

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

KORONER ATHEROSKLEROZLU
HASTALARDA PLAZMA
TXB₂ VE LB₄ DÜZEYLERİ

Dr. Yücel ÜNVER /

UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR, 1991

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım süresince devamlı yardım ve desteklerini gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof.Dr.Mine ERDEN ve hocam Sayın Yrd.Doç.Dr.Kural GÜLBAHAR ile tüm anabilim dalı elemanlarına teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	23
ÖZET	27
SUMMARY	28
KAYNAKLAR	29
ŞEKİLLER	35

GİRİŞ

Her sene çok sayıda insanın atherosklerotik kalp hastalığından ölümü, bu alanda yoğun çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Bütün bu çalışmalara ve ortaya atılan çeşitli görüşlere rağmen ne patogeneizde, ne de tedavide fikir birliği yoktur. Atheroskleroz komplikasyonları, ABD'de önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Yapılan istatistiklerde, bu ülkedeki ölüm olaylarının % 33'ünün degeneratif ve arteriosklerotik kalp hastalıklarına bağlı olduğu görülmüştür.

Atheroskleroz plağı yada diğer adıyla atheroma hastalığın karakteristik lezyonu olup, damar çeperindeki intima ve media tabakalarında bulunan düz kas hücrelerinde lipid birikmesiyle başlayan bir dizi olayın sonucunu temsil eder. Atheroma'nın gelişme mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir ve bu konuda eldeki kanıtlarla bağdaşan bir çok varsayım ileri sürülmüştür.

Yapılan son araştırmalar arteriosklerozun nedenleri arasında prostaglandinlerin ve tromboksanların da rol oynadığını göstermektedir. Atheroma plağı, trombüs oluşumunu uyarıcı etkiye sahiptir. Atherosklerotik plaktaki veya hasarlı dokudaki kollagen ile temas eden trombositler agregasyonu başlatır ve bu da TXA₂ dahil bir çok maddenin salınmasına neden olur. Bunların çoğu agregasyonu artırıcı faktörlerdir (1). Ayrıca atherosklerotik plağın, prostasiklin oluşumunu inhibe edici etkisi de mevcuttur. Atherosklerotik hastalıklarda, siklooksijenaz yolunun inhibisyonu agregasyon yapıcı prostaglandinlerin sentezini önlemekte ve

böylece agregasyon yapıcı faktörlerle, prostasiklin gibi antiagregan faktörler arasındaki dengeyi korumaktadır.

Daha önceki çalışmalarda, arterioskleroz obliterans ve myokard enfarktüsünde TXA2 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (2.3). Yine başka çalışmalarda, TXA2'nin koroner dolaşım ve myokard üzerine zararlı etkileri olduğundan, tromboksan sentetaz inhibitörlerinin koroner kan akımını artırıp, myokardial laktat oluşumunu ve plazma kreatin fosfokinaz aktivitesini düşürdüğünden bahsedilmiştir (4.5).

Koroner atheroskleroz'da prostaglandin ve tromboksan düzeyleriyle ilgili çalışmalar oldukça fazla olmasına rağmen, lökotrienlerle ilgili yayınlar yok denecek kadar azdır. Lökotrienler araşidonik asidin lipoksijenaz yolunun ürünleri olup, vasküler permeabiliteyi artırdığı, lökositler için kemotaktik etki oluşturdıkları ve bronkokonstriktör etkiye sahip oldukları uzun yıllardır bilinmektedir (6). Bununla birlikte, geçici vazokonstriktör etkiye neden oldukları, koroner yetmezlik ve angina pectoris'e sebep olabilecekleri yolundaki tartışmalar son yıllarda ortaya çıkmıştır.

Biz bu çalışmada koroner atherosklerozlu hastalarda, araşidonat metabolizmasının siklooksijenaz yolunun bir ürünü olan Tromboksan A2'yi (TXA2) ve lipoksijenaz yolunun bir ürünü olan lökotrien B4'ü (LB4) ölçmeyi ve aralarındaki ilişkiyi bulmayı amaçladık. Ayrıca bu hastaların açlık kan şekeri, üre, ALT, AST, LDH, ürik asit, kolesterol ve trigliserid değerleri ile trombosit sayılarını da inceledik ve bu parametrelerle TXA2 ve LTB4 düzeyleri arasında bir ilişki olup, olmadığını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Eikosanoidler 20 karbonlu doymamış yağ asitlerinden türeyen aktif bileşiklerdir. İzotopla yapılan deneylerle, araşidonat ve buna yakın bazı C20 yağ asitlerinin prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler olarak bilinen bir grup fizyolojik ve farmakolojik olarak aktif bileşiğin oluşmasına yol açtıkları gösterilmiştir. Prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar siklooksijenaz ürünleri olarak isimlendirilirler. Bunlar araşidonik asid veya diğer prekürsör yağ asitleri üzerine siklooksijenaz enzimlerinin etkimesi sonucu oluşurlar. Lökotrienler ise lipoksijenaz ürünleri olarak isimlendirilirler ve yağ asitleri üzerine lipoksijenazların etkimesi sonucu oluşurlar.

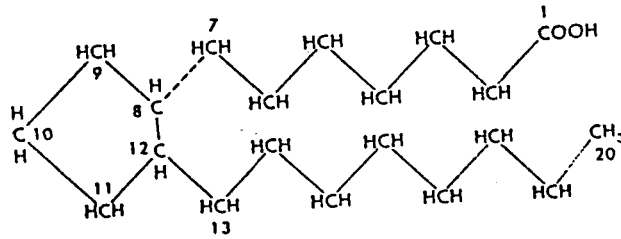
Araşidonik asid türevi ve otokoidlerin bir sınıfı olan prostaglandinler 1933 ve 1934 yıllarında Goldblatt ve Van Euler'in gözlemleri sırasında keşfedildi (1). Bu araştırmacılar, insan seminal sıvının vazodilatasyona ve düz kas kontraksiyonuna sebep olduğunu gözlemlediler. 25 yıl kadar sonra Bergström ve Sjövall koyunların veziküler bezlerinden PGE1 ve PGF1 isimli iki prostaglandin izole ettiler. Daha sonra ise sırayla PGE2, PGE3, PGF2 ve PGF3 izole edildi. PGE2 ve PGE3 koyun veziküler bezlerinde, PGF2 ve PGF3 ise sığır ile koyun akciğerinde bulundu. 1966'da iki prostaglandin serisi daha bulundu ve bunlara PGA ve PGB isimleri verildi. Prostasiklin ve tromboksanların keşfi ise 1970'li yıllarda olmuştur. En son bulunan prostasiklin olup, 1976 yılında Vane ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Tromboksanların keşfi ise 1975 yılında Hamberg ve arkadaşları tarafından olmuştur.

Asetil salisilik asidin eikosanoid sentezi üzerine olan inhibitör etkisi de bu yıllarda ortaya çıkarılmıştır (7).

1979 yılında yeni bir metabolik yoldan bahsedilmeye başlanmış ve bu yolun ürünleri lökotrienler olarak isimlendirilmiştir. Samuelson ve arkadaşları tavşan periton kavitesinden aldıkları lökositlerde araşidonik asit metabolizmasını çalışmışlar ve major ürün olan 5- (S) -hydroxy-6.8.11.14-eikosatetraenoik asidi bulmuşlardır (8). Bu da lipoksijenaz yolunun keşfine yol açmıştır. Siklooksijenaz sistemi bütün hücrelerde tanımlanmasına rağmen, lipoksijenazlar sadece trombositler, lökositler, endotelyum, akciğer parankimi ve epikardiumda tanımlanmıştır.

Prostaglandinlerin Yapısı:

PG'ler 20 karbonlu siklopentan karboksilik asitlerden oluşmuş bir ailedir. Bunların ana maddesi prostanoik asid'dir 5 karbonlu bir halkaya iki yan zincir bağlanmasıyla oluşmuştur. Bunlardan birincisi ilk karbonu karboksil olan 7 karbonlu bir zincir, ikincisi ise son karbonu-CH₃ (metil) olan 8 karbonlu bir zincirdir.



Halkanın 9. ve 11. karbonlarına gelen O= ve HO-gruplarının türleri, sayıları ve yerlerine göre prostaglandinler isimlendirilirler.

Halkada değişiklikler

Yan Zincirde değişiklikler

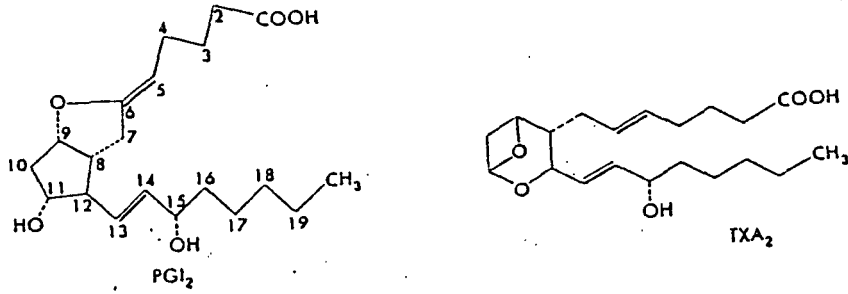
Pg'lerin halkalarına göre tipleri	Gruplar		Çift Bağlar		Gruplar		Çift Bağlar	
	9.C da	11.C da	10-11.C	8-12.C	15.C da	13-14.C da		
A	0=	-	+	-	HO-		+	
B	0=	-	-	+	HO-		+	
E	0=	HO-	-	-	HO-		+	
F	HO-	HO-	-	-	HO-		+	
G	-0--0-		-	-	HOO-		+	
H	-0-	0=	-	-	HO-		+	

Yan zincirdeki çift bağların yerine ve sayısına göre bu tiplerin serileri de söz konusu olur. Yalnız 13-14. karbonlar arasında çift bağ varsa, bunlar birinci seridir. Çift bağ sayısı, tipi gösteren harfe eklenen bir sayı ile gösterilir. PGA₁, PGE₁... vb. gibi. Yalnız F tipinde sayının yanına bir (alfa) eklenir. PGF_{1α} gibi. Yan zincirlerde 3-14. C deki çift bağdan başka 5-6.C da da çift bağ olursa, 2. seri prostaglandinler söz konusudur. Eğer bu iki çift bağdan başka 17-18 C. arasına da bir çift bağ gelirse 0 zaman 3. seri prostaglandinler oluşur. Bütün bu bileşiklerin vücutta en yaygın ve sık rastlananları PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGF_{1α} ve PGF_{2α} dır ki, bunlar primer prostaglandin adını alırlar (9).

