

ANGİOTENSİNİN DEĞİŞİK NÖROAMİN, POLİPEPTİD VE PROSTAGLANDİNLERLE İLİŞKİSİ

Z. S. ERCAN (*)

Angiotensin 11 (A 11) çok geniş tesir spektrumu olan bir polipeptiddir. Bu polipeptidin teşekkülünde renin enziminin birinci kademedeki rolü, teşekkül eden peptidin, sürrenal korteksini etkiliyerek aldosteron salgılanmasına sebebiyet vermesi uzun müddet bu maddeyi sirküle eden hormonlar meyanında mütalâa etmeye sebebiyet vermiştir (37). Bununla beraber son yıllarda özellikle renin enziminin böbrek dışında örneğin mezanteriel arterlerin ve beyin damarlarının cidarında da yapılmış olduğunun gösterilmesi (28) A 11'nin sirküle eden bir hormon olduğu kadar bir doku hormonu olarak telâki edilmesine önayak olmuştur (37).

Bu polipeptidin şu ana kadar yapılan çalışmalar sonucunda son derece geniş bir tesir spektrumu olduğu ve bu etkilerin büyük bir kısmının peptidin bizzat kendine ait olmayıp diğer mediatörler aracılığı ile olduğunu göstermiştir. Bugüne kadar yapılmış olan tetkikler sonucu bu indirekt tesirden sorumlu olan mekanizmaların ve diğer nörohümorale faktörlerle ilgisinin derecesi ve önemi bu makalemizde toplanmaya çalışılacaktır. Bu toplamda klâsik hormonlar arasına dahil olan angiotensin - aldosteron ilişkisi üzerinde durulmayacaktır.

A II'nin nörohümorale mediatörlerle olan ilişkisi aşağıdaki plan dahilinde etüd edilecektir:

1. A II ve sinir sistemi ilişkileri.
2. A II'nin histamin ve serotoninle ilişkisi.

* A. Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsü Asistanı

3. A II'nin diğer polipeptidlerle ilişkisi.
4. A II, prostaglandin ilişkisi.

1. A II'nin sinir sistemi üzerine olan etkisi :

A II'nin bu etkilerini aşağıdaki subgurlarda toplayabiliriz.

- a) Merkezi sinir sistemi üzerine olan etkisi.
- b) Adrenal medullaya ve otonom ganglionlara olan etkisi.

Değişik tecrübe modellerinde A II ile elde edilen neticelere fizyolojik bir mânâ verebilmek için kanda ölçülen A II konsantrasyonunu daima göz önünde bulundurmak icap eder. Fizyolojik A II konsantrasyonu kanda 100 ml. için p.5 ng. olarak hesap edilmiştir (8). Bu konsantrasyon üzerindeki değerler A II'nin farmakolojik dozlardaki etkisi olarak dikate alınmıştır.

a) Merkezi sinir sistemi üzerine olan etkisi :

İlk defa Mc Cubbin ve Page (20), endogen A II'nin merkezi sempatik sistem üzerine olan etkisi ile kan basıncında yükselmeye sebebiyet verdiğini ve bu etkinin renal hipertansiyonun gelişmesinde önemli olduğunu bildirdiler. Sonradan kan basıncını yükseltmeyecek derecede ufak dozlarda (sub pressör) A II'nin anesteziye olmamış tavşanlara infüze edilmesiyle bu hayvanlarda sempatik tonüs ve buna bağlı olarak kan basıncının tedrici olarak yükseldiği gösterilmiştir (10). Kısa bir süre evvel Zimmerman (38) A II'nin intravertebral arter veya karotis arteri içerisine 1 - 10 mcg. dozlarda zerkinden sonra köpeklerde kuvvetli bir kan basıncı yükselmesini müşahade etmiş bunun merkezi bir etki olmaktan ziyade zerkedilen A II'nin tekrar sistemik dolaşıma karışarak husule getirdiği vazokonstriksiyona bağlı olduğunu göstermiştir. Morrison ve Pickford (22) anesteziye kedi ve köpekte superior servikal sempatik sinirin frenksını ölçmüşler ve i. v. A II zerklerinden sonra sempatik aktivitede bir artma tesbit etmişlerdir ki bu artmanın merkezi olmaktan ziyade refleks mekanizmayla husule geldiğini göstermişlerdir. Buckley (7) köpekte kros sirkülasyon deneyleriyle bu meseleyi etraflı bir şekilde incelemiştir. Donör köpekten alınan kan kontrolü yapılacak şekilde muayyen hacımlarda alıcı köpeğin beyni-

