

71267

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSSEL SUBARAKNOİDAL KANAMA SONRASI PGE₂ VE
LTC₄ SEVİYELERİNE VİTAMİN E VE SELENYUM'UN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ
DR. HAKAN TOSUN**

1993

ÖNSÖZ

Bu çalışmayı sunmadan önce, ihtisas hayatım boyunca yetişmemde emeği geçen ve mesleğimde beni bu seviyeye getiren hocalarım Prof. Dr. H. Alp, Prof. Dr. N. Çeviker, Doç. Dr. K. Baykaner, Doç. Dr. Ş. Aykol ve Doç. Dr. Toygun Orbay'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. K. Baykaner'e, Prof. Dr. S. Ercan'a ve Dr. S. Alp'e ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak, asistanlık yaşamım boyunca iyi ve kötü anları paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle de sevgili dostum Dr. Serdar Alp'e, yaşamları boyunca mutluluk ve başarılar dilerim.

Dr. Hakan Tosun

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ.....	1
	1) Arakidonik asit metabolizması.....	2
	2) Eicosanoidlerin oluşumu ve etki mekanizmaları.....	4
	3) Serbest oksijen radikalleri.....	8
	4) Antioksidan mekanizmalar ve serbest radikal oluşumunu önleyen ajanlar.....	10
	a) Enzimatik korunma.....	10
	b) Nonenzimatik korunma.....	11
II.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
	a) Deneysel subaraknoidal kanama modeli.....	15
	b) Cerrahi girişim.....	16
	c) PGE2 ve LTC4 düzeylerinin ölçülmesi.....	17
III.	BULGULAR.....	19
IV.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	24
V.	TÜRKÇE ÖZET.....	28
VI.	İNGİLİZCE ÖZET.....	29
VII.	KAYNAKLAR.....	31

I . GİRİŞ

Serebral vazospazm, intrakranial anevrizma rüptürü sonrası oluşabileceği gibi, daha az olarak kafa travması, hipotalamik-hipofizer saha cerrahisi sonrası veya anevrizma dışı nedenlerle meydana gelen subaraknoid kanamayı takiben oluşan radyolojik ve klinik durumu tarif etmek için kullanılır. Anevrizma rüptürü sonrası oluşan vazospazm arteriografik olarak kısa bir segmentte (fokal) veya uzun bir segmentte (diffüz) görülebilir (1). Anevrizma rüptürü sonrası oluşan subaraknoidal kanamaya vazospazm eşlik ettiğinde mortalite ve morbidite oranları belirgin olarak artmaktadır. Serebral damarların vazospazmı sonucu serebral damarlarda kan akımında düşme olmakta ve nörolojik defisitler gelişmektedir. Yine bu hastalarda sık olarak serebral enfarkt oluşabilmektedir.

Çeşitli araştırmalarda serebral vazospazmın bifazik bir olay olduğu gösterilmiştir (2, 3). Vazospazmın akut fazı subaraknoid kanamadan 10-15 dakika sonra gelişmekte, geç faz ise subaraknoid kanama sonrası 2-3 günde pik noktaya ulaşmaktadır.

Serebral vazospazmın etyolojisi ve tedavisi konusunda

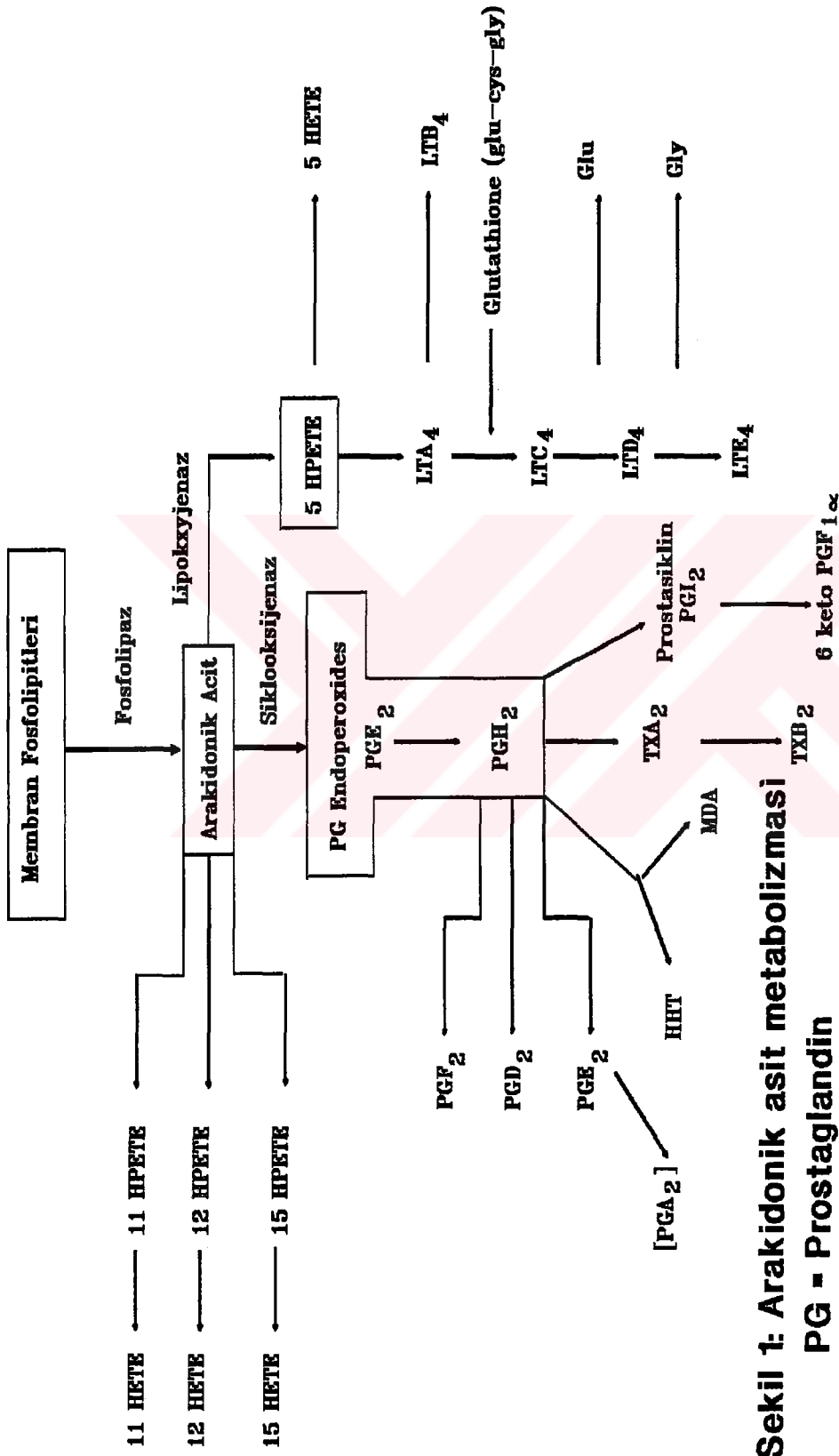
yoğun araştırmalar mevcuttur. Arakidonik asit metabolitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmda etkili oldukları saptanmıştır (4, 5, 6, 7, 8). Bu bakımdan önce bu maddelerin metabolizmaları ve etkileri incelenecektir.