Prostasiklinler yapıca prostaglandinlere çok benzerler ve bazı kaynaklarda prostaglandin olarak kabul edilirler. Prostaglandinlerden kimyasal farkı siklopentan halkasına ilave olarak, C6 ve C9 arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle

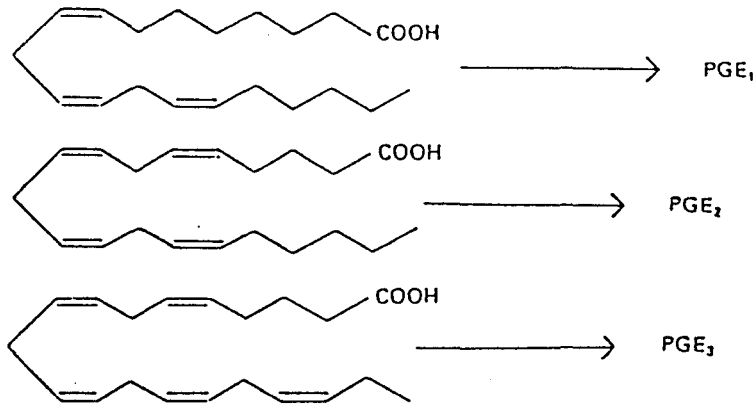
ikinci bir halka daha içermeleri, yani monosiklik değil, bisiklik olmalarıdır. Diğer prostaglandinler gibi bütün hücrelerde değil, esas olarak damar çeperindeki hücrelerde yapılmaları ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Mikrosirkülasyondan ziyade büyük damarların çeperlerinde oluşurlar.

Tromboksanların prostaglandinlerden farkı, beşli siklopentan halkası yerine, biri oksijen diğerleri karbon olan altı üyeli bir halka içermeleridir. Esas olarak sadece trombositler tarafından sentez edilmeleri ile de prostaglandinlerden ayrılırlar (10).



Prostaglandinlerin Biyosentezi:

Prostaglandinler etkili oldukları her doku ve organ hücreesindeki polienoik yağ asitlerinden sentezlenirler. 1.2 ve 3. seri prostaglandinler farklı ön maddelerden oluşur. 1. seri bishomo linolenik asid'den (8.11.14 eikosatrienoik asid'den), 2. seri arasıdonik asid'den (5.8.11.14 eikosatetraenoik asid'den), 3. seri ise 4.8.11.14.17 eikosapentaenoik asid'den meydana gelir(1).



Bu yağ asitleri prostaglandinlerin prekürsürü olup, ilk ikisi linoleik asid'den sonuncusu ise linolenik asidden türer. Araşidonik asit 2.seri prostaglandinlerden başka prostasiklin, tromboksanlar ve lökotrienlerin de prekürsörüdür. Membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 aktivitesiyle serbestleşen araşidonik asit ya siklooksijenaz yoluna girerek 2. seri prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasiklini oluşturur, ya da lipoksijenaz yoluna girerek lökotrienleri oluşturur (şekil 1). Prostaglandin sentezindeki kontrol mekanizmalarından birisi fosfolipaz A2 basamağıdır. Steroidal anti-enflamatuar ajanlar fosfolipaz A2'yi inhibe edebilmektedir. PGG₂ ve PGH₂ prostaglandin metabolizmasında önemli ara maddelerdir. PGG₂ araşidonik asid'den siklooksijenaz enzimi vasıtasıyla oluşur. Bu olay araşidonik asidin 13. karbonundan bir H atomu ayrılması, 13 ve 15. karbonlarına birer O₂ molekülünün ilavesiyle meydana gelir. PGG₂ çeşitli yollarla 2. seri prostaglandinleri oluşturabilir. Bu yollardan birisi PGG₂'nin önce 15 hydroxy-PGE₂'ye dönüşmesi, daha sonra ise PGE₂ ve PGF₂ 'yı oluşturmasıdır. Diğer bir yol ise PGG₂'nin PGH₂'ye dönüşmesidir. Bu reaksiyon prostaglandin endoperoksid sentetaz tarafından katalizlenir. PGG₂ ve PGH₂ stabil olmayıp, yarı ömürleri 5 dakika kadardır.

Katekolaminler, hidrokinon L-triptofan ve seratoninin, araşidonik asidin siklik endoperoksidlere (PGG2 ve PGH2) dönüşümünde kofaktör olarak rol oynadıkları bildirilmiştir (6). Bu basamak, aspirin indometasin gibi non-steroidal anti-enflamatuar ajanlarla inhibe edilebilir. Bu ilaçlar, yalnızca prostaglandin oluşumunu değil, aynı zamanda tromboksan ve prostasiklin oluşumunda inhibe ederler (1). Fakat lipoksijenaz yoluna etkileri yoktur. PGH2 çeşitli yollarla PGE2, PGD2, TXA2 ve prostasiklini oluşturur. Bunları oluşturan enzimler sırasıyla prostaglandin endoperoksid E izomeraz, prostaglandin endoperoksid redüktaz, tromboksan A2 sentetaz ve prostaglandin endoperoksid izomerazdır (Şekil 2). Prostasiklin, PGG2'den yine aynı enzim vasıtasıyla PGH2'ye dönüşmeden de oluşabilir. PGA2, PGB2, PGC2 ve PGF2, PGE2'den oluşur. PGA2, PGB2 ve PGC2 oluşumunu uyaran enzimler bazı dokularda mevcut olup, bu dönüşüm spontan da olabilir. Tromboksan sentetaz imidazol ve dipiridomal ile, prostasiklin 15 hydroperoksi araşidonik asit ile PGE2 ise bakır ve çinko iyonlarıyla inhibe edilebilir (11.12).

Tromboksanların keşfi, araşidonik asit trombositlerle birlikte inkübe edildiğinde başlamıştır. Bu işlem sırasında bilinen endoperoksidlerden ve prostaglandinlerden farklı bir agregan faktör bulunmuş, buna tromboksan denmiştir. Daha sonraki çalışmalar, PGH2'nin tromboksan sentezinde substrat olarak rol oynadığını göstermiştir. Tromboksanların, prostasiklinler gibi damar endotel hücreleri tarafından sentez edildiğini gösteren kanıtlar elde edilmişse de bunu doğrulamayan çalışmalar da vardır. Normalde tromboksan oluşmayan dokularda, patolojik durumlarda

tromboksan oluşabilir. Örn: Ureterler bağlandığında böbrekte ve antijen-antikor reaksiyonu sonucu akciğer dokusunda tromboksan oluşur. TXA2 ve prostasiklin labil bileşikler olup yarı ömürleri çok kısadır. TXA2 stabil şekli olan TXB2'ye prostasiklin ise 6-keto-PGF1 ya dönüşür (1). Prostaglandinlerin sinirleri takip eden değişik dokulardan veya kimyasal stimülasyonlar sonucu salınıverdikleri bilinmektedir. Oluştukları hücrede hemen kullanılırlar. Depolanmazlar. Dolaşıma girecek olurlarsa hemen alınıp yıkılırlar. Bu özellik prostaglandinleri diğer hormonlardan ayırır. Bununla beraber, bu doğal uzaklaştırılış ileri derecede kantitatif olmaz (13).

Prostaglandinler serbest yağ asidi prekürsörleri gibi dağılırlar. Erkek ve kadın üreme sistemleri, barsaklar, karaciğer, böbrek, pankreas, kalp, akciğer, timüs, beyin ve iris dahil olmak üzere çok sayıda memeli dokusundan izole edilmiştir. Prostaglandinlerin tipi ve konsantrasyonu türlere ve dokulara göre değişir. En zengin kaynağın bir düzine kadar değişik ve total olarak 300 ng/ml. PG içeren insan semen sıvısı olduğu bulunmuştur (1).

Prostaglandinlerin Katabolizması

Prostaglandinlerin ömürleri öbür hormonlar gibi kısa belki de daha da kısadır. Sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerlerden, karaciğerden, ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Prostaglandinlerin inaktivasyonunda en önemli organ akciğerlerdir. Akciğerlerden ilk

geçişleri sırasında % 95'e kadar varan bir oranda inaktive edilirler. Bu nedenle dokudan dolaşıma salıverildiklerinde belirgin bir sistemik etki yapmazlar. Onların hormon rolü oynamaları söz konusu olamaz. Sadece oluştukları yerde lokal etki meydana getirebilirler. Prostaglandinlerin fonksiyon gördükleri hücrelerde aktiviteleri kaybolunca, yıkılmak üzere çift bağları indirgenir. 15.karbonları hidroksillenir ve kısmen yıkılarak, genellikle 16 karbonlu, çift karboksilli asidler halinde idrarla atılırlar. Bu reaksiyonda etkili enzim 15 hidroksi prostaglandin dehidrogenazdır. Bu enzimin etkisinin engellenmesinin, vücuttaki prostaglandinlerin yarı ömrünü uzatabileceği gösterilmiştir (10). Bu metabolitler erkek idrarında kadınlarinkinden daha çok bulunurlar. Plazmada en çok bulunan metabolitler PGE2 ve PGF2' dan oluşan 15-keto-13,14 dihidroprostaglandinlerdir. Bu metabolitlerin plazmada biyolojik yarılanma ömürleri, prostaglandinlerinkinden uzundur. Adı geçen metabolitlerin plazma düzeyindeki değişimleri ölçülerek, prostaglandin oluşumundaki değişimler izlenebilir.

