions in essential fatty acid deficiency. J. Lipid. Res. 13: 458, 1972.
113. Zurier, R.B.: Prostaglandins, inflammation and asthma. Archs. Intern. Med. 133: 101, 1974.