ne perfüze edilmiştir. Her iki köpeğinde kan basınçları kaydedilmiştir. Nisbeten yüksek dozlarda (0.2 - 4 mcg/kg) A II'nin alıcı köpeğin karotid arteri içerisine zerkleri bu köpeğin beyin damarlarındaki resistansı arttırmasına rağmen aynı hayvanın kan basıncında aşikâr yükselmeye sebebiyet vermiştir. Şayet bu alıcı köpeğe bir alfa adrenerjik reseptör blokörü verilirse bu kan basıncındaki yükselme tamamen ortadan kalkmaktadır. Böylece muellif kan basıncındaki yükselmenin merkezi bir mekanizma ile sempatik tonüsün artmasına bağlı olduğunu ifade etmiştir. Aynı müellif ve grubu anesteziye edilmiş kedilerin beyin vantrikülleri içerisine 0.01 - 4 mcg/kg A II zerkinden sonra yine kan basıncının yükseldiğini göstermişlerdir. Müellifler A II'nin hipertansif etkisinde merkezi bir mekanizmanın mevcudiyetini kabul etmekle beraber zerkedilen bu kadar yüksek dozdaki peptiden sistemik dolaşıma geçerek genel vazokonstriktör etkiyle de kan basıncını yükseltebileceğini göz önüne almak icabeder. Lowe ve ark. (16) bazı yeni tecrübelerde köpeklerde vertebral arter içerisine çok ufak dozlarda (0.2 - 0.8 ng/ml) A II infüzyonundan sonra kalb hızının, kalb atım hacminin ve kan basıncının mânâlı bir şekilde yükseldiğini göstermişlerdir. A II'nin bu etkileri beynin area - postrema çıkardıktan sonra tamamen kaybolmaktadır. Area - postrema birçok ilaçlar için spesifik bir etki yeridir. Buranın bir kemo - reseptör bölge olduğu Clement (9) tarafından daha evvelce gösterilmiştir. Aynı bölgeye noradrenalin zerkedilmesi herhangi bir hipertansif cevap husule getirmemiştir. Müelliflerin bu tecrübelerinde kullandıkları A II konsantrasyonları fizyolojik konsantrasyonlara oldukça yakındır. Bu dozlarda A II periferik herhangi bir etki husule getirmediği gibi area - postremanın tahrip edilmesi diğer santral otonomik tesirlerde de bir değişme yapmamaktadır. Bütün bu neticeler A II'nin santral sempatik etkisinin area - postrema kanalı ile olduğunu göstermektedir. Ancak şöyle bir soru sorulabilir: Acaba A II bu santral etkisini husule getirirken area - postremada hangi monoaminler aracılığı ile tesirli olmaktadır? Bu soruyu sormakta ki maksat area - postremanın gerek noradrenalin ve gerekse serotonininden son derece zengin olmasındandır. Bu husus henüz tetkik edilmemiştir.

b) Adrenal medulla ve sempatik ganglionlara olan etkisi :