TXA2'nin metabolik inaktivasyonunun oldukça karmaşık olduğu sanılmaktadır. Yakın zamana kadar TXA2'nin enzimatik olmayan hidrolizle TXB2 adlı inaktif metabolite dönüştüğüne ve bu maddenin vücutta TXA2 oluşumunun iyi bir göstergesi olduğuna inanılırdı. In vivo koşullarda TXB2 minor bir metabolittir. TXA2, 15-prostaglandin dehidrogenaz tarafından kısmen 15-keto-dihidro metabolitine dönüştürülür. Bu son metabolitin plazmadaki major metabolit olup olmadığı halen bilinmemektedir.

Prostaglandinler yaşam için esansiyel değildirler, fakat yoklukları veya aşırı oluşumlarıyla hücre düzeyindeki homeostaz'ı

derin bir şekilde değiştirebilirler. Bunların etkileri iki tipe indirgenebilir. Biri fizyobiokimyasal diğeri farmakobiokimyasal etkilerdir (9).

Fizyobiokimyasal etkiler: Tam olarak aydınlanmış değildir. Çeşitli biokimyasal veya patobiokimyasal stimuluslara cevap olarak oluştuğu bilinir. Bu cevaplar, stimulus sekresyonu ile ilişik bir çok prosesin mediatörleri veya regülatörleridir. Prostaglandinlerin başlıca fizyobiokimyasal etkileri şunlardır.

1)Düz kaslar üzerine olan kasılma ile ilgili etkileri

2)Kemik dokusu üzerine olan etkileri

Bu etkinin, osteoblastları uyararak kemikten kalsiyum salınması şeklinde olduğu sanılıyor.

3)Bazı hormonların aktiviteleri üzerine olan etkileri. Bu etki 2 alt gruba ayrılabilir.

a)Tropik hormonların etkilediği hedef dokuları üzerine düzenleyici etki yaparlar. Bu etkilerini adenilsiklaz ve guanilsiklaz aktivitelerini düzenlemek yoluyla gösterirler (14). Bu etkiler tropik hormonuna göre ya onun etkisini artırmak veya azaltmak biçiminde görülür.

b)Bazı hormonların sentezi ve salgılanımı üzerine etki ederler. Örneğin korteks steroid hormonlarının sentezini ve insülinin salgılanımını artırırken, progesteron'un salgılanmasını azaltırlar (1).

4)Sinir sistemi üzerine olan etkileri

Prostaglandinlerin bu etkileri oldukça fazla olup, beyin kan akımını değiştirmeleri ve sedasyon sağlamaları örnek olarak gösterilebilir.

Farmakobiokimyasal Etkiler

Dışardan verilen yüksek miktardaki prostaglandinlerle, organizmada yer alan prostaglandin türleri arasındaki normal dengenin değiştirilmesi esasına dayanır. Böylece prostaglandinler arasındaki oran bozulur, bir etki şiddetlenirken diğeri azalır. Örneğin, PGE serisi bronş kaslarında gevşetici bir etki gösterdiği halde, PGF serisi özellikle PGF2 kasıcı etki oluşturur. Bazı farmakobiokimyasal olaylarda, aynı tipin iki serisinin birbirinin tersi etki yaptığı bildirilmiştir. Örneğin PGE1 antiagregan etkiye sahip olduğu halde, PGE2 trombositlerin agregat oluşturma eğilimini artırır, patolojik pıhtılaşmaya yardımcı olur.

Tromboksanlar ve prostasiklinler etkileri açısından antagonisttirler. TXA2 vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olurken, prostasiklin güçlü trombosit agregasyon inhibitörüdür ve vazodilatasyon yapıcı etkisi vardır (2.3). Grönland eskimolarındaki kalp hastalığı insidensinin düşük olması, trombosit agregasyonunun azlığı ve pıhtılaşma zamanının uzunluğu, bunların eikosapentaenoik asit içeren balık yağlarını büyük miktarlarda yemelerine bağlanmıştır. Eikosapentaenoik asit 3. seri prostaglandinlerin ve tromboksanların (PG3, TX3) prekürsörü olup, fosfolipidlerden araşidonatların ve PG2 ile TX2'nin oluşumunu inhibe eder(13).

LÖKOTRIENLER

Araşidonik asidden lipoksijenaz yoluyla oluşurlar. Yeni keşfedilmiş bir kanjuge trien ailesidir. İsmi önemli bir kaynak olması nedeniyle lökositlerden almıştır. Fagositlerde, mast hücrelerinde ve bazofillerde bulunan 5-lipoksijenaz, araşidonattan lökotrienlerin oluşmasını sağlar. Enflamatuvar ve immunolojik stimuluslar lökotrien sentezini uyarırlar. 5 tip lökotrien tanımlanmış olup, bunlar LTA,LTB,LTC,LTD ve LTE'dir (6). Anafilaksinin yavaş etkili maddesi (SRS-A), lökotrien C4, D4 ve E4'ün bir karışımıdır. Bu lökotrien karışımı, bronşial solunum yolu kaslarının güçlü bir konstriktörüdür (13).

Lipoksijenaz ürünlerinde ilk basamak, yağ asitleri üzerine lipoksijenaz ürünlerinin (5-,12 veya 15-lipoksijenazlar) etki etmesidir. Böylece önce hidroperoksi türevi olan ürünler oluşur, onlardan da hidroksi türevi ara ürünler ve sonra lökotrienler veya türevleri meydana gelir.

Lökotrienlerin sentezi, araşidonik asidden 5-hidroperoksi-6,8,11,14- eikosatetraenoik asit oluşmasıyla başlar (şekil 3). Bu reaksiyon araşidonik asidin C5 pozisyonunda spesifik bir dioksijenizasyonu olup, araşidonat 5-lipoksijenaz tarafından katalizlenir. Nötrofiller hızla 5-HPETE'yi 5-hidroksi 6,8,11,14- eikosatetraenoik aside (5-HETE) veya 5(6)-oxido-7,9,11,14- eikosatetraenoik aside (LTA4) metabolize eder (15). 5-HPETE'den 5-HETE oluşmasını katalize eden enzim henüz tanımlanmamış olup, glutatyon transferazın bu reaksiyonda rol aldığı düşünülmektedir (15). LTA4 enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla çeşitli polar bileşiklere dönüşür. 6-trans-LTB4, 6-trans-12-epi-LB4 ve

5-6- HETE, LTA4'ün nonenzimatik hidroliz ürünleridir. Bunlar küçük biyolojik aktivitelere sahip olup, bunların biyolojik numunelerdeki mevcudiyeti 5-lipoksijenaz aktivitesine ve LTA4 sentezine ışık tutar. LTA4'ün enzimatik reaksiyonları sonucu ise LTB4 ve LTC4 oluşur. LTB4 oluşumunu bir hidrolaz katalize eder. LTC4 oluşumu ise glutatyon transferaz'ın etkisiyle meydana gelir. Yapılan bazı çalışmalarda, insan nötrofilleri ionofor A 23187 veya diğer nötrofil uyaranlarıyla inkübe edilmiş ve LTB4 ile LTC4'ün oluştuğu gözlenmiştir (6). İonofor A 23187 araşidonik asit salınmasını ve 5-lipoksijenaz aktivitesini artırmaktadır (16). Bu etkilerini, kalsiyumun hücre içine girişini artırarak gösterir. Tavşan peritoneal lökosit solüsyonlarına araşidonik asidin eklenmesi, hemen 5-HETE ve LTB4 oluşturduğu halde, insan lökosit solüsyonlarına araşidonik asit eklenmesi 5-lipoksijenaz aktivitesini fazla etkilemez (8,17,18). Halbuki ionofor A 23187 varlığında 5-HETE ve LTB4 sentezinin arttığı görülmüştür. İnsan lökosit süspansiyonlarına LTA4 ilave edilerek yapılan çalışmalar neticesinde, LTA4'ün LTB4 sentezinde düzenleyici bir rol oynadığı kanısına varılmıştır (15).

Yapılan bazı çalışmalarda glutatyon sentezinin inhibisyonunun LTC4 sentezini azalttığı bildirilmiştir(15). LTC4'den, peptidazlar aracılığıyla, glutamat ve glisinin ayrılması sonucunda birbiri ardına LTD4 ve LTE4 meydana gelir.

Lökotrienler çeşitli etkilere sahip, biyolojik olarak aktif moleküllerdir. Güçlü bronkokonstriktör etkileri mevcuttur. Enflamatuar cevaplarda ve aşırı duyarlık reaksiyonlarında mediatör olarak rol oynarlar.

LTB4 kemokinetik ve kemotaktik aktivitelere sahiptir. Kemotaktik aktivitesi LTB4'ün literatürde kaydedilen ilk aktivitesidir (15). Bu etkisini nötrofiller, eosinofiller, monositler ve makrotajlar için gösterir. Polimorf nüveli lökositlerde LTB4'e özgü reseptörler tanımlanmıştır (19). Buna paralel olarak, bir çok araştırmacı LB4'ün lökosit agregasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (6). Bu, LB4'ün hücre membranının bazı özelliklerini değiştirebileceğini göstermektedir. LTB4, vasküler permeabiliteyi artırıcı etkiye sahiptir. Bu etkisi LTC4 ve LTD4'den zayıftır. Ayrıca LTB4'ün sekresyon aktivitesini uyarıcı etkisi mevcuttur. Polimorf nüveli lökositlerden bazı enzimlerin salınmasını aktive eder (15). LTB4'ün, lökositler içinde kalsiyum metabolizmasını değiştirdiği bildirilmiştir (20). Ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girişini uyarmaktadır. Ayrıca yapılan son çalışmalarda LTB4'ün superoksid oluşumuna neden olabileceği kaydedilmiştir(15).