1. ARAKİDONİK ASİT METABOLİZMASI

Arakidonik asit hücre membranlarında fosfolipitlerde bulunan 4 çift zincir içeren 20 karbonlu poliansature yağ asididir. Arakidonik asitin enzimatik olarak okside olması ile bir çok ürün meydana gelir. Bunlar prostaglandinler, lökotrienler, hidroperoksi ve hidroksi türevleridir (4).

Arakidonik asit, prostaglandin endoperokside sentetaz yardımı ile labil endoperoksidler olan PGE_2 ve PGH_2 'ye dönüşür (5, 6). Bu dönüşüm sırasında serbest oksijen radikalleri oluşabilir (6). PGH_2 , PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 ve TXA_2 nin öncül maddesidir (4, 5). PGI_2 ve TXA_2 kararsız bileşiklerdir. TXA_2 spontan dönüşüm ile kararlı ve inaktif bir metabolit olan TXB_2 'ye, PGI_2 ise yine kararlı bir bileşik olan 6 keto $PGF_{1\alpha}$ ya dönüşebilir (Şekil 1).

Arakidonik asit siklooksijenaz yol dışında lipoksijenaz



Sekil 1: Arakidonik asit metabolizması

PG - Prostaglandin

LT - Leukotriene

TX - Tromboksan

HPETE - Hydroperoxy eicosatetraenoic acid

HETE - Hydroxy heptadecatrienoic acid

HHT = 12 hydroxy heptadecatrienoic acid

MDA - Malon dialdehyde

yola da girebilir. Böylece, hidroperoksiykosatetraenoik asit türevleri (HPETEs) ve lökotrienler meydana gelir (Şekil 1). Önce 5-lipooksijenaz ile 5-HPETE meydana gelir. Lökotrien A₄ sentetaz 5-HPETE'yi LTA₄'e dönüştürür. LTA₄ H₂O ile reaksiyona girerek LTB₄'ü oluşturur. Glutasyon-S transferaz yardımı ile LTA₄, LTC₄'e dönüşür. Daha sonra gama glutamil transpeptidaz yardımı ile LTD₄ ve dipeptidaz yardımı ile LTE₄ meydana gelir.

2. EİCOSANOİDLERİN OLUŞUMU VE ETKİ MEKANİZMALARI

Subaraknoidal kanamada en önemli faktörler arteryel vazospazm, onu izleyen serebral iskemi ve subaraknoidal boşluktaki kan pıhtılarının direk toksik etkisine bağlı nöronal hasardır. Serebral vazospazmın bir çok faktörle meydana geldiğine inanılır (7, 8). Noradrenaline, seratonin, oksihemaglobin, fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri, adrenerjik denervasyon hipersensitivitesi gibi faktörlerin vazospazm gelişiminde önemli olduğuna inanılır (2, 8, 9, 10, 11).

Sasaki ve arkadaşları (11), subaraknoidal kanamalı hastaların beyin omurilik sıvılarındaki vazokonstriktör ajanları bulmak için spesifik farmakolojik antagonistler

kullandılar. Sonuçta beyin omurilik sıvısında seratonin, histamin, noradrenalin ve asetilkolinin primer vazokonstriktör ajanlar olmadığını gösterdiler.

Arteriyel vazospazmın patogenezinde arakidonik asit metabolitleri önemli rol oynarlar. Son çalışmalarda, vazokonstriktör ve vazodilatör arakidonik asit metabolitleri önemli rol oynarlar. Son çalışmalarda, vazokonstriktör ve vazodilatör arakidonik asit metabolitleri arasındaki denge nin subaraknoidal kanama sonrası vazospazmın patogenezinde önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır (8, 12, 13).

Prostasiklin (PGI_2), kuvvetli vazodilatör ve potent trombosit agregasyon inhibitörüdür (5, 8, 13). Ayrıca yüksek dozlarda trombosit adhezyonunuda önler. PGI_2 sentez oranı vasküler endotelde çok yüksektir ve adventisyel yüzeye doğru düşer (5, 8).

Thromboksan A_2 trombositler tarafından sentezlenir. Vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonuna neden olur (5,8,14). Subaraknoidal kanama sonrası prostasiklinde düşme olunca PGI_2/TXA_2 oranı TXA_2 lehine bozulur. Ayrıca subaraknoidal kanama sonrası oluşan trombosit agregasyonu seratonin ve thromboxane düzeyini artırır (5).

Prostaglandin E_2 , vazoaktif bir prostanoiddir ve kan damarı tipine göre vazokstriksiyon veya vazodilatasyona neden olur (21).

Bunun dışında PGE_2 :

- LH serbestleştirici faktör salınımını artırır (22).
- Ateş patogeneğinde rol oynar (23, 24).
- Nörotransmitter salınımından sorumludur (25).
- Kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak iskemi sonrası beyin ödemi artırdığı söylenirse de, son yapılan bazı araştırmalarda iskemi sonrası beyin ödemi ile prostaglandin seviyeleri arasında korelasyon olmadığı gösterildi (26).

Prostaglandin E_2 'nin subaraknoidal kanama sonrası arterlerde üretiminin arttığı gösterildi (7). Bu metabolitin salınımı subaraknoidal bölgede makrofaj bulunması ile ilişkilidir.

Prostaglandin E_2 , prostaglandin D_2 , prostaglandin $F_{2\alpha}$ beyin parankimindeki majör faktörlerdir (15). Astrosit ve makrofajlardan salgılanabilirler (28).

Son yıllarda arakidonik asit metabolitlerinin tümör

büyümesi ve metastazlar gibi bir çok olayda yer aldıkları gösterildi. Bu metabolitlerin tümör başlaması ve yayılımından sorumlu olabilecekleri ileri sürüldü (29, 30).

Arakidonik asitin lipoksijenaz ürünü olan lökotrien B₄ biyolojik olarak aktif hidroksi lipid iken, lökotrien C₄, lökotrien D₄ ve lökotrien E₄ ise peptido-lipitlerdir ve doymamış yağ asiti olan arakidonik asitten meydana gelirler (31). Lökotrienler başlıca gri madde (32) ve vasküler dokularda sentezlenirler (33). Ayrıca hipotalamus (34) ve polimorfonükleer lökositlerden de (35) salınırlar. Her ne kadar beyinde arakidonik asit metabolizması nöral veya glial elementlerden çok serebral damarlarda oluşursa da, (33) asıl üretim gri maddede meydana gelir. Subaraknoidal kanama sonrası, subaraknoidal kanın beyin ile kontaktı sonucu lökotrien üretimi stimüle olur (7, 32) ve bu artmış salınım vazospazm gelişimi ile ilişkilidir (34, 36, 37).