İlk defa Khairallah ve Page (17) A II'nin kobay ileumunda intramural ganglionları tembih ettiğini göstermişlerdir. Müellifler A II'nin miyotropik etkisinin kısmen bu mekanizma ile husule geldiğini tarif etmişlerdir. Nitekim ortama atropin zaman A II'nin miyotropik aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Böylece bu miyotropik aktivitede bir parasempatik mekanizmanın mevzubahis olduğunu tarif ettiler. Mide barsak kanalı düz kasının A II'ye vermiş olduğu cevapta parasempatik mekanizmanın rolü olmakla beraber barsağın değişik segmentlerinin bu bakımdan bir fark arzetmiş olduğu sonradan tarif edilmiştir. Nitekim 1964'de Regoli ve Vane (26) sıçan kolonunun çıkan kısmının (asenden kolon) A II'ye son derece hassas olduğunu tarif etmişlerdir. Bu müellifler kolonun tetkik edilen bu kısmında parasempatik inervasyonun son derece az olduğunu ve A II'nin etkisinin daha ziyade direkt olduğunu bildirmişlerdir. Müteakip yıllarda Feldberg ve Lewis (12) A II'nin kedilerde adrenal medulaya etki göstererek kuvvetli katekolamin salgılanmasına sebep olduğunu tarif ettiler. A II'nin bu etkisi ganglionları bloke eden maddeler, glandın kronik denervasyonu, spinal blok ve i. v. morfin administrasyonu ile değişmediğini gösterdiler. Müelliflerin bu neticeleri diğer araştırmacılar tarafından da teyid edilmiştir. Adrenal medullanın gerek strüktürü ve gerekse anatomik benzerliği göz önüne alınarak Lewis ve Reit (19) A II'nin sempatik ganglion üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Müellifler bu etüdlerini kedide süperior servikal ganglion ve membrana niktitans preparasyonunda göstermişlerdir. Retrograd olarak karotis arteri yolu ile gangliona zerkedilen A II membrana niktitansda kontraksiyona sebebiyet vermiştir. Bu müellifler A II'nin membrana niktitans üzerine direkt bir etkisi olmadığını da tarif etmişlerdir. Böylece A II'nin membrana niktitansı kasıcı etkisinin sempatik ganglionu tembih etmesi morfin, kokain, postganglioner denervasyon ve nikotinin depolarizasyon yapıcı dozları ile bloke edilmektedir. Bununla beraber A II'nin bu etkisi nikotinle husule gelen nondepolarize fazda ve kuvvetli preganglionik stimulasyonla potansiye olmaktadır. Böylece yapılan çalışmalar A II'nin ganglionu tıpkı histamin ve serotonin gibi nikotinik olmayan bir mekanizma ile ettiğini göstermiştir.

Trendelenburg (3) bu grup maddelere «nonnicotine-like ganglion stimulating agents» ismini vermiştir.

Böylece A II'nin tıpkı intramural ganglionlarda olduğu gibi otonom ganglionları tembih ederek ilgili mediatörleri açığa çıkardığını göstermişlerdir. Enteresan olan husus şu ki sonradan yapılan çalışmalar sempatik ganglionda A II'nin asetilkolin çıkışını % 30 - 50 nisbetinde arttırdığı, bu artışın preganglioner stimulyasyonla beraber A II verildiği takdirde % 200 - 300 nisbetinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (23). Bu artış bir ganglion blokörü olan hexamethonium'la ortadan kalkmaktadır. Böylece Lewis ve Reit'in ve Trendelenburg'un observasyonlarının aksine A II'nin ganglionik etkisinde sinaptik bir mekanizmanın da rolü olabileceği gösterilmiştir. A II'nin bu şekilde bir kolinerjik etkisi yine aynı preparatta Türker ve ark. (23) ve Reit ve ark. (6) tarafından gösterilmiştir. Her iki grup müellif bütün bunların haricinde A II'nin membrana niktitans üzerine direkt miyotropik bir etkisi olduğunda tarif etmişlerdir. Ganglionu tembih edici etkisi dikkate alınrsa polipeptidin kullanılan dozu farmakolojik dozlar seviyesindedir, yani çok yüksektir. Bununla beraber sinaptik mekanizmada (asetilkolin çıkışını arttırıcı etkisi bakımından) kullanılan dozlar A II'nin fizyolojik konsantrasyonuna tekabül etmektedir. Bu husus göz önüne alınrsa A II'nin sempatik ganglionlardaki preganglioner iletimde modilatör bir rol oynayabileceği aşikârdır. Belkide önemli fizyolojik etkisi bu olabilir. A II'nin sempatik ganglionları tembih edici etkisi iki ayrı metodla incelenmiştir. Bu metodlardan birisi Aiken ve Reit (1) tarafından tarif edilen ganglion stellare ve kalb preparasyonudur. Bu metod bilâhare Thonen ve ark. (15) tarafından modifiye edilerek daha kullanışlı bir hale getirilmiştir. Metodda maksat gangliona verilen A II'nin ortaya çıkarılabileceği sempatik etkinin kalbin hızı ve kasılma gücü üzerinden değerlendirilmesidir. İkinci metod Türker ve Kayaalp (33) tarafından tarif edilmiştir. Bu metodda iki adrenal glandı çıkarılmış kedide sistemik olarak verilen A II'nin terminal ileum motalitesine olan tesiri göz önüne alınarak yapılmıştır. Sistemik olarak verilen A II barsakta kuvvetli bir relaksasyona sebebiyet vermektedir. Bu relaksasyon morfin ile kısmen bloke olmakta-