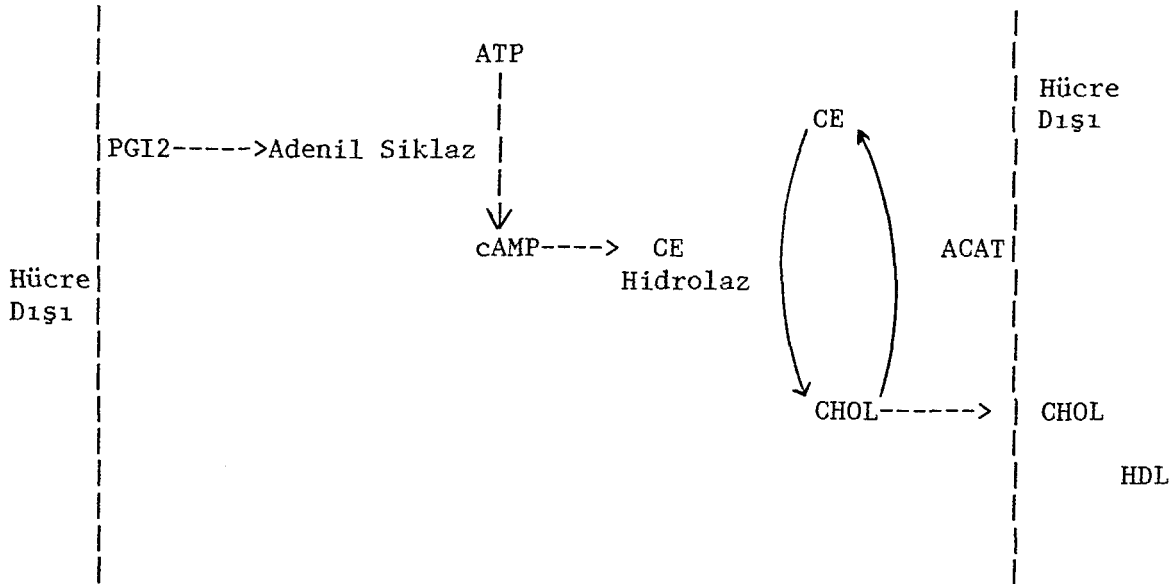
Koroner Atheroskleroz ve Prostaglandinler

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, prostasiklin ve tromboksanların koroner atheroskleroz'un gelişmesinde dengeleyici bir rol oynadıklarını göstermektedir. Atherosklerozda aterom plakları nedeniyle kan akımı bozulmakta ve bu da trombüs oluşumunu uyarmaktadır. Trombüs oluşumu fizyolojik olabildiği gibi bir takım ciddi hastalıkların ve bozuklukların da göstergesi olarak rol oynayabilir. Arterial trombozis etkilenen damarın yerine göre artabilir, gangrenle, felçle, barsak veya böbrek hastalığıyla sonuçlanabilir. Koroner arter trombozisi sonucu bazı

zamanlar myokard enfarktüsü oluşur. Trombosit aggregasyonunun uzaması venöz trombozisin gelişmesinde önemli bir faktördür. Trombositler hasarlı bölgedeki kollagen ile temas edince aggregasyon başlar ve spesifik koagülasyon faktörlerine ilaveten bir çok madde salınır. Bunlar 5-hydroxytryptamine (serotonin), noradrenalin, ADP, prostaglandin endoperoxidler, PGE₂, PGF_{2α} ve TXA₂'dir (1). Trombositler TXA₂'den zengin olup, TXA₂ hem trombosit aggregasyonunu artırıcı etkiye sahiptir, hem de vazokonstriktördür. Eldor ve arkadaşları, kolesterolün arter duvarında trombüs oluşumunu artırdığını kaydetmişlerdir (14). Yine yapılan bir çalışmada aterosklerotik damarlarda prostaglandin oluşumunun, normal damarlardakinden farklı olduğu kaydedilmiştir. Organizmada trombotik prosesi kontrol edici mekanizma da mevcut olup, arter duvarında oluşan prostasiklinin agregasyonu inhibe edici özelliği vardır. Doku hasarına cevap olarak, trombositlerin proagregasyon faktörleri oluşturmaları ve damarların prostasiklin meydana getirmesi, bizim vasküler dengemizi kontrol altında tutmaktadır. Aterosklerotik damarlarda lipid birikimiyle oluşan lipid peroksidler ve hidroperoksidler PGI₂ sentetaz aktivitesini inhibe eder ve prostasiklin oluşumu azalır (14). Tavşanlarda oluşturulan deneysel ateroskleroz'da koroner arterlerde prostasiklin oluşumunun suprese edildiği görülmüştür (21). Köpeklerde yapılan bir çalışmada ise prostasiklinin myokardial iskemiye önlediği gösterilmiştir (1). Prostasiklinin bu etkisi TXA₂ ile olan antagonist etkisine bağlıdır. Hırsh ve arkadaşları, anginası olup, 24 saat içinde göğüs ağrısı geçiren hastalarda TXB₂ düzeylerinin yükseldiğini

gözlemişlerdir (6).

Prostasiklinin hücre içi kolesterol ve kolesterol esteri düzeylerini etkilediği bildirilmiştir. Bu etkilerini adenil-siklaz'ı uyararak gösterir. Oluşan cAMP, kolesterolün hücre içinden dışarıya geçmesini sağlar (14).



Atheroskleroz oluşmasında trigliseridden çok kolesterolün rolü mevcuttur. Bunun da HDL içinde taşınan bölümü tehlikeli olmayıp, LDL ve VLDL içinde taşınanı tehlikelidir. HDL'nin arter duvarında PGI2 sentezini uyardığı bildirilmiştir (22).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

A-GEREÇ

Çalışmada yapılan santrifüjleme işlemlerinde Coolspin 2 model soğutmalı santrifüj kullanıldı.

Radyoaktif sayım için Iso-Data 100-S gamma-sayacı kullanıldı.

AKŞ, üre, AST, ALT, LDH, kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyleri Dacos tip 1 otoanalizörde ölçüldü.

Trombosit sayımları Coulter kan sayım cihazında yapılmıştır.

Solid faz ekstraksiyon işlemi için, Amersham firmasının Manifold-10 model vakum sistemi kullanıldı.

Etilendiamintetraasetik asit (EDTA), perklorik asit, etil asetat, ethanol, petrol eteri, metil format ve sitrik asit gibi kimyasal maddeler Sigma Chem.Comp'dan, TXB2 ve LB4 ölçümü için gerekli kitler ise Amersham international plc tarafından sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan diğer bileşikler kimyasal saflıkta idi.

Bu çalışma için, koroner atheroskleroz tanısı konmuş bypass ameliyatı yapılacak olan, yaşları 35 ile 65 arasında değişen 17 hasta seçildi. Bunların koroner atheroskleroz dışında herhangi bir rahatsızlıkları yoktu. Hiç birinde diabetes mellitus ve serebrovaskuler bir bozukluk mevcut değildi. Hastane personelinden sağlık durumları iyi olan 17 kişi kontrol grubu olarak alındı. TXA2'nin kandaki yarı ömrü çok kısa olduğu için, stabil metaboliti olan TXB2 ölçüldü. LB4 düzeyleri hem hastaların hem de kontrol grubunun 8 tanesinde çalışıldı.

TXB2 ve LB4 ölçümleri plazmada yapıldı. Kanlar alınır

alınmaz, derhal EDTA ve indometasin içeren polipropilen tüplere kondu. Bu tüpler 0.95 ml EDTA solüsyonu ve 0.05 ml. 0.04 molar indometasin solüsyonu içeriyordu. EDTA solüsyonu, 2 gr. disodyum EDTA ve 0.8 g NaCl, NaOH ile pH'ı 7.4'e ayarlandıktan sonra, distile su ile 100 ml.ye tamamlanarak hazırlanmıştır. indometasin solüsyonu ise 50 mg indometasin 3.5 ml absolut ethanolde çözülerek yapılmıştır. Bu şekilde hazırlanan EDTA-indometasin karışımının, kan alındıktan sonraki prostaglandin sentezini minimum düzeye indirdiği bildirilmiştir (23). Kanlar +4°C'da 1500 rpm'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve ekstraksiyon yapılincaya kadar -70°C'da saklandı.

B-YÖNTEMLER

TXB2 ve LB4 ekstraksiyonları için likid faz ekstraksiyon yöntemi kullanıldı (24.25.26). 1 ml. plazma, 1 ml. IN perklorik asitle vorteks edildikten sonra 15 dakika, +4°C'da 10000 rpm'de santrifüj edildi. Süzüntü 2 ml. etil asetatla, iki kez +4°C'da 10.000 rpm'de santrifüj edilerek ekstrakte edildi. Etil asetat ekstratları nitrojen gazı altında buharlaştırıldı ve ölçüm yapılincaya kadar -20° C da saklandı. TXB2 için I125 ile işaretlemiş, LB4 için ise H3 ile işaretlenmiş kitler kullanıldı.