Lökotrienler anafilaksi ve inflamasyonun kimyasal mediatörleridir (36). Hepsi post kapiller venüllerde geçirgenlikte ve mukus sekresyonunda artma yaparlar (38, 39). Lökotrienler vasküler geçirgenliği artırır ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde değişme yaparak ödem gelişiminde önemli rol oynarlar (31, 40).

Özet olarak, siklooksijenaz metabolitleri primer vazoaktifler ve inflamasyondan sorumludurlar. Lipoksijenaz metabolitleri ise vazokonstriksiyon, inflamasyon, membran geçirgenliğinden sorumludurlar.

3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Oksijen, enerji sağlamak için çeşitli substratların transformasyonunda, endojen bileşiklerin oksidasyonunda, ksienobiotiklerin detoksifikasyonunda gereklidir. Bu işlemler sırasında oksijen çok kararlı bir komponent olan suya dönüşür. Bununla beraber oksijenin azalması genellikle tam değildir ve normal durumlarda bile reaktif kimyasal ara ürünler meydana gelir (41) .

Bu ara ürünlerin 2'si superoksit ve hidroksildir ve bunlar oksijenden türeyen serbest radikallerdir. Serbest radikaller yüksek derecede reaktif kimyasal bileşiklerdir. Protein, lipid ve DNA da oksidasyon ve peroksidasyon yaparak hücrelerde belirgin harabiyete ve hatta doku veya organ yetmezliğine neden olabilirler (41) .

Serbest oksijen radikalleri, vasküler endotel (42), ksantin oksidaz, siklooksijenaz ve lipoksijenaz sistemler

(17, 43, 44), polimorfonükleer lökositler (45) gibi bir çok sistemden kaynaklanabilir. Ayrıca enfeksiyon, hipoksi gibi durumlarda artarlar (41) .

Subaraknoidal kanama sonrası oluşan serebral vazospazmda serbest radikal reaksiyonları önemlidir. Serbest radikal reaksiyonları (özellikle lipid peroksidasyon) defans mekanizmalarının yetersizliğine bağlı olarak pıhtıların erimesi ile başlar. Bu defans mekanizması özellikle 3. günde yetersizdir. Lipid hidroperoksitler gibi serbest radikal reaksiyonlarının her bir ögesi vazokonstriktör aktiviteye sahiptirler. Vasküler endotel ve media tabakaları serbest radikallerin toksik etkileri nedeni ile harap olabilir. Endotel hasarı ve lipid hidroperoksitlerin prostasiklin sentezine inhibitör etkisi nedeni ile arteriyel duvarda prostasiklin çok düşer. Ayrıca harap olmuş endotel duvarına trombosit adhezyonu ve oluşan trombosit agregasyonu thromboksan A₂ sentezine neden olur. Endotel harabiyeti nedeni ile endothelium-derived relaxing faktör (EDRF) seviyesinde düşme meydana gelir (44).

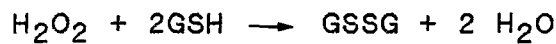
4. ANTİOKSİDAN MEKANİZMALAR VE SERBEST RADİKAL OLUŞUMUNU ÖNLEYEN AJANLAR

a. ENZİMATİK KORUNMA: Her ne kadar superoksit üretimi in vivo olarak yüksek ise de onun intrasellüler konsantrasyonu çok düşüktür (10-11M). Bu düşme, superoksit iyonunun hidrojen peroksite spontan dismutasyonu ile ve daha önemli olarak da superoksit dismutaz enzimi ile sağlanır. Bu enzim aktivitesi karaciğer gibi yüksek oksijen kullanan yerlerde yüksektir. Seluloplazminde superoksit iyonunu çalışır, ancak aktivitesi superoksit dismutazın 1 / 3000 dir (41) .

Selenyum, glutatyon peroksidazın esansiyel komponentidir (47,48). Eğer selenyum miktarı düşerse glutatyon peroksidazın eritrositlerde aktivitesinin düştüğü gösterildi (49). Bu durumda oksidatif ajanlara karşı olan hassasiyet artar. Ayrıca selenyumun mitotik indeksi ve tümörijeniteyi düşürücü etkisi mevcuttur (50) . Hepatomada (50), kadında meme kanserinde (51), gastrointestinal sistem malignitelerinde (51), selenyum seviyesinin çok düşük olduğu görülmüştür.

Yapılan araştırmalar selenyumun geniş spektrumlu olarak kanserin önlenmesinde ve kanser terapisinde kemoterapatik ajan olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz karaciğer, akciğer, beyin, eritrositlerde sık olarak bulunur. Bu enzim hücreleri peroksidasyona karşı korur ve intrasellüler peroksit konsantrasyonunu kontrol eder (47). Bu işlem sırasında glutatyon, okside glutatyona dönüşür (GSSG).



H_2O_2 = Hidrojen peroksit

GSH = Glutatyon

GSSG = Okside glutatyon

Katalaz, hücre içi hidrojen peroksit konsantrasyonunu aşağıdaki reaksiyon ile düşürür (39).



Katalaz bir çok aerobik hücrelerde sitoplazma, mitokondri ve diğer subsellüler organellerde (örneğin peroksisomlar) bulunur. Karaciğer ve eritrositlerde yüksek miktarlarda bulunur.

b. NON-ENZİMATİK KORUNMA: Katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler iskemi gibi patolojik durumlarda yeterli korunma sağlayamazlar ve etkileri yetersiz kalmaktadır.

Bununla beraber düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar serbest radikalleri direkt etkilerler ve onları kararlı, daha az zararlı bileşiklere çevirirler.

Vitamin C (askorbik asit) diyetle alınan bir vitamindir. L-gulonolactone oksidaz insanda olmadığından sentezlenemez. Askorbik asit, kollagen sentezinde rol oynayan prolin hidroksilazın ve dopamini noradrenaline çeviren dopamin beta hidroksilazın kofaktörüdür. Vitamin C antioksidandır ve superoksit, peroksit ve hidroksil radikallerini etkileyerek hücreleri hasardan korur. Askorbik asit glutatyon ile rejenere olur.



DHA = Dehidroaskorbik asit

GSH = Glutatyon

GSSG = Okside glutatyon

Vitamin C ve vitamin E'nin sinerjik etki gösterdiği ve vitamin C'nin vitamin E seviyesini artırabildiği yapılan araştırmalarla gösterildi (52, 53).

Bakır, demir gibi metaller hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek yüksek reaktif hidroksil radikallerini oluşturabilirler. Bu metaller aynı zamanda çeşitli enzimatik

ve non-enzimatik proteinlerin esansiyel komponentleridirler. Superoksit dismutaz, sitokrom oksidaz, seruloplazmin, sitokrom, ferritin ve laktoferrin buna örnek olarak verilebilir. Bu proteinlerin bazıları oksidatif olayları sınırlamaya yardımcıdırlar (41).