dır. Bu etkinin mekanizmasına biraz daha ilerde temas edilecektir.

c) Sempatik Sinir Uçlarına Olan Etkisi :

A II'nin sempatik sinir uçlarına etkili olabileceği iki observasyonla ortaya çıkmıştır.

1. Zimmerman'ın akut sempatektemiden sonra köpekte perfüze arka bacak preparatında A II'nin vazokonstriktör etkisinin azalmasını göstermesi (39).
2. Mc Cubbin ve Page'in (2-) A II'nin pressör cevabının yanında endogen katekolamin salgılanması yaptığını göstermeleridir. Bundan sonra yapılan bilumum çalışmalar A II'nin sempatik cevabı potansiye ettiğini göstermektedir. Bu potansiyasyonun mekanizması hakkında yapılan çalışmalar iki ana kategoride toplanır.

a) Büyük bir grub araştırmacı, A II'nin sempatik sinir uçlarından noradrenalin çıkışını kolaylaştırdığını göstermişlerdir.

b) Bir grub araştırmacı ise potansiyasyonda esas mekanizmanın nöron dışına çıkmış noradrenalin reuptake'inin A II ile bloke olduğunu yani A II'nin kokaine benzer bir etkisinin bulunduğunu iddia etmektedirler.

Bu iki değişik iddiadan en geçerli olanı, artan sayıda observasyonlarda A II'nin sadece sempatik sinir stimülasyonu mevcudiyetinde nörotransmitterlerin çıkışını arttırdığıdır. Çok yeni deneylerde vasküler dokularda A II sempatik sinir stimülasyonunun sebep olduğu noradrenalin çıkışını potansite ettiği gösterilmiştir. Bell'in (4) yapmış olduğu deneylerde A II'nin sadece sempatik sinir stimülasyonunun sebep olduğu cevapları potansiye ettiği gösterilmiştir. A II'nin sempatik impulslardaki potansiyasyonu düşük frekanslarda daha fazla olduğu, sempatik sinir stimülasyonu esnasındaki noradrenalin çıkışını arttırması A II'nin fizyolojik konsantrasyonlarında daha fazla olduğu bazı observasyonlarda bildirilmişti. Fakat A II'nin sempatik sinir stimülasyonunu arttırmasının mekanizması henüz bilinmemektedir. Rubin'in literatür derlemesinde (29) bahsedildiği gibi sinir terminaline noradrenalin, ionik hareketlere özellikle kalsi-

yum ionunun hareketlerine bağılı olduğundan bahsedilmektedir. Buda bize A II'nin sinir terminal membranından kalsiyum hareketini etkilediği ve bu yolla nörotransmitterlerin çıkışını potansiye ettiği görüşünü telkin etmektedir. Bazı neşriyatlarda da A II'nin birçok dokularda prekürsörlerinden noradrenalin sentezini arttırdığı görüşü mevcuttur. Fakat halihazırda A II'nin noradrenalin biosentezine ait enzimleri stimüle ettiğimi yoksa feedback inhibisyonlardan bu enzimlerin liberemi olduğu kesin olarak bilinmemektedir (27).