Ekstraksiyon aşamasında, 7 numuneye likid faz ekstraksiyon yönteminin yanı sıra solid faz ekstraksiyon yöntemi de uygulandı. Yalnızca TXB2 düzeyleri ölçüldü. Bu yöntemde numuneler amprep mini kolonlarından geçirildikten sonra RIA uygulandı (2.3.27). Kolonlardan sırasıyla 4 ml. ethanol, 4 ml. distile su, 1 ml. numune (sitrik asitle pH'ı 3-4'e ayarlanmış), 2 ml. % 15 ethanol, 4 ml petrol eteri ve 3 ml. metil format geçirildi. Metil format

ekstratları ayrı tüpler içine alınarak nitrojen gazı altında buharlaştırıldı ve RIA ile değerlendirildi. Likid faz ve solid faz ekstraksiyon yöntemleriyle ölçülen TXB2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunamadı.

RIA'nın ana prensibi, ölçülecek maddenin radioaktif bir izotopu ile, radioaktif olmayan bir formunun, o maddeye spesifik antiseruma bağlanabilmek için yaptıkları yarıştıdır. İşaretli madde ve antiserum sabit miktarlarda olup, işaretli madde-antiserum kompleksi, eklenen işaretsiz madde oranında azalacaktır.

Serbest	Bağlı
I125 TXB2	I125 TXB2- antibody
+ antibody ----->	
TXB2	TXB2- antibody

TXB2-antibody kompleksi double-antibody yöntemiyle serbest fraksiyondan ayrılır. Bu, manyetik ayırım veya santrifüj yoluyla olmaktadır. Bizim çalışmamızda Amerlex-M manyetik separatörleri kullanıldı. Daha sonra serbest fraksiyonu içeren supernatan döküldü ve altta kalan kısımda radioaktivite ölçümü yapıldı. Bu radioaktivite işaretli madde-antibody kompleksinin aktivitesi olup, hazırlanan standart eğrilerden işaretsiz madde miktarı hesaplandı.

LTB4 ölçümleri de aynı esasa göre yapılmış olup, tek farkı izotop olarak H3 ile işaretlenmiş LB4' ün kullanılmasıdır. Sayımlar beta-sayacında yapılmıştır.

Sonuçların istatistiksel incelemesi 't'testi ve korelasyon testleri ile yapılmıştır.

BULGULAR

Koroner atherosklerozlu hastalar ile kontrol grubunun TXB2 ve LB4 düzeylerinin ortalama değerleri tablo 1'de verilmiştir. TXB2 düzeyleri kontrol grubunda 6.87 ± 2.24 pg/ml. koroner atherosklerozlu hastalarda ise 89 ± 136 pg/ml olarak bulundu. Koroner atherosklerozlu hastalarda TXB2 düzeyleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı miktarda artmış bulundu ($p < 0.05$). LB4 düzeyleri ise koroner atherosklerozlu hastalarda ve kontrol grubunda istatiksel olarak önemli farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Kontrol grubunda 60.5 ± 17.5 , koroner atherosklerozlu hastalarda ise 58.5 ± 17.9 olarak bulundu.

Koroner atherosklerozlu hastalarda, plazma TXB2 düzeyleriyle, serum trigliserid düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulundu (Şekil 4). Plazma TXB2 düzeyleriyle, trombosit sayısı ve serum LDH değerleri arasında ise negatif bir ilişki gözlemlendi (Şekil 5.6).

LB4 düzeyleri hastalarda ve kontrol grubunda istatiksel olarak farklı bulunmadığı halde, TXB2 düzeyleriyle kıyaslandığında pozitif bir ilişki gözlemlendi (Şekil 7).

Plazma TXB2 düzeyleriyle, açlık kan şekeri, üre, ALT, AST, ürik asit ve kolesterol değerleri arasında bir ilişki bulunamadı. Plazma LB4 düzeyleriyle diğer parametreler arasında, TXB2 hariç bir korelasyon gözlenemedi (Tablo 2).

TABLO: 1. Hastalarda ve kontrol grubunda TXB2 ve LB4 düzeyleri

	KONTROL	KORONER ATHEROSKLEROZ
TXB2 (pg/ml)	6.87± 2.24	89 ± 136 p<0.05
LB4 (pg/ml)	60.5 ± 17.5	58.5 ± 17.9

TABLO:2. TXB2 ve LB4 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon katsayıları

	TXB2	LB4
Glukoz	-0.059	0.249
Üre	0.190	0.012
ALT	-0.030	-0.117
AST	-0.108	-0.188
Ürik asit	0.011	0.236
Kolesterol	0.064	0.353
Trigliserid	0.528	0.314
Trombosit sayısı	- 0.637	-0.247
TXB2	-	0.565

TARTIŞMA

Kalp ve damar hastalıklarında, prostaglandin ve tromboksan düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalar oldukça fazla olup, bunların çoğu hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalardır. İnsanlarda periferik vende yapılan çalışmalar prostaglandinlerin organlarda çabuk metabolize olmasından dolayı uzun yıllar şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Ancak bazı araştırmacılar, belirli hastalıklarda, devamlı sekresyon halinde olan prostaglandinlerin bazal bir düzey oluşturabileceğini söylemişlerdir (2.28).

Jouve ve arkadaşları, arteriosklerosis obliterans'ta plazma TXB2, 6-keto-PGF1 α , PGE2, PGF2 α ve PGI1 düzeylerini araştırmışlar ve TXB2 ile PGE2'nin anormal derecede yükseldiğini, TXB2/6-keto-PGF1 α oranının ise arttığını bulmuşlardır (2). Aynı araştırmada, prostaglandin düzeyleri hastalığın klinik ve patolojik durumlarıyla da kıyaslanmış ve hastalığın şiddeti arttıkça TXB2 ve PGE2 düzeylerinin arttığı gözlenmiştir.

Friedrich ve arkadaşları, akut myokard enfarktüsü sonrasında 1. 3 ve 7. günlerde plazma TXB2 ve 6-keto-PGF1 α düzeylerini ölçmüşler ve her ikisini de yükselmiş olarak bulmuşlardır (3).

Bu çalışmada, son yıllarda damar hastalıkları üzerindeki etkisi tartışmalara yol açan araşidonik asit metabolizmasının, hem siklooksijenaz yolunun hem de lipoksijenaz yolunun incelenmesi amaçlandı. Koroner aterosklerozlu hastalarda, siklooksijenaz yolunun bir ürünü olan TXB2 ve lipoksijenaz yolunun bir ürünü olan LTB4 ölçüldü ve aralarındaki ilişki araştırıldı. TXB2 düzeyleri daha önce başka araştırmacılar tarafından çalışılmış olmasına rağmen, lökotrien düzeyleriyle ilgili bir çalışmaya

literatürde rastlanılmamıştır. Lökatrienler son yüzyılda keşfedilmiş olup, lipoksijenaz yolunun ilk bulunan ürünü LTB4 olduğu için, bu çalışmada LB4 düzeyleri araştırılmıştır. Koroner atherosklerozlu hastalarda ve kontrol grubunda, LB4 düzeyleri istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemiştir. Dahlen ve arkadaşları kobaylarda yaptıkları bir çalışmada, lökotrien C4 ve D4'ün, lökotrien B4'den daha fazla vasküler permeabilityyi artırdığını ve vazokonstriksiyona sebep olduğunu gözlemişlerdir (29). Gelecekte, koroner atherosklerozlu hastalarda LTC4 ve LTD4 düzeyleri hakkında yapılacak çalışmalar, lipoksijenaz yolunun koroner atheroskleroz ile ilişkisini ortaya çıkaracaktır. Bu çalışmada, plazma LB4 düzeyleri, koroner atherosklerozlu hastalarda ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı bulunmadığı halde, plazma TXB2 düzeyleriyle kıyaslandığında pozitif bir ilişki bulundu. Bu, belki de her ikisinin de araşidonik asidden meydana gelmesi sebebiyle olabilir.

Çalışmamızda, plazma TXB2 düzeyleriyle, trombosit sayısı arasında ters bir ilişki bulundu. TXB2 düzeyleri arttıkça, trombosit sayısının düştüğü gözlemlendi. Bunun artmış trombosit aktivitesinin sonucu olduğu düşünülebilir. TXB2 düzeyleriyle, trombosit sayısı arasındaki bu negatif ilişki, TXA2'nin güçlü agregasyon yapıcı etkisine de bağlanabilir (2).

İskemik kalp hastalıklarında yapılan bir çalışmada, periferik venöz plazmada trombosit aktivasyonunun, belli bir zaman sonunda ortaya çıktığı, aortik ve koroner venöz TXB2 plazma düzeylerinde önemli bir farklılık bulunmadığı kaydedilmiştir (30.31).

Daha önceki çalışmalar ve bu araştırmadaki sonuçlara dayanarak, arteriosklerozun şiddetinin ve uzun yıllar sürmesinin, trombosit aktivasyonuna bağlı biyolojik bulguları artırabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda trigliserid ve LDH düzeyleri hariç, diğer parametrelerle TXB2 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadı. Trigliserid düzeyleriyle birlikte, TXB2 düzeylerinin de yükselmesi, tip IV hiperlipoproteinemide kanama zamanının neden uzadığını ve trombosit ömrünün niye azaldığını anlamamıza yardımcı olur (32.33). Trigliserid düzeylerinin aksine, kolesterol düzeyleriyle TXB2 düzeyleri arasında bir ilişki kurulamaması, hastalarımızın hiç birinde diabetes mellitus bulunmaması ve kolesterol değerlerinin normal sınırlar içinde olmasına bağlanabilir.

Bu çalışmada, koroner atherosklerozlu hastalarda TXB2 düzeyleriyle, LDH düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulundu. Aslında, bu çalışmada TXB2 ve LDH düzeyleri arasında pozitif bir ilişki beklenebilirdi. Çünkü koroner atheroskleroz sonucu gelişecek koroner iskemi ve doku hipoksisi anaerobik glikolizi başlatacak ve laktat dehidrogenaz vasıtasıyla piruvat'tan laktat oluşumu artacaktır. Sakai ve arkadaşları ile Schrör ve arkadaşları tromboksan sentetaz inhibitörü kullanarak yaptıkları çalışmalarda, myokardial laktat oluşumu ile plazma kreatin fosfokinaz aktivitesinin düştüğünü görmüşlerdir (4.5). Bizim çalışmamızda hastaların hepsininin LDH değerleri normal sınırlar içindeydi. Patolojik ve normal LDH değerleriyle, TXB2 düzeyleri

arasında bir araştırma yapılacak olursa, belki de bu ilişki bulunamayacaktır.