Vitamin E, membranlardaki düşük konsantrasyonuna rağmen lipid içerikte çözünebilen, zincir kırıcı majör bir antioksidan olarak efektif görev görür. Ayrıca trombosit aktivitesini inhibe eder (54). Çalışmalar vitamin E ve diğer antioksidanların serbest radikalleri etkisiz hale getirerek kanser büyümesini ve insidansını düşürdüğünü göstermiştir (55, 56). Vitamin E ve vitamin C'nin kanser oluşumunda önemli bir faktör olan nitrosaminin formasyonunu önlediği görüldü. Vitamin E bu etkilerinin yanında bir çok hastalıkta kullanılmaktadır. Örneğin;

- Artritte serbest radikal reaksiyonlarını önleyerek ağrıyı azaltır (58).
- Katarakt gelişiminde oksidatif mekanizmaların etkin olduğuna inanılır (59). Vitamin E verilmesi radyasyon, glukoz veya galaktoza bağlı gelişen kataraktı düşürdü (60).
- Kardiyopulmoner baypas geçiren koroner arter hastalarında eğer cerrahiden 12 saat önce vitamin E tedavisi yapılırsa cerrahi boyunca hidrojen peroksit

artmaz, eğer vitamin E eklenmez ise hidrojen peroksit progressif olarak artar (61).



II. GEREÇ VE YÖNTEM

a) DENEYSEL SUBARAKNOİDAL KANAMA MODELİ

Bu çalışmada ağırlıkları 360-520 gram arasında değişen her 2 cinsten 24 adet kobay (guinea pig) kullanıldı. Çalışmada kullanılan hayvanlar 37 derece çevre ısısında ve aynı ortamda muhafaza edildi.

24 hayvan 6'lı gruplar halinde 4 gruba ayrıldı.

GRUP 1 ----- Kontrol grubu: Cerrahi girişim sonrası subaraknoidal aralığa 0,30 cc kan verildi. Yarım saat sonra beyin çıkarıldı.

GRUP 2 ----- SAK + vitamin E verilen grup: Cerrahi girişim öncesi üç gün alfa-tokoferol 500 mg/kg/gün intra-peritonyal her gün verildi. Son doz veriminden yarım saat sonra cerrahi girişim yapılarak subaraknoidal aralığa 0,30 cc kan verildi. Yarım saat sonra beyin çıkarıldı.

GRUP 3 ----- SAK + Selenyum verilen grup: Cerrahi girişim öncesi 3 gün selenyum 0,3 mg/kg/gün dozunda nazogas-

trik sonda takılarak oral yoldan verildi. Son doz veriminden yarım saat sonra cerrahi girişim yapılarak subaraknoidal aralığa 0,30 cc kan verildi. Yarım saat sonra beyin çıkarıldı.

GRUP 4 ----- SAK + Selenyum ve vitamin E verilen grup:
Cerrahi girişim öncesi 3 gün selenyum 0,3 mg/kg/gün dozunda nazogastrik sonda takılarak oral yol ile, vitamin E ise 500 mg/kg/gün intraperitonyal yol ile verildi. Her 2 ilacın son veriminden yarım saat sonra cerrahi girişim yolu ile subaraknoidal aralığa 0,30 cc kan verildi. Cerrahi girişimden yarım saat sonra beyin çıkarıldı.

b) CERRAHİ GİRİŞİM

Tüm kobaylara anestetik ajan olarak 100 mg/kg ketamin + 12 mg/kg ksilazin intraperitoneal olarak uygulandı. Kobaylar spontan solunum ile opere edildiler. Anestezi sonrası hayvanlar prone pozisyona ve başları 20 derece fleksiyona getirildiler.

Orta hat suboksipital cilt insizyonu yapıldı. Oksipital kemik üzerine yapışan kaslar ve servikal kaslar diseke edildi. Daha sonra atlanto-oksipital membran açığa çıkarıldı.

Kobayın sol veya sağ kulak arterlerinden ponksiyon ile 0,30 cc arteryel kan alındı. Bu kan PPD iğnesi yardımı ile atlanto-oksipital membran durasından 30 saniye süre içinde verildi. iğne çıkarıldıktan sonra iğne deliğine surgiceller konarak kanın dışarı çıkması nlendi ve kobaylar kanın subaraknoidal aralığa yayılımını kolaylaştırmak için 15 dakika süre ile horizontal plana göre 30 derece başaşağı pozisyonda bekletildi.

Subaraknoidal kanamadan yarım saat sonra kraniotomi yapılarak kobay beyni hızla çıkarıldı. Bu rnekler oda sıcaklığında serum fizyolojik ile yıkandı ve alüminyum folyo ile sarılarak sıvı azot içerisinde donduruldu. Hayvanın ldrlmesi ile çıkarılan örneklerin dondurulması arası geçen süre 5 dakikayı geçmedi. Prostaglandin E2 ve lökotrien C4 lmleri yapıлана dek örnekler - 70 derecede saklandı.

c) PGE₂ VE LTC₄ DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

24 kobaya ait beyinlerden sağ veya sol hemisfer serebral korteks dokusundan bir örnek alındı. Örnekler hassas olarak tartıldı. Beyin rnekleri bir havan içinde ezildi ve 1 cc 1 N HCL ile karıştırılarak homojenize edildi. Lökotrien

ölçmek için kullanılacak örneklerle ek olarak 1 mg/ml indometazin siklooksijenaz yolu bloke etmek için ilave edildi. Daha sonra bu karışıma 2 cc %99'luk etil asetat katıldı ve 3000 devir/dakikada 5 dakika süre ile santrifüj işlemi yapıldı. Üst fazı (yani etil asetat fazı) alınıp azot gazı ile uçuruldu. Sonra her tüpe 1 cc oksijenize (%95 O₂, %5 CO₂) krebs solüsyonu (ph= 7,4) kondu. Bu krebs solüsyonu; NaCl 118 mM, KCl 4,7mM, MgSO₄ 7mM, H₂O 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25mM ve glukoz 1 gr/litre içermekte idi. Daha sonra kobay terminal ileumu ve rat mide fundusu süperfüzyon sistemine takıldı ve poligrafta kasılmaları kaydedildi. Sıçan mide fundusu üzerinde prostaglandin doz cevap eğrisi, kobay terminal ileumu üzerinde lökotriene doz cevap eğrisi alındı. Bu işlemi takiben numuneler kasılma yaratacak uygun miktarlarda verildi. Prostaglandin E₂ ve lökotrien C₄ aktiviteleri daha önce alınan doz cevap eğrileri üzerinde ng/g doku olarak değerlendirildi.

