

PROSTAGLANDİNLERE YOL AÇIK

MARTİN ALLAIN - REGNAULT

Prostaglandin'ler 1972 senesi Kasım ayından beri İngiltere'de satılmaya başladı. İngiltere bu geleceği parlak maddeleri ilaç olarak kullanan ilk ülkedir. Bütün dünyada prostaglandin'ler üzerindeki araştırmalar yoğunlaşıyor. Milletlerin bu konuda giriştikleri yarış, bu maddelerin ne derece ilginç ve faydalı olduğunu göstermeye yeter.

İngiltere'de Dinoprost ve Diprostone isimleri ile satılan prostaglandin'ler bugün için yalnızca doğumun ve çocuk düştürmenin başlatılması için kullanılmaktadır.

Prostaglandin'ler iç organ kaslarının (düz kaslar) ve özellikle döl yatağı (rahim) kaslarının kasılmasına sebep olduklarından, daha baştan beri kadın-doğum doktorluğunda önemli bir yer almışlardır. Fakat bu ilaçları piyasaya süren Upjohn firmasının da belirttiği üzere prostaglandin'lerin etkisi bununla kalmamakta, hergün yeni yeni etkileri anlaşılmaktadır.

Von Euler, ki 1970 de Nobel armağanı almıştır, 25 sene önce prostaglandin'i döl suyunda (meni veya sperma) bol miktarda bulunan (ismi prostat gland'ı = prostat bezi'nden geliyor), yağda eriyen, tavşanda genellikle iç organ kaslarının (düz kasların) kasılmasına ve kan basıncının düşmesine sebep olan bir madde olarak tanımlamıştı, o zamandan beri bu konuda çok ilerlemeler yapıldı.

Bugün moleküllerindeki yağ asidinin bileşimine göre A, B, E, F olarak dört gruba ayrılan 14 prostaglandin bilinmektedir. Bunlardan beşi, PGA, (prostaglandin,) PGA,, PGE,, PGE,, PGF, özellikle il-

ginç bulunmuştur. Gene bugün kimyacıların işlek us'u (zekâsı) sayesinde etki, etki süresi ve kendine özgü olma bakımından daha üstün 500 den fazla prostaglandin türevi hazırlanmıştır.

Prostaglandin'ler hormon düzenleyici olup, vücudun herhangi bir yerinde etkilerini gösterebilirler, yani etki alanları çok geniştir. Prostaglandin'ler kadın ve doğum alanından başka (ki Science et Vie'nin 291. sayısında ayrıntılı olarak anlatılmıştır) yüksek kan basıncının, mide ülserlerinin, bronşial astımın, burun tıkanıklığının tedavisinde, iltihaplarda, yara iyileşmesinde ve kan pıhtılaşmasında önemli rol oynamaktadırlar. Burada özellikle dikkat çeken üç etkiden söz edeceğiz.

Organlara gelen kan miktarını artırıyor :

Prostaglandin E ve A'da damarları çok fazla genişletme özelliği bulunduğundan çeşitli organlara gelen kan miktarını düzenlemede rolleri olabilir. Meselâ böbrek toplar damarındaki prostaglandin metabolizma (vücutta değişmeye uğrama) ürünleri ile böbreğe gelen kan miktarının otomatik olarak değişmesi arasında dolaysız (direkt) bir ilişki vardır. Diğer taraftan böbrekteki Prostaglandin konsantrasyonu vücut kan basıncı ile ters orantılı olduğundan prostaglandin'lerin kan basıncını düzenlemede rolü olması akla yakındır. Bu varsayım şu gözleme dayanmaktadır: Böbrekleri zedelenmek sureti ile kan basınçları yükseltilmiş deney hayvanlarına hergün az bir miktar PG verilirse, kan basıncı normale dönmektedir.

Böbrek PG seviyesi ile böbrek renin (kan basıncını yükselten ve böbreklerde yapılan bir enzim) seviyesi arasında da bir ters orantı bulunuyor. Bu bakımdan PG'ler ile böbrek tarafından kan basıncının düşürülmesi arasında çok sıkı bir ilgi olduğu anlaşılmaktadır.

PGE ve PGA yalnız kan basıncını düşürmekle kalmaz, böbreklerden geçen kan miktarını, idrar hacmini ve böbreklerden sodyum atılmasını da artırır. Kan basıncını değiştirmeyecek kadar küçük dozlarda böbreklerden geçen kan miktarını artırdığına göre PGA'lar böbrek damarları üzerinde diğer damarlardan farklı bir etki göstermektedir.