Bu çalışmada, hastaların aldıkları ilaçlar dikkate alınmadı. Hastaların kullandıkları ilaçlar arasında araşidonik asid metabolizmasını etkileyenler olabileceği için ve bunların kontrolü mümkün olamayacağından dolayı sonuçlar tartışmalı olabilir. Jouve ve arkadaşları arteriosklerosis obliterans'lı hastalarda yaptıkları çalışmada, en azından bir hafta boyunca araşidonik asit metabolizmasını etkileyebilecek ilaçları kullanmayan hastaları seçtiler ve bunlarda TXB2 düzeylerini, kontrol grubuna göre oldukça yüksek buldular (2).

Kalp ve damar hastalıklarında prostaglandinler ve lökotrienlerle ilgili çalışmalar henüz yeterli düzeye ulaşmamış olup, gelecekte yapılacak daha detaylı çalışmalarla karanlık noktalar açığa çıkarılacaktır.

ÖZET

Bu araştırmada, bypass ameliyatı önerilen 17 koroner atherosklerozlu hastanın plazma TXB2 ve LTB4 düzeyleri çalışıldı. Ayrıca bu hastaların açlık kan şekeri, üre, ALT, AST, LDH, ürik asit kolesterol, trigliserid değerleri ile trombosit sayıları da incelendi ve bu parametrelerle plazma TXB2 ve LTB4 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Plazma TXB2 düzeyleri, koroner atherosklerozlu hastalarda kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulundu ($p < 0.05$). LTB4 düzeyleri ise, koroner atherosklerozlu hastalarda ve kontrol grubunda istatikselsel olarak önemli bir farklılık göstermedi. TXB2 düzeyleri, serum trigliserid düzeyleriyle pozitif, trombosit sayısı ve LDH düzeyleriyle ise negatif bir ilişki gösterdi. Ayrıca plazma TXB2 ve LTB4 düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon gözlemlendi. Diğer parametrelerle, plazma TXB2 ve LTB4 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadı.

SUMMARY

In this study, plasma TXB₂ and LTB₄ levels of 17 patients with coronary atherosclerosis were studied before bypass surgery. Also, correlations between plasma TXB₂ LTB₄ levels and other biochemical parameters, glucose, urea, ALT, AST, LDH, uric acid, cholesterol, triglyceride, platelet count, were established in patients with coronary atherosclerosis.

Patients with coronary atherosclerosis had increased TXB₂ levels as compared with control subjects. In contrast, no statistically significant difference was noted for LTB₄ between control subjects and coronary atherosclerotic patients.

TXB₂ was positively related to serum triglyceride content and inversely related to platelet count and serum LDH levels. In addition, plasma TXB₂ levels were positively related to plasma LTB₄ levels. In the present study, other factors, glucose, urea, ALT, AST, uric acid and cholesterol, are not related to plasma levels of TXB₂ and LTB₄.

KAYNAKLAR

1. Crossland, J.: Lewis's Pharmacology. Nottingham, 1980.
2. Jouve, R., Rolland, P.H., Delboy, C., Mercer, C.: TXB₂, 6-keto-PGF_{1 α} , PGE₂, PGF_{2 α} and PGA₁, levels in arteriosclerosis obliterans: Relationship to clinical manifestations, risk factors and arterial pathoanatomy. Am Heart J. 107: 45, 1984.
3. Friedrich, T., Lichey, J., Nigam, S., Priesnitz, M., Wegscheider, K.: Follow-up of prostaglandin levels after acute myocardial infarction. Am Heart J. 109:218, 1985.
4. Sakai, K., Ito, T., Ogawa, K.: Roles of endogenous prostacyclin and thromboxane A₂ in the ischemic canine heart. J.Cardiovasc. Pharmacol 4:129, 1982.
5. Schrör, K., Smith, E.F., Bickerton, U.: Preservation of ischemic myocardium by pinane thromboxane A₂. Am J. Physiol, 238:H 87, 1980.
6. Cohen, M.M.B., F.R.C.S.: Biological protection with prostaglandins. Florida, 1985.
7. Baker, R.R.: The Eicosanoids: A Historical Overview. Clin Biochem. 23:455-58, 1990.

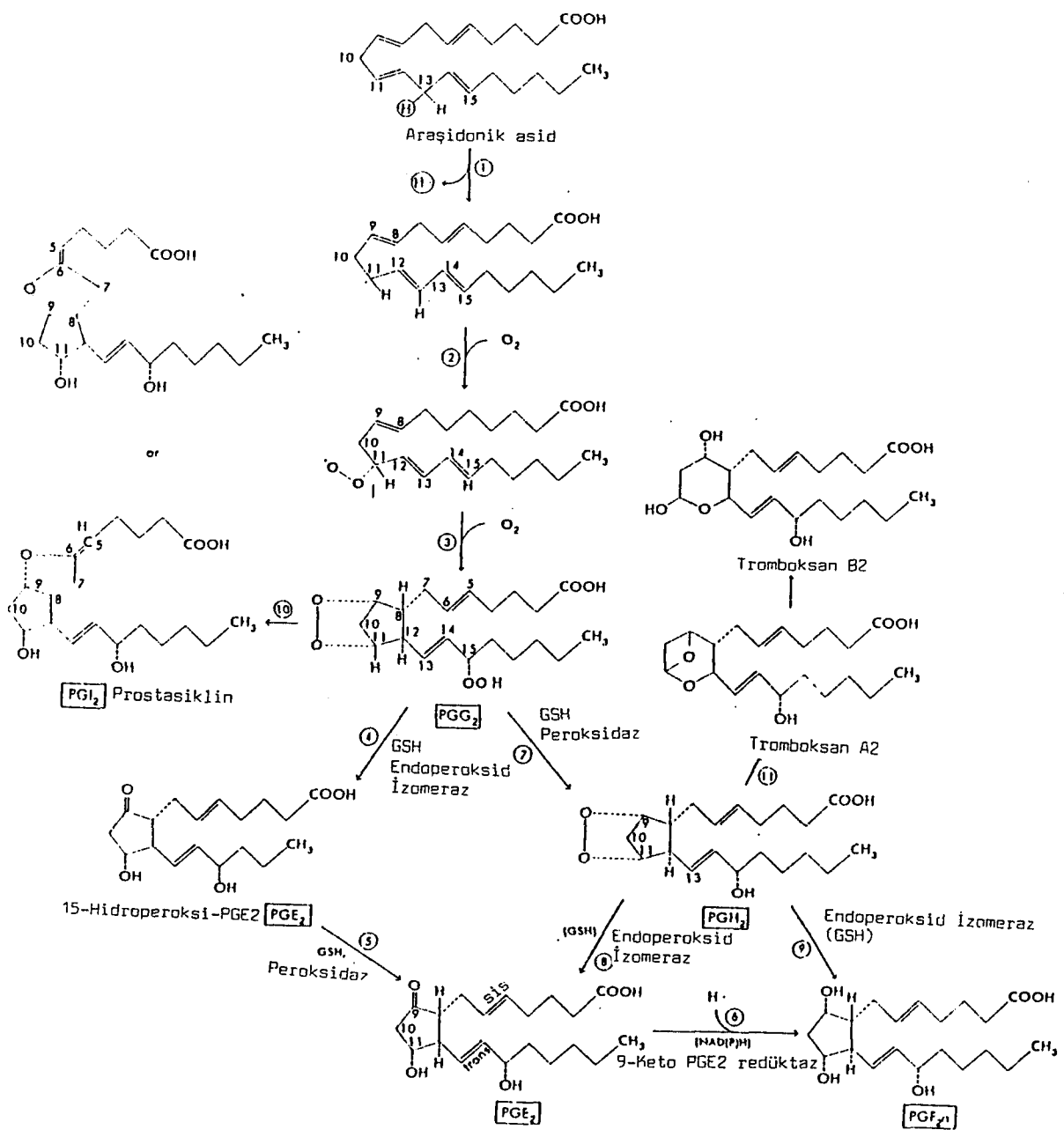
8. Borgeat, P., Hamberg, M., Samuelsson, B.: Transformation of arachidonic acid and homo-gamma-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* 251,7816, 1976.
9. Yenson, M.: *İnsan Biokimyası*. İstanbul, 1984.
10. Wilhelm, R.F.: *Human Biochemistry*. Newyork, 1982.
11. Moncada, S., Bunting, S., Mullane, K.: Imidazole: a selective potent antagonist of thromboxane synthetase. *Prostaglandins*. 13, 611, 1977.
12. Makheja, A.N., Vanderhoek, J.V., Baily, J.M.: Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. *Lancet*. 1: 781, 1979.
13. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A, Radwell, V.W.: *Harper's Biochemistry*. California, 1988.
14. Hajjar, D.P.: Prostaglandins and cyclic nucleotides. *Biochem Pharmacol*. 14(3):295, 1985.
15. Borgeat, P., Naccoche, P.H.: Biosynthesis and Biological activity of leukotriene B4. *Clin Biochem*. 23: 459-68, 1990,

16. Knapp, H.R., Oelz, O., Roberts, J., Sweetman, B.J., Oates, J.A., Reed, P.W.: Ionophores stimulate prostaglandin and thromboxane biosynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74: 4251, 1977.
17. Maclout, J., Fruteau, L.B, Borgeat, P.: Stimulation of leukotriene biosynthesis in human blood leukocytes by platelet derived 12-hydroperoxy-eicosatetraenoic acid. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 79, 6042, 1982.
18. Parker, C.W., Aykent, S.: Calcium stimulation of the 5-lipoxygenase from RBL-1 cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 109:1011, 1982.
19. Goldman, D.W., Goetzl, E.J.: Specific binding of LB4 to receptors on human polymorphonuclear leukocytes. J. Immunol. 129, 1600, 1982.
20. Shaafi, R.I, Naccache, P.H., Molski, T.F., Borgeat, P., Goetzl, E.J.: Intracellular role of LB4: Its effects on cation homeostasis in rabbit neutrophils. J.Cell. Physiol. 108:401, 1981.