III. BULGULAR

Bu araştırmanın sonucunda elde edilen PGE₂ ve LTC₄ aktiviteleri ng/g beyin dokusu cinsinden Tablo I ve Tablo II de gösterildi.

TABLO I

SAK SONRASI CEREBRAL KORTEKS DOKU ÖRNEKLERİNDE
PGE₂ AKTİVİTELERİ (ng/g doku)

Denek	SAK	SAK+vite	SAK+Sel	SAK+Sel+vite
1	25,4	19,5	24,3	21,1
2	27,3	24,1	25,3	24,4
3	24,0	19,4	23,3	21,5
4	26,3	25,8	27,0	24,2
5	23,2	19,1	21,0	22,3
6	28,7	25,0	26,9	27,1
Ort.	25,8	22,1	24,6	23,4
SD	2,052	3,134	2,327	2,255

SAK : Subaraknoid kanama

Vit E : Vitamin E

Sel : Selenium

Ort. : Ortalama

SD : Standart sapma

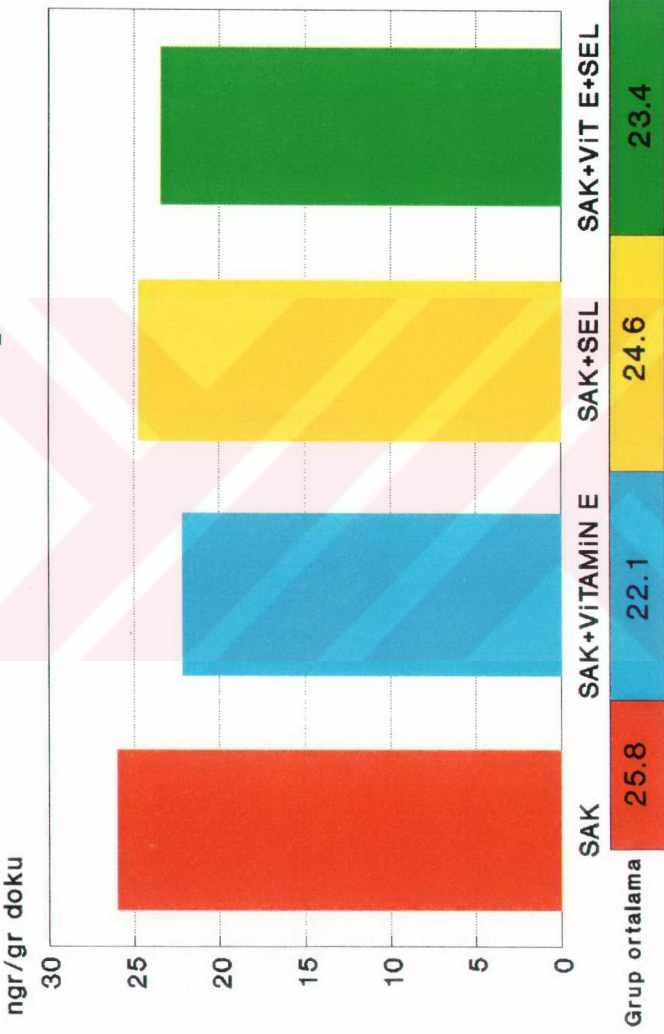
TABLO II
SAK SONRASI SEREBRAL KORTEKS DOKU ÖRNEKLERİNDE
LTC₄ AKTİVİTELERİ (ng/g doku)

Denek	SAK	SAK+vit E	SAK+Se1	SAK+se1+vit E
1	6,7	6,5	6,1	5,3
2	7,4	7,2	6,9	5,9
3	6,0	5,3	6,1	4,9
4	7,1	6,2	6,0	5,8
5	7,9	7,8	7,1	6,3
6	6,2	6,6	5,6	5,1
Ort.	6,8	6,6	6,3	5,5
SD	0,725	0,732	0,583	0,491

Elde edilen sonuçların grafik gösterimi şekil 2 ve 3'de verilmiştir. Sonuçların istatistikî değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis varyans analizi yöntemi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı test etmek için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistikî olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo I'deki sonuçlar incelendiğinde vitamin E, selenyum + vitamin E verilmesi ile, SAK grubuna göre PGE₂ aktivitesinde düşme izlendi, ancak bu sonuç istatistikî olarak anlamlı bulunmadı.

SEREBRAL KORTEKS PGE₂ AKTİVİTELERİ



Şekil -2-

SEREBRAL KORTEKS LTC₄ AKTİVİTELERİ



Şekil -3-

Tablo II'deki sonuçlar incelendiğinde vitamin E veya selenyum kullanımı ile, SAK grubuna göre LTC₄ aktivitesinde düşme vardı, ama bu sonuç istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Vitamin E + selenyum kullanımı ile subaraknoidal kanama sonrası LTC₄ aktivitesinde istatistiki olarak anlamlı düşme mevcuttu ($p < 0,05$).



IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Subaraknoidal kanama sonrası beyinde fizyopatolojik ve biyokimyasal parametreler simultane olarak değişmektedir. Nöronal hasara yol açan mekanizmaların iyi bilinmesi, yeni terapötik stratejilerin saptanmasında önemlidir.

Çeşitli araştırmacılar deneysel subaraknoidal kanama sonrası serebral vazospazmın bifazik olduğunu gösterdiler(2, 3). Vazospazmın akut fazı subaraknoidal kanamadan 10-15 dakika sonra gelişmektedir. Geç faz ise subaraknoidal kanama sonrası 2-3 günde pik noktaya ulaşmaktadır.

Araşidonik asit metabolitleri, mikrosirkulatuvar regülasyonda, nörotransmitter salınımında, inflamasyonda, kan beyin bariyeri geçirgenliğinin değişmesinde rol oynayabilirler (32, 62, 63). Bu metabolitlerin subaraknoidal kanama sonrası salınımlarının arttığı ve siklooksijenaz ve lipoksijenaz yolun aktive olduğu bilinmektedir (7, 12, 20, 32, 34, 64).

Prostaglandin E₂ seviyelerinde, iskemi reperfüzyondan 5-15 dakika sonra artma olduğu saptandı (65, 66). Subaraknoidal kanama sonrası prostaglandin salınımı hakkında bir çok yayın mevcuttur. Genellikle subaraknoidal kanama

sonrası ilk 4-6 saatte arttığı gösterilmiştir (7, 16, 18, 20). Yine bazı araştırmalarda prostaglandin E₂ seviyeleri subaraknoidal kanama sonrası sekizinci günde çok yüksek bulundu (12,17). Dolayısı ile prostaglandin E₂'nin geç vazospazmda, inflamatuvar cevapta, lökotrienler gibi mediatörlerin aktivitesini düzenlemede etkili olduğuna inanıldı.