Sebepl belli olmadan kan basıncı yükselenlerde (essansiyel hipertansiyon) PG'ler geçici olarak kan basıncını düşürmekte ve idrar miktarını geçici olarak arttırmaktadır. İşte bu gözlemler sebebiyle PGA'lar böbrek-kalp-damar hastalıkları üzerindeki klinik araştırmalar için çok uygun maddelerdir.

İltihapta birbirine karşı etkiler gösteriyor :

Bir yaralanma sırasında PG'ler dokuların iltihap (yangı) olaylarında önemli rol oynamaktadırlar. Bu konudaki araştırmalar göstermektedir ki, PG'ler iltihabı kolaylaştırdıkları gibi iltihaba karşı bir etkiye de sahiptirler. İltihaplanacak dokuda başlangıçta şiddetli bir reaksiyon görülmekte, bunun sonucu fazla miktarda PG yapılmakta ve bunlar iltihabı oluşturmaktadır.

Bugün için PGE'nin hayvan derisinde kan damarlarının çeperlerindeki geçirgenliği arttırdığı bilinmektedir; insanda ise PGE derinin kılcal damarlarını genişleterek derideki kızartıyı uzatmaktadır. PGE₁, PGE₂, PGF₁ — alpha ve PGF₂ — alpha insan derisinde küçük çıbanlara sebep olurlar. Bundan başka, PG türevleri insanın allerjik olduğu maddelere değmesi ile meydana gelen bir deri iltihabında da (kontak allerji veya değme allerjisi) rol oynamaktadır.

Diğer yandan, bir iltihap sırasında PG'lerin azaltılması önemli sonuçlar doğurabilir. Meselâ, aspirin ve indométhacine gibi ilaçlar kobay akciğerlerinde PG sentezini yavaşlatırlar; bu gözlem bu ilaçların yalnız iltihaba karşı olan değil, ateş düşürücü ve yatıştırıcı etkilerini de açık-

lamaktadır. Bu aynı ilaçlar gerek vücutta, gerekse deney tübünde kanın pıhtılaşma hücreleri olan trombosit'lerin PG sentez edişini yavaşlatmaktadırlar.

Diğer yandan tabii PG'ler nedbeleştirici bir etkiye sahip olabilirler ki, bu da bazı PG'lerin iltihaba karşı etkilerini açıklar. Çok iyi bilinmektedir ki, PG'ler hücre çoğalmasına sebep olan bir maddenin (halkasal veya siklik AMP = adenosin mono phosphate) yapımını bir enzimin (adenil-siklaz) etkenliğini arttırmak yolu ile hızlandırmaktadırlar.

Böylece anlaşılmış oluyor ki, yaralanan dokularda serbest hale geçen PG'ler orada bir iltihap başlattıkları gibi yaralanmanın nedbeleşmesinde de rol oynamaktadırlar.

Mide ve Barsakları Etkiliyor :

Son olarak PG'lerin ülser tedavisinde etkili olmaları beklenebilir. Mide ve oniki parmak barsağı (duodenum) ülserlerinde, mide-barsak iç zarının (mukoza) asit ve pepsin'ce zengin mide suyu ile uzun süre temas etmesi büyük önem taşır. PGE₂ ve PGA₁ köpekde, sıçanda ve insanda mide suyu salgılanmasını azaltıyor. Birçok PG'ler sıçanlarda mide ve oniki parmak barsağı ülserlerini önlemektedir.

İnsan midesi normalde E tipi prostaglandin'ler yapmakta ve bunlar mide suyu salgılanmasını düzenlemektedirler. O halde PGE'lerin ülser tedavisinde başarılı olmaları beklenir. Bununla beraber ağızdan verilen PGE₁ barsak hareketlerini arttırmaktadır.

PG'ler deney hayvanlarının barsaklarında halka formül'lü AMP (Adenosin mono phosphate) miktarını artırıyor ve bu bakımdan bazı gözlemciler koleranın şiddetli ishali ile PG'ler arasında bir ilişki olduğunu düşünmektedirler. Buna göre aspirin, indométhacine ve benzeri ilaçların kolera tedavisinde faydalı olmaları beklenebilir.

Şunu da belirtmek gerekir ki, PGE'nin bir methyl ester türevi mide salgısını bütün tabii PG'lerden 15 ilâ 30 kere daha fazla azaltmaktadır.

Diğer taraftan PG üzerindeki araştırmalar sinir hastalıkları ve kanser konularına kaymaktadır. Bu gibi araştırmalar temel nitelikte olup bu her iki tıp dalının da çok fazla ilgisini çekmektedir.

SCIENCE ET AVENIR'den
Çeviren : Dr. SELÇUK ALSAN