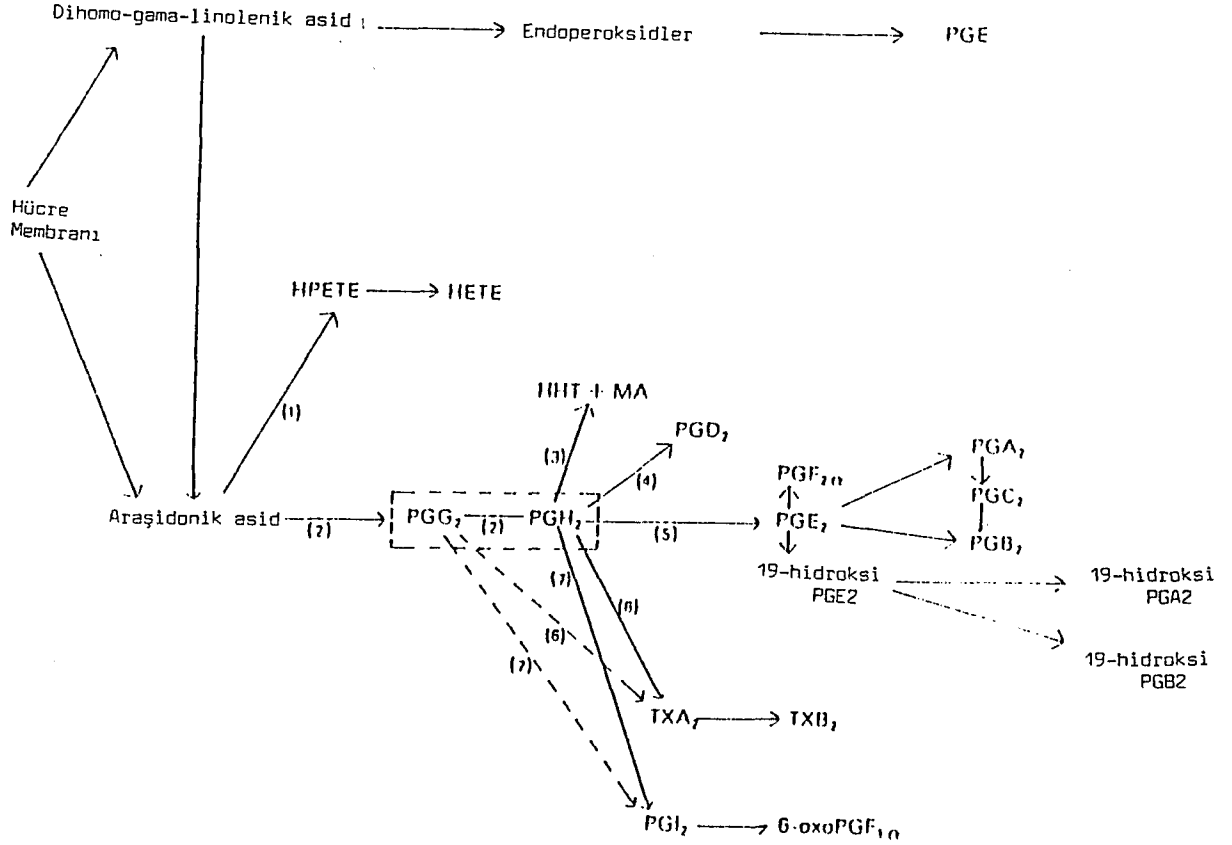
21. Gryglewski, R.J., Dembinska, A., Zmuda, A., Chytkowski, A., Giyglewska, T.: Prostacyclin and thromboxane A2 biosynthesis capacities of heart, arteries and platelets at various stages of experimetal atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 31:385, 1978.
22. Devlin, M.T. (ed): *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. Second edition America, 1986.
23. Granström, E., Kindahl, H.: Radioimmunoassay of prostaglandins and thromboxanes. *Advances in Prostaglandin and thromboxane research*. Vol. 5, Newyork, 1978.
24. Auletta, F.J., Zusman, R.M., Caldwell, B.V.: Development and standardization of radioimmunoassays for prostaglandins A, E and F. *Clin Chem*. 20: 1580, 1974.
25. Caldwell, B.V., Burstein, S., Brock. W.A., Speroff, L.: Radioimmunoassay of the F prostaglandins. *J.Clin. Endocr*. 33: 171, 1971.
26. Uatilla, P., Suyes, M., Heikkila, H., Jalonen, J.: Prostanoids and hemodynamics in men before and during cardiopulmonary bypass. *Prostaglandins*. 28:4, 1984.

27. Banschbach, M.W., Love, P.K.: Use of mini-columns packed with acid-washed florisil for the rapid separation of A, E and F series prostaglandins. *Prostaglandins*. 17:2, 1979.
28. Gryglewski, R.J., Karbut, R., Ocetkiewicz, A.: Generation of prostacyclin by lings in vivo and its release in the arterial circulation. *Nature*. 273:767,1978.
29. Dahlen, S.E., Björk, J., Hedqvist, P., Arfors, K.E., Hammarstrom, S., Lindgren, J.A., Samuelsson, B.: Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in post-capillary venules: in vivo effects with relexane to the acute inflammatory response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78: 3887, 1981.
30. Smitherman, T.C., Milam, M., Willerson, J.T., Frenkel, E.P.: Elevated beta thromboglobulin in peripheral venous blood in patients with acute myocardial ischemia. Direct evidence for enhanced platelet reactivity in vivo. *Am J. Cardiol* 48:395, 1981.
31. Hirsh, P.D., Hillis, D.H., Campbell W.B., Firth, B.G., Willerson, J.T.: Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease *N. Eng. J. Med.* 304:685, 1981.

32. Joist, J.H., Baker, R.D., Schonfeld, G.: Increased in vivo and in vitro platelet function in type II and IV. hyperlipoproteinemia. *Thromb. Res.* 15: 95, 1979.
33. Carvalha, A.C., Colman, R.W., Less, R.S.: Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N. Eng. J. Med. J. Med.* 290: 434, 1974.



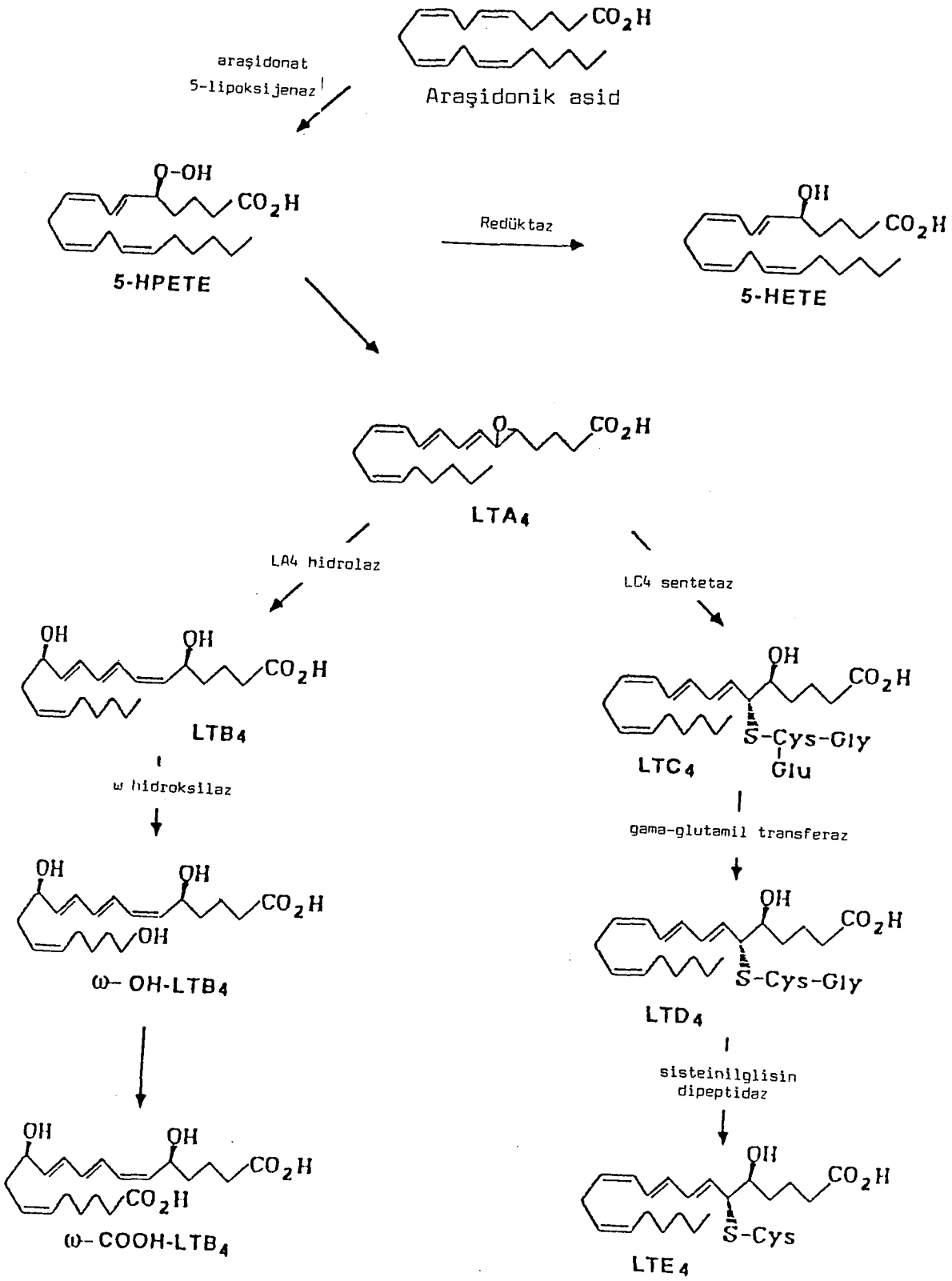
ŞEKİL: 1 Prostaglandinlerin Biyosentezi.