Lökotrienler, subaraknoidal kanama sonrası 15-30 dakikada pik noktaya ulaşmakta ve 2 gün kadar seviyeleri bazal seviyelere göre yüksek kalmaktadır (7, 16, 20). Asano ve arkadaşları (67), subaraknoidal kanama sonrası baziler arterde lipoksijenaz aktivitesindeki artmanın bifazik vazospazm ile uyumlu olduğunu gösterdiler. Bu durum serebral iskemi sonrası lökotrien seviyesinde kısa sürede oluşan artmadan farklıdır. Bu bulgular erken dönemde oluşan nonenzimatik lipid peroksidasyonunun erken aktivasyonunun vasküler ve serebral kompartmanlarda lipoksijenaz yolu aktive ettiği yolundaki Asano ve arkadaşlarının hipotezini destekler. Ayrıca lökotrienler kemotaktik etkileri sonucu arter duvarında gelişen inflamatuvar cevaba bağlı olarak subintimal ödem, subaraknoid mesafede hücre infiltrasyonu ve lökositlerin subintimal proliferasyonu oluşur. Lökosit adezyonu sonrası lipoksijenaz yolun stimülasyonu meydana gelir ve lökotrienlerin uzun süreli vazokonstriktör etkisi

meydana gelir. Bu vazokonstriktör aktivitede lökotrienlere bağılı olarak meydana gelen prostasiklin inhibisyonu ve tromboksan A₂ aktivasyonunda önemlidir (68) .

Araştırmamızda subaraknoidal kanama sonrası vitamin E ve selenyumun prostaglandin E₂ ve lökotrien C₄ üzerine olan etkileri incelenmiştir. Vitamin E veya selenyum verilen gruplarda arakidonik asit metabolitlerinde olan düşme istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak vitamin E ve selenyum kullanılan grupta lökotrien C₄ seviyelerinde olan düşme istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum vitamin E ve selenyumun sinerjik etkisini göstermektedir. Daha öncede belirtildiği gibi selenyum miktarındaki düşme glutatyon peroksidaz aktivitesindeki düşme ile beraberdir (49) ve selenyum verilmesi bu enzimin aktivasyonunu artırır.

Fosfolipaz A₂ aktivitesi, antioksidan konsantrasyonlarında düşme olursa artar. Antioksidanlar fosfolipid hidrolizini ve peroksidasyonu engelleyebilirler. Özellikle lipid hidroperoksitlerin varlığında peroksit aktiviteye bağılı siklooksijenaz ve lipoksijenazın dioksijenasyon reaksiyonları direk olarak etkilenebilir (69). Vitamin E ve selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz, arakidonik asit metabolizmasını muhtemelen antioksidan fonksiyonları ile etkilerler (69, 70). Lipid peroksidasyonda artma olursa

vitamin E ve selenyum ihtiyacında da artma meydana gelir.

Meydani ve arkadaşları (71), prostaglandin E₂ seviyesinin selenyumdan çok vitamin E ve doku alfa-tokoferol içeriğinden etkilendiğini gösterdiler. Bu durum istatistiki olarak anlamlı olmasa da bizim sonuçlarımızda da görüldü. Vitamin E'nin beyindeki bu etkisi, peroksit aktivite ile siklooksijenaz aktivitesine etki sonucu meydana gelir (71). Glutasyon peroksidazında lipid hidroperoksit düzeylerini etkilediği ve lipoksijenasyonu inhibe ettiği gösterildi.

Çalışmamızda vitamin E ve selenyumun, tek başına subaraknoidal kanama sonrası prostaglandin E₂ ve lökotrien C₄ sentezine etkili olmadığını, ancak beraber kullanıldıklarında sinerjik etki ile lökotrien C₄ sentezini belirgin olarak düşürdükleri görüldü. Erken serebral vazospazmda yer aldığı düşünülen lökotrien C₄'deki bu düşme önemlidir. Bu konuda daha ileri araştırmalar yapılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

V- TÜRKÇE ÖZET

Subaraknoidal kanama sonrası lipid peroksidasyon aktivasyonunun ve arakidonik asit metabolitlerinin artmasının, nöronal hasarın indikatörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterildi. Biz çalışmamızda, deneysel subaraknoidal kanama sonrası beyin dokusunda prostaglandin E₂ ve lökotrien C₄ üretimine vitamin E ve selenyumun etkilerini araştırdık. Bu çalışmada kullanılan kobaylar 4 gruba ayrıldı.

Grup I: Subaraknoidal kanama oluşturulan grup. (0, 30 cc otolog arteriyel kan kobayların sisterna magnasına verildi).
 Grup II: SAK + vitamin E (kobaylara subaraknoidal kanama öncesi 3 gün 500mg/kg/gün vitamin E intraperitonyal olarak verildi).
 Grup III: SAK + selenyum (kobaylara SAK öncesi 3 gün 0, 3 mg/kg/gün selenyum nazogastrik yol ile verildi).
 Grup IV: SAK + selenyum + vitamin E (kobaylara SAK öncesi 3 gün vitamin E ve selenyum yukarıda belirtilen dozlarda ve yollarda verildi). Vitamin E ve selenyumun tek başlarına kullanımının arakidonik asit metabolitlerinde yaptığı düşme istatistiki olarak anlamlı değildi. Vitamin E ve selenyum kullanımına bağlı ise SAK'dan yarım saat sonra LTC₄ seviyeleri belirgin olarak düştü. Bu sonuç vitamin E ve selenyum kullanımının sinerjik etki ile subaraknoidal kanama sonrası beyin hasarının patogenezinde önemli rol oynayan lipoksijenaz yolu etkilediğini gösterdi.

VI- İNGİLİZCE ÖZET


THE EFFECTS OF VİTAMİN E AND SELENIUM ON THE LEVELS OF PROSTAGLANDİN E₂ AND LEUKOTRIENE C₄ AFTER SUBARACHNOİDAL HEMORRHAGE

It was shown in several investigations that after subarachnoidal hemorrhage, the increase in the activity of lipid peroxidation and metabolites of arachidonic acid are the indicators of neuronal damage. In our research we investigated the effects of vitamin E and selenium on the production of PGE₂ and LTC₄ in the brain after experimental subarachnoidal hemorrhage.

The guinea pig's that were used in this research were group in four. Group I -- SAH group (0, 30 cc autologous arteryel blood was given to the cisterna magna of the guinea pig), group II -- SAH + vitamin E (3 days, 500 mg/kg/day vitamin E was given intraperitonially to guinea pig before SAH) , group III -- SAH + selenium (3 days, 0,3mg/kg/day selenium was given by nazogastric tube to the guinea pig before SAH) , group IV -- SAH + selenim + vitamin E (vitamin E and selenium were given 3 days to the guinea pig before SAH as the same dose and way that was stated above).

The decrease of the arachidonic acid metabolites by the usage of the vitamin or selenium alone were not statistically significant but when vitamin E selenium were used together, LTC₄ was decreased significantly 1/2 hours after SAH.