A II'nin sempatik sinir stimülasyonu ile açığa çıkan noradrenalin salgılanmasını kolaylaştırdığına dair deliller, Schümann ve ark. (30) tarafından izole perfüze kalbte gösterilmiştir. Bu müellifler A II ilave edilen ortamda sinir stimülasyonu ile husule gelen (+) inotrop etkinin ve kalb hızındaki artmanın potansiye olduğunu ve fakat dışarıdan verilen noradrenalin ile husule gelen aynı belirtilerin potansiye olmadığını göstermeleri bu maddenin aşıkâr olarak noradrenalin salgılanmasını kolaylaştırdığını ve fakat reuptake'i bloke etmediğini göstermektedir. Aynı preparat üzerinde Peack ve ark. (24) A II'nin reuptake'i bloke ettiğini iddia etmişlerdir. İzahı güç bir noktadır. Kaldı ki sonradan Zimmerman ve ark. (40), Kadowich ve ark. (18) arka bacak perfüzyon preparatında Türker'in (34) izole perfüze kedi terminal ileumunda göstermiş oldukları bulgular A II'nin noradrenalin salgılanmasını kolaylaştırdığı ve fakat reuptake'i bloke etmediği mahiyetindedir. Bu hususu teyid eden diğer bir organdaki çalışmalarımızı burada kısaca takdim etmekte fayda mülâhaza etmekteyiz. İzole perfüze tavşan böbreğinde periarterial stimülasyonla böbrekten noradrenalin salgılanması böbrek effluentinin bu amine çok hassas bir test organı olan tavşan aortu stripi üzerinden geçirildiği zaman şiddetle kasılması ile tesbit edilmiştir. Periarterial stimülasyonla husule gelen perfüzyon basıncındaki artma stimulus frekansına tabidir. Effluentin teste edildiği tavşan aortu stripindeki ölçülen noradrenalin seviyelerinde frekansa bağılı olarak artmaktadır. Maksimum tesir, stimulus frekansı 10 - 20 arasında olduğu zaman elde edilmiştir. Perfüzyon ortamına 1 ng/ml konsantrasyonda A II ilave edildiği zaman stimulusa karşı gerek perfüzyon basıncında gerekse effluentin süperfüze olduğu test organında elde edilen cevap-

lar aşıkâr bir şekilde potansiye olmaktadır. Halbuki A II ihtiva eden ortamda renal arter yoluyla verilen noradrenalin cevabında gerek perfüzyon basıncında gerekse test organında elde edilen cevaplarda herhangi bir değişme husule gelmemektedir. Bunun ifade etmiş olduğu mânâ A II'nin özellikle zengin sempatik inervasyonu olan böbrekten periarteriel stimulasyonla ortaya çıkacak olan noradrenalin salıverilmesini fasilite etmesi fakat reuptake'i bloke etmemesidir. Bu çalışmalarda bilâhare temas edilecek olan A II etkisini değiştiren diğer bazı mediyatörlerin rolü üzerinde de durulacaktır. A II'nin böbrekten noradrenalin salgılanmasını fasilite etmesi yine bu polipeptid için spesifik bir antagonist olan (N, N dimethyl) Gly-1-11'e 8-A II tarafından antagonize edilmesiyle ispatlanmıştır. Reserpinize edilmiş hayvandan izole edilen böbreklerde periarteriyel stimulasyonla herhangi bir pressör cevap alınmadığı gibi süperfüze edilen aortada da bir cevap bulunmamıştır. Burada enteresan olan bir husus şu ki reserpinize olmuş hayvandan alınan böbreğin periarteriyel stimulasyonunu müteakip idrar miktarında bir artış husule gelmektedir. Bu artış muhtemelen prostaglandin sentezindeki artmaya bağlı bir keyfiyettir (11). Bu husus ilerde tafsilatı ile bahsedilecektir.