ENZİMLER

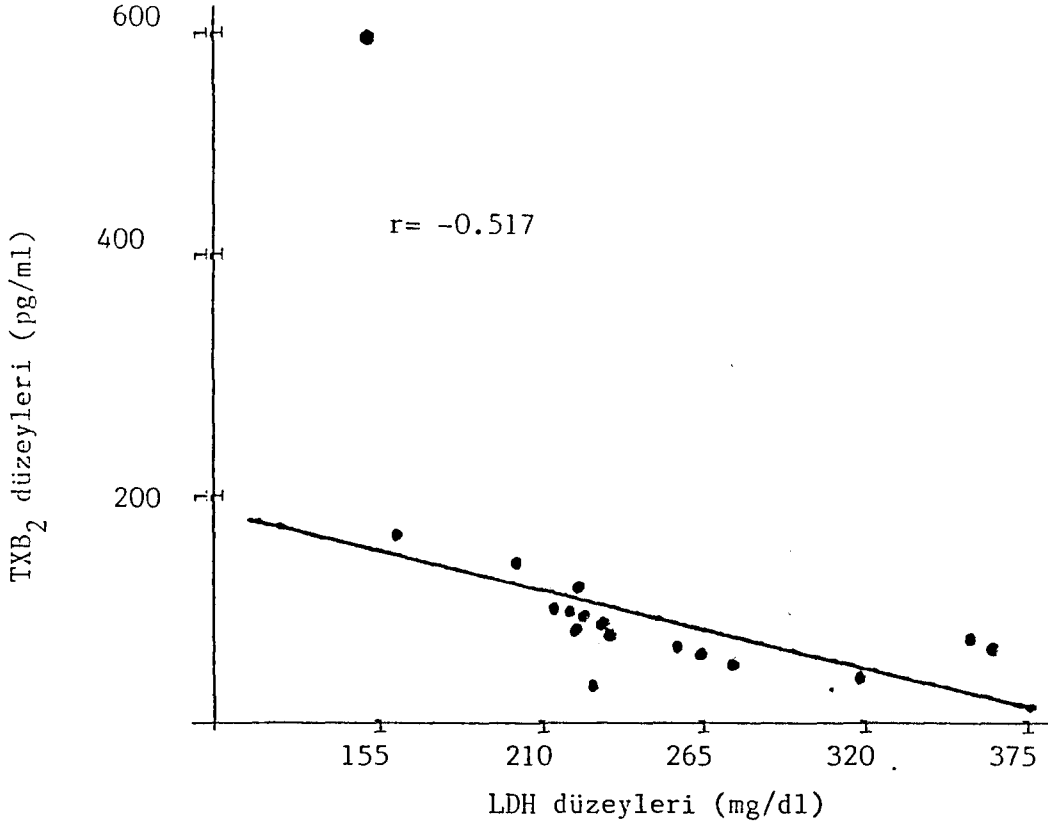
1. Lipoksijenaz
2. Siklooksijenaz (Prostaglandin endoperoksid sentetaz)
3. Serum albumin glutatyon-S-transferaz
4. Prostaglandin endoperoksid redüktaz
5. Prostaglandin endoperoksid E izomeraz
6. Prostaglandin endoperoksid tromboksan A izomeraz
7. Prostaglandin Endoperoksid I İzomeraz

ŞEKİL:2 Prostaglandinlerin Sentezinde Yer Alan Enzimler

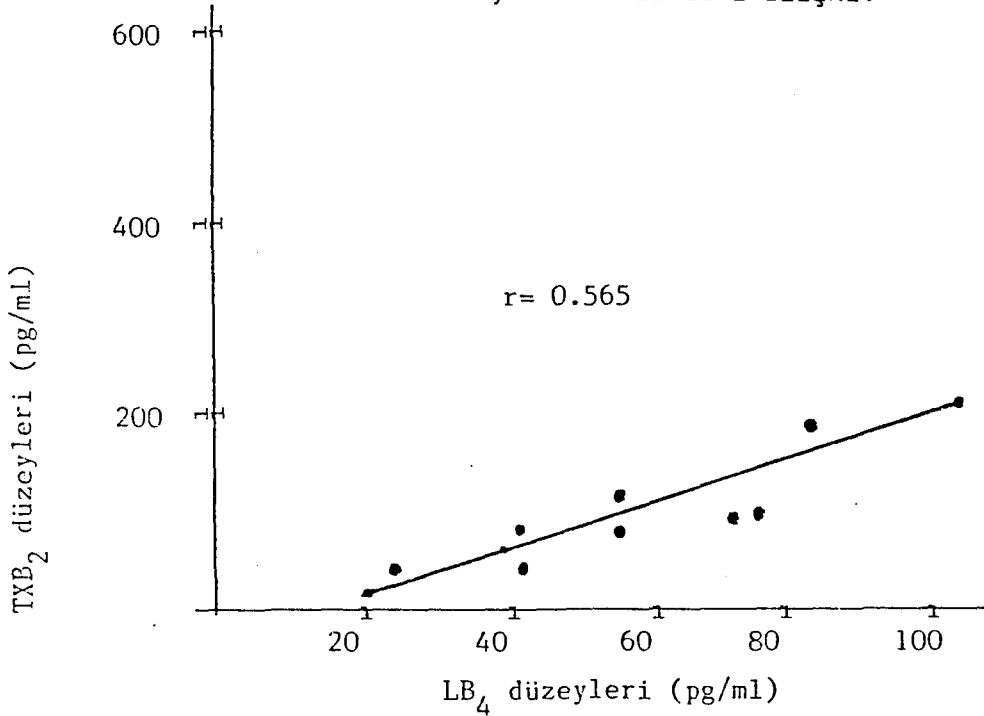


ŞEKİL:3 Lökotrienlerin Biyosentezi

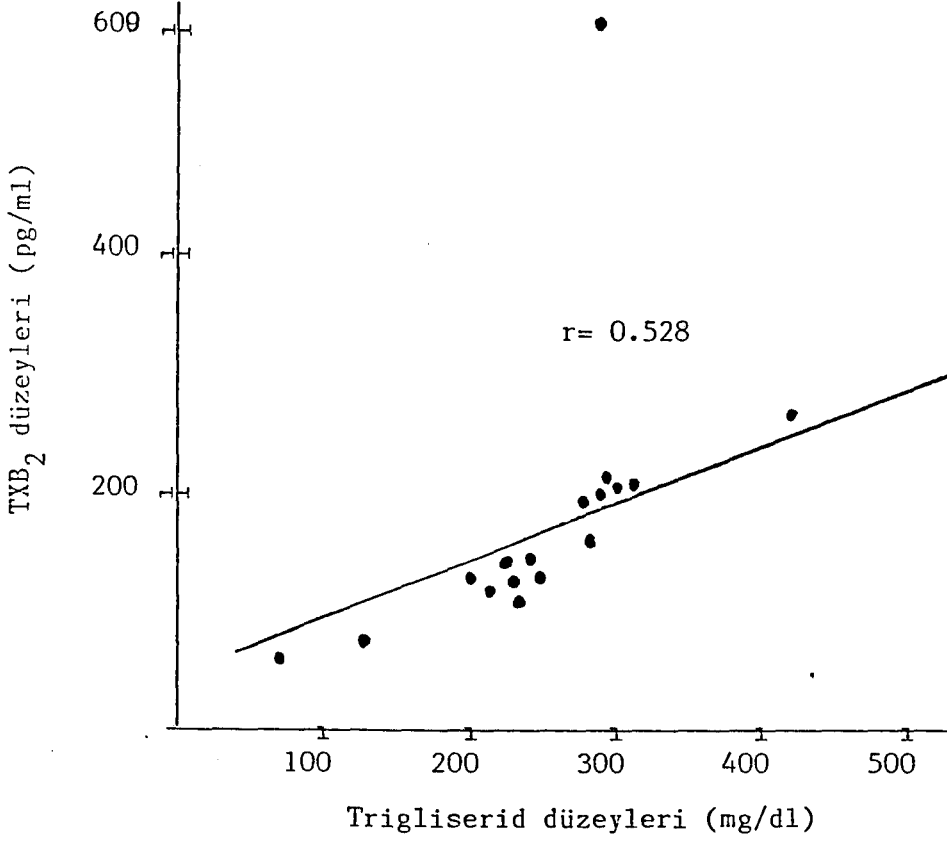
ŞEKİL: 6 Koroner Atherosklerozlu Hastalarda TXB₂ ve LDH Düzeyleri Arasındaki İlişki.



ŞEKİL: 7 Koroner Atherosklerozlu Hastalarda TXB₂ ve LB₄ Düzeyleri Arasındaki İlişki.



ŞEKİL: 4 Koroner Atherosklerozlu Hastalarda TXB2 ve Trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki.



ŞEKİL: 5 Koroner Atherosklerozlu Hastalarda TXB2 Düzeyleri ve Trombosit Sayısı arasındaki ilişki.