In conclusion, the usage of vitamin E and selenium have a synergic effect on the lipoxygenase pathway which had an important role on the patogenesis of the brain damage after SAH.



VII- KAYNAKLAR

1. Smith RR, Yoshioka J: Intracranial arterial spazm, In Wilkins RH, Rengachary SS (eds), Neurosurgery, Mc Graw-Hill 1985: 2: 1355-1362
2. Wilkins RH: Cerebral vazospazm, In Wilkins RH, Rengachary SS (eds), Neurosurgery Update II, Mc Graw-Hill 1991: 78-94
3. Delgado TJ, Brismar J, Svengaard NA: Subarachnoid hemorrhage in the rat: Angiography and fluorescence mikroskopy of the major arteries, Stroke 1985: 16: 595-602
4. Walter V, Pickard JD: Prostaglandins, thromboxane, leukotrienes and the cerebral circulation in health and disease, Advances and Technical Standards in Neurosurgery, Wien, Springer-Verlag 1985: 12: 3-90
5. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Halushka PV, Linet OI, Yatsu FM: Thromboxane, prostacyclin, and leukotrienes in cerebral ischemia, Neurology 1986: 36: 466-470

6. Wolfe LS: Eicosanoids: Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids, *J Neurochem* 1982: 38: 1-14
7. Gaetani P, Marzatico F, Baena RR, Pacchiarini L, Vigano T, Grinani G, Crivellari MT, Benzi G: Arachidonic acid metabolism and pathophysiologic aspects of subarachnoidal hemorrhage in rats, *Stroke* 1990: 21: 328-332
8. Chan RC, Durity FA, Thompson GB, Nugent RA, Kendall M: The role of prostacyclin-thromboxan system in cerebral vasospasm following induced subarachnoidal hemorrhage in the rabbit: *J Neurosurg* 1984: 61: 1120-1128
9. Toda N: Different responsiveness of a variety of isolated dog arteries to prostaglandin D₂, *Prostaglandins* 1982: 23: 99-112
10. Toda N, Kawakami M, Yoshida K: Constrictor action of oxyhemoglobin in monkey and dog basilar arteries in vivo and in vitro, *Am J Physiol* 1991: 260: H420-425
11. Sasaki T, Asano T, Takakura K, Sano K, Kassel NF: Nature of the vasoactive substance in CSF from patients with

- subarachnoidal hemorrhage, J Neurosurg 1984: 60: 1186-1191
12. Seifert V, Stolke D, Kunz U, Resch K: Influence of blood volume on cerebrospinal fluid levels of arachnoic acid metabolites after subarachnoidal hemorrhage: Experimental study on the patogenesis of cerebral vazospazm, Neurosurgery 1988: 23: 313-321
 13. Awad I, Little J, Lucas F, Skrinska V, Slugg R, Lesser RP: Modification of focal cerebral ischemia by prostacyclin and indomethacin, J Neurosurg 1983: 58: 714-719
 14. Moskowitz MA, Coughlin SR: Basic properties of the prostaglandins, Stroke 1981: 696-701
 15. Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T, Lehman RM, Torner JC, Hongo K, Lee JL: Effect of removal of the endothelium on vasoconstriction in canine rabbit basilar arteries, J Neurosurg 1988: 68: 757-766
 16. Baena RR, Gaetani P, Marzatico F, Benzi G, Pacchiarini L, Paoletti P: Effects of nicardipine on the ex vivo release of eicosanoids after experimental

- subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 1989; 71: 903-908
17. Chyatte D: Prevention of chronic cerebral vasospasm in dogs with ibuprofen and high-dose methylprednisolone, *Stroke* 1989; 20: 1021-1026
 18. Kempinski O, Shohami E, Lubitz D, Hallenbeck JM, Feuerstein G: Postischemic production of eicosanoids in gerbil brain, *Stroke* 1987; 18: 111-119
 19. Weidenfeld J, Lysy J, Shohami E: Effect of dexamethazone on prostaglandin synthesis in various areas of the rat brain, *J Neurochem* 1987; 48: 1351-1354
 20. Gaetani P, Marzatico F, Lombardi D, Adinolfi D, Baena RR: Effect of high-dose methylprednisolone and U74006F on eicosanoid synthesis after subarachnoidal hemorrhage in rats, *Stroke* 1991; 22: 215-220
 21. White RP, Hagen AA: Cerebrovaskuler action of prostaglandin, *Pharmacol Ther* 1982; 18: 313-331
 22. Dray F, Heaulme M: Prostaglandins of the E series inhibit release of noradrenaline in rat hypothalamus by a mechanism unrelated to classical α_2 -adrenergic

- presynaptic inhibition, *Neuropharmacology* 1984: 23: 457-462
23. Ono T, Morimoto A, Watanabe T, Murakami N: Effects of endogenous pyrogen and prostaglandin E₂ on hypothalamic neurons in guinea pig brain slices, *J Appl Physiol* 1987:175-180
24. Amir S, Schiavetto A: Injection of PGE₂ into the anterior hypothalamic preoptic area activates brown adipose tissue thermogenesis in the rat, *Brain Research* 1990: 528: 138-142
25. Schlicker E, Fink K, Gothert M: Influence of eicosanoid on serotonin release in the rat brain: inhibition by prostaglandins E₁ and E₂, *Arch Pharmacol* 1987: 335: 646-651
26. Gaetani P, Baena RR, Marzatico F, Lombardi D, Knerich R, Paoletti P: Ex vivo release of eicosanoid from human brain tissue: its relevance in the development of brain edema, *Neurosurgery* 1991: 28: 853-858
27. Stenson WF, Parker C: Prostaglandins, macrophages and immunity, *J Immunol* 1980: 125: 1-5

28. Lanz R, Polster P, Brune K: Antipyretic analgesics inhibit prostaglandin release from astrocytes and macrophages similarly, *European J Pharmacol* 1986: 21: 833-864
29. Karmali RA: Prostaglandins and cancer (review) : *Prostaglandins Med* 1980: 5: 11-28
30. Honn KV, Bockman RS, Marnett LJ: Prostaglandins and cancer: a review of tumor initiation through tumor metastases, *Prostaglandins* 1981: 833-864
31. Samuelsson B, Paoletti R (eds) : *Leukotrienes and other lipoxygenase products*, Newyork, Raven, 1982
32. Kiwak KJ, Moskowitz MA, Levine L: Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury, *J Neurosurg* 1985: 62: 865-869
33. Gerritsen ME, Parks TP, Printz MP: Prostaglandin endoperoxide metabolism by bovine cerebral microvessels, *Biochem Biophys Acta* 1980: 619: 196-206
34. Yokota M, Tani E, Maeda Y: Biosynthesis of leukotrienes