2. A II'nin Histamin ve Serotoninle İlişkisi :

A II'nin diğer aminlerle olan ilgisi hakkındaki çalışmalar son derece azdır. Lewis ve Reit (19), Trendelenburg (31) mepiraminin (histamin H_1 - reseptör blokörü) A II'nin ganglion stimüle edici etkisini bloke ettiğini göstermişlerdir. Aynı madde ko-bayda A II'nin cilt kapillerinde husule getirdiği permiabilite artmasında blokaj yapmaktadır (Bisset ve Lewis (5). Böylece A II'nin cilt permiabilitesini arttırıcı etkisinin histamin aracılığı ile olduğu zannedilmiştir. Halbuki lokal olarak 48/80 kullanılmak suretiyle histaminin tamamen boşaltıldığı hayvanlarda A II'nin lokal zerkleri hâlâ permiabiliteyi arttırmaktadır ve bu etki mepiraminle bloke olmaktadır. Bu mesele henüz daha tam anlamı ile halledilmiş değildir. Histamin ile A II arasında başka bir ilişki şu ana kadar gösterilmiş değildir.

Diğer bir biyojen amin olan serotoninin A II ile bir ilişkisi

olduğuna dair herhangi bir literatür kayıt mevcut değildir. Ancak her iki mediatöründe bir noktada benzer etkileri mevcuttur. Buda invitro olarak sürrenal korteksinden aldosteron sekresyonunu arttırıcı etkileridir (14). Ancak böyle bir etkinin derecesi mukayese edildiğinde A II'nin serotonine nazaran çok daha kuvvetli bir stimülün olduğu gösterilmiştir. Başka sistemlerde özellikle kan hücreleri yönünden A II ve serotonin arasındaki ilişkinin olabileceği düşünülmüşse de bu henüz tam anlamı ile ispat edilmiş değildir.

3. A II'nin Diğer Polipeptidlerle İlişkisi :

A II ile diğer vazoaaktif polipeptidler arasında da bir ilişki şimdiye kadar gösterilmemiştir. Önemli olan bir husus yukarıda bahsedildiği gibi gerek bradikinin gerekse A II'nin sempatik ganglionları tembih etmeleri ve bu etkinin morfin tarafından bloke edilebilmesidir. Fakat her iki polipeptidin bu etkiyi ortaya çıkarmakta birbirlerine aracı olabileceklerine dair en ufak bir bulgu şimdiye kadar tesbit edilememiştir. Kininlerle renin - angiotensin sistemi arasındaki önemli bir ilişki konvörting enzimler bakımındandır. Dekapeptidin A II haline dönüşümünü sağlayan konvörting enzimler aynı zamanda bradikininlerin parçalanmasını sağlarlar. Başka bir deyimle konvörting enzimler hem bradikininini hem de dekaeptid A I'i substrat olarak kullanırlar. Bu hadise hattızatında önemli bir ilişki olarak kabul edilebilir. Çünkü konvörting enzimler inhibe edildiği zaman A II gibi kuvvetli bir vazokonstriktör mediatör teşekkül edemeyeceği gibi kuvvetli bir vazodilatatör olan bradikininin aktivitesi de son derece artacak dolayısıyla aksi yönde etkili olan iki peptidin birisinin teşekkülünde değerinin yıkılmasında blokaj husule gelecektir. Bu bakımdan konvörting enzim inhibitörlerinin etki mekanizmalarında ki bu ilişkiyi göz önünde tutmak icabeder. Nitekim son yıllarda antihipertansif olarak lanse edilmeye başlanmış bradikinin potansiye edici faktör ve benzeri peptidlerin (SQ - 20.881) antihipertansif etkilerinde bradikininin aktivasyonundaki artmayı göz önünde bulundurmak icap eder.