- in canine cerebral vazospazm, Stroke 1989: 527-533
35. Borgeat P, Samuelsson B: Metabolizm of arachidonic acid in polymophonuclear leukocytes. Structural analysis of novel hydroxylated compounds, J Biol Chem 1979: 254: 7865-7869
36. Mayhan WG, Sahagun G, Spector R, Heistad DD: Effects of leukotriene C₄ on the cerebral mikrovasculature: Am J Physiol 1986: 251 (ptz) : H471-H474
37. Tagari P, Du Boulay GH, Aitken V, Boulin DJ: Leukotriene D₄ and the cerebral vaskulature in vivo and in vitro, Prostaglandins Leukotrienes Med 1983: 11: 281-297
38. Samuelsson B: Leukotrienes: Mediators of immediate hipersensitivity reactions and inflammation, Science 1983: 220: 568-575
39. Lewis RA, Austen KF: The biologically active LTs Biosynthesis, metabolizm, receptors, functions, and pharmacology, J Clin Invest 1984: 73: 889
40. Moscovitz MA, Kiwak KJ, Hekimian K, Lewine L: Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C₄ and D₄

in gerbil brains after ischemia and reperfusion,
Science 1984: 224: 886-888

41. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J: Free radicals and antioxidant systems in health and disease, British Journal of Hospital Medicine 1990: 43: 334-340
42. Schürer L, Grögaard B, Gerdin B, Arfors KE: Superoxide dismutase does not prevent, delayed hypoperfusion after incomplet cerebral ischemia in the rat, Acta Neuro (Wien) 1990: 103: 163-170
43. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury, N Eng J Med 1985: 312: 159-163
44. Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML, Ellis EF: Prostaglandin H synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH, Circ Res 1986: 59: 612-619
45. Marx JL: Oxygen free radicals linked to many diseases, Science 1987: 235: 529-531
46. Sano K: ischemic neural lesions in cerebral stroke, Advances in surgery for cerebral stroke, Tokyo, Springer-Verlag 1988: 3-11

47. Hampel G, Watanabe K, Weksler BB, Joffe EA: Selenium deficiency inhibits prostacyclin release and enhances production of platelet activating factor by human endothelial cells, *Biochimica et Biophysica Acta* 1989: 1006:151-158
48. Awasthi YC, Dad DD, Lal AK, Srivastava SK: Purification and properties of glutathione peroxidase from human plasenta, *Biochem J* 1979: 177:471-476
49. Makela AL, Tasanne M, Lazowska E: Serum selenium levels and glutathione peroxidase activities in erythrocytes of rheumatic and diabetic children and their families living in western Finland. in: Bratter P, Schramel P, eds. *Trace element-analytical chemistry in medicine and biology*, vol 4. Berlin-Newyork: W de Gruyter, 1987: 557-63
50. Yu SY, Wang LM, Huang SL, Chen HC, Lu XP, Liu OY: Biochemical and celluler aspects of the anticancer activitiy of selenium, *Biological Trace Element Research* 1988: 15: 243-255
51. Robinson MF, Godfrey PJ, Thompson CD, Rea HM, van Rij AM: Blood selenium and glutathione peroxidase activity

in normal subjects and in surgical patients with and without cancer in New Zealand, Am J Clin Nutr 1979: 32: 1477-85

52. Chen LH, Chang ML: Effect of dietary vitamin E and vitamin C on respiration and swelling of guinea pig liver mitochondria, J Nutr 1978: 108:1616-1620
53. Chow CK: Nutritional influence on cellular antioxidant defense system, Am J Clin Nutr 1979: 32: 1066-1081
54. Jandak J, Steiner M, Richardson P: Reduction of platelet adhesiveness by vitamin E supplementation in humans, Thrombosis research 1988: 49: 393-404
55. Prasad KN, Edwards-Prasad J: Effects tocopherol (vitamin E) acid succinate on morphological alterations and growth inhibition in melanoma cells in culture, Cancer Res 1982: 42: 550-555
56. Trickler D, Shklar G: Prevention by vitamin E of experimental oral carcinogenesis, J Natl Cancer Inst 1987: 78: 987-992
57. Tannenbaum SR, Mergens W: Reaction of nitrite with

- vitamin C and E, Ann NY Acad Sci 1980: 355: 267-277
58. Machley I, Ouknine L: Tocopherol in osteoarthritis: a controlled pilot study, J Am Geriatr Soc 1978: 26: 328-330
59. Jacques PF, Chylack LT, McGandy RB, Hartz SC: Antioxidant status in persons with and without senile cataract: Arch Ophthalmol 1988: 106: 337-340
60. Ross WM, Creighton MO, Inch WR, Trevithick JR: Radiation cataract formation diminished by vitamin E in rat lenses in vitro, Exp Eye Res 1983: 36: 645-653
61. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, Solis E, Russo P, Schaff HV, Orszulak TA, Pluth JR, Kaye MP: Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: is there a role for vitamin E, J Surg Res 1986: 40: 519-527
62. Pickard JD: Role of prostaglandins and arachidonic acid derivatives in the coupling of cerebral blood flow to cerebral metabolism, J Cereb Blood Flow Metab 1981: 1: 361-384
63. White RP, Robertson JT: Pharmacodynamic evaluation of

- human cerebral arteries in the genesis of vazospazm, *Neurosurgery* 1987: 21: 523-531
64. Paoletti P, Gaetani P, Grignani G, Pacchiarini L, Silvani V, Baena R: CSF leukotriene C₄ following subarachnoidal hemorrhage, *J Neurosurg* 1988: 69: 488-493
65. Gaudet RJ, Alam I, Levine L: Accumulation of cyclo-oxygenase products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common carotid artery occlusion, *J Neurochem* 1980: 35: 653-658
66. Bucci MN, Black KL, Hoff JT: Arachidonic acid metabolite production following focal cerebral ischemia: Time course and effect of meclofenamate, *Surg Neurol* 1990: 33: 12-14
67. Asano T, Watanabe T, Takakura K, Sano K, Shimizu T: Activation of the lipoxygenase pathway following subarachnoidal hemorrhage: its relevance to cerebral vazospazm in Wilkins RH (ed): *Cerebral vazospazm*. Newyork, Raven Press Publishers 1988: 297-302
68. Kuehl FJr, Dougherty HW, Ham ED: Interactions between prostaglandins and leukotrienes, *Biochem Pharmacol*

- 1984: 33: 1-5
69. Lands W: Radicals and peroxides modulate the enzymic synthesis of eicosanoids from polyunsaturated fatty acids. In: Eicosanoids and cancer (Thaler-Dao H, Crasthes De Paulet A, Paolett R, eds) Raven Press, Newyork, NY 1984, 41-48
70. Panganamala R, Cornwell D: The effect of vitamin E on arachidonic acid metabolizm, Ann N Y Acad Sci 1982: 393: 376-391
71. Meydani M, Meydani SN, Macauley J, Blumberg J: influence of dietary vitamin E and selenium on the ex vivo synthesis of prostaglandin E₂ in brain regions of young and old rats: Prostaglandins Leukotrienes Med 1985: 18: 337-346