Diğer biyojen polipeptidlerle (substans P), «slow recting substance» ve diğer mediatörler arasında mevcut bulunan ilişki A II yönünden büyük bir önem taşımaktadır.

4. A II, Prostaglandin ilişkisi :

A II ile prostaglandin (PG) ilişkisi ilk defa Mc Giff ve ark. (21) tarafından gösterilmiştir. Bu muellifler A II'nin vazokonstriktör konsantrasyonlarını köpekte renal arter içine infüze ettikleri zaman venöz dönüşünde PGE_2 'ye benzer bir materyalin açığa çıktığını tesbit etmişlerdir. Böylece A II'nin vazokonstriktör etkisi ile azalmış olan renal kan akımı bu açığa çıkan PG'le kısmen telâfi edilmektedir. Daha evvelce böbrekte PG'e benzeyen materyalin bulunmuş olması bu sistemin bir renal vazodilatör fizyolojik mediatör olabileceğini telkin etmiştir (35).

Anggord ve ark. (3) göstermiş oldukları gibi PG'ler dokuda depo edilen maddeler değildir. Bu bakımdan herhangi bir maddenin bir dokudan PG'e benzer materyalin çıkışını arttırması PG'lerin sentezindeki artmayı ifade eder (25). Böylece şayet bir madde herhangi bir dokudan PG açığa çıkarmasını ön-lüyör ise bu etkinin PG biosenteziniinhibe etmek suretiyle olması mümkündür. Vane 1971'de (36) indometasin ve bazı analjezik antipiretiklerin PG biosentezini inhiba ettiğini göstermiştir. Ferreria (13) kobay akciğerinden elde edilmiş hücre ihtiva etmeyen saf enzimin indometasinle inhibe edildiğini veya analjezik antipiretiklerin trombositlerde, kedi dalağında, tavşan jejunumunda, köpek dalağında PG sentezini inhibe ettiğini tarif etmiştir. Aiken ve Vane (2) A II'nin renal arter içine infüze edilmesiyle venöz dönüşünde PGE_2 'ye benzer bir maddenin açığa çıktığını ve bu açığa çıkışın indometasin, meklofenamat ile bloke olduğunu göstermişlerdir. Buna paralel olarakta A II'nin renal vazokonstriktör etkisinin PG biosentezini inhiba eden maddelerin tatbikinden sonra bariz bir şekilde arttığını ispat etmişlerdir.

Keza indometasinin izole kobay ileumunda A II cevabını bloke edici etkisi ortama PGE_2 ilâvesiyle telâfi edilmiştir. Buda A II'nin bu preparatta da PG salıverilmesi yapılabileceğinin bir delilidir.

N — Terminal amino asidlerin değişik A II analogları ile yapmış olduğumuz tecrübeler oktapeptidlerin izole perfüze tavşan böbreğinde de PG açığa çıkışına sebep olduğunu göster-

mektedir. A II'nin PG açığa çıkarmış olduğu izole perfüze tavşan böbreğinde de labratuvarımızda gösterilmiştir. Vücut haricine çıkarılarak sabit volümde Kreb's solüsyonu ile perfüze edilen böbrekte renal arter yoluyla verilen A II doza tabi olarak perfüzyon basıncını (PB) arttırmakta ve bariz bir diüretik etki göstermektedir. Aminopeptidaz aktivitesine karşı değişik resistansda olan N — terminal analoglar bu yönden labratuvarımızda incelenmiştir. A II, (N, N dimetil) Gly¹ - Ile⁵ - A II (DMGA II), Sar¹ - Ile⁵ - A II (SA II) aynı dozlarda verilince bariz bir presör cevap ve buna bağlı olarak diürez husule getirmektedirler. A II ile husule gelen ve doza tabi olarak artan diüretik cevap ortama indometasin ilâve edildiği zaman bariz bir şekilde bloke olmakta ve aynı anda PB da azalmaktadır. Müteakip tecrübelerde aynı cevapların DMGA II ile de husule geldiğini ve bu cevapların ortama aspirin ilâvesiyle bloke olduğu görülmüştür. Her üç A II analogunun tek injeksiyonu ile perfüze böbrekte husule getirmiş oldukları PB yükselme ve diürezdeki artma mukayese edildiği zaman PB artmanın SA II ile aşikâr olarak yüksek olduğu fakat diüretik etkinin SA II, DMGA II ile müsavi seviyede olduğu ve fakat A II'ye nazaran bariz olarak yüksek olduğu görülmüştür. Halbuki aynı organda her üç analogun noradrenalin açığa çıkmasında yapmış olduğu artma aynı molar dozlar kullanıldığı zaman müsavi bulunmuştur. Bu önemli bir farktır. SA II için alınan cevaplar ise PB'da taşifilaksi husule gelir, azalır. Diürezde doza tabi artma görülür, ve bu artış indometasin ile bariz bir şekilde azalır. Bütün bu neticeler böbrekte PG'e benzer maddelerin A II ile açığa çıktığını göstermektedir. Diğer taraftan intraarenal A II teşekkülünde klâsik olarak bilinen bir husustur. Her iki endogen maddenin adrenerjik nöronlardan noradrenalin çıkışını aksi yönde etkilediği de bilinmektedir. Bu duruma göre periarterial stimülasyonla husule gelecek olan PB değişikliklerin PG'ler ve A II ile ne şekilde etkilenmiş olduğu son aylarda labratuvarımızda etüd edilmiştir. Periarterial stimülasyon sonucu böbrek PB artma ortama A II ilâvesiyle potansiye olmakta A II ihtiva eden ortama bu polipeptidin kompetitif antagonisti ilâve edilince tekrar kontrol durumuna dönmektedir. Tetkik edilen N — terminal angiotensin analoglarının noradrenalin salıverilmesini kolaylaştırma bakımından herhan-

gi bir fark mevcut değildir. A II'nin husule getirdiği potansiyasyon aynı ortama PGE₂ ilâve edildiği zaman normalde ödenmektedir.

Bu neticeler gösteriyor ki iki doku hormonu (PG'e benzer maddeler ve renin angiotensin sistemi) böbrekten noradrenal-in salıverilmesini aksi yönde modüle eden iki önemli sistemdir.

SUMMARY

Relationship between angiotensin and different monoamines, polypeptides and prostaglandins

In this review the author has summarized the literature data concerning the interaction of angiotensin and other neuro-mediators (amines, polypeptides and prostaglandins) in different systems. In this respect the recent personal data of the author was also reviewed.

LİTERATÜR

- 1 — Aiken, J. W. and Peit, E. : Stimulation of the cat stellate ganglion by angiotensin, J. Pharmacol. expt. Ther., 159:107, 1968.
- 2 — Aiken, J. W. and Vane, J. R. : Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin, J. Pharmacol. exp. Ther., 184:678, 1973.
- 3 — Anggard, E. and Samuelson, B. : Biosynthesis of prostaglandins from arachidonic acid in guinea-pig lung, J. Biol. Chem., 240:3518, 1965.
- 4 — Bell, C. : Mechanism of enhancement by angiotensin II of sympathetic adrenergic transmission in the guinea-pig, Cir. Res., 31:348, 1972.
- 5 — Bisset, G. W. and Lewis, G. P. : A spectrum of pharmacological activity in some biologically active peptides, Br. J. Pharma., 19:168, 1962.
- 6 — Block, A. J., Cervoni, P. and Reit, E. : Angiotensin-induced contraction of the cat nictitating membrane, Eu. J. Pharmacol., 15:23, 1971.
- 7 — Buckley, J. P. : Actions of angiotensin on central nervous system, Fed. Proc., 31:1332, 1972.
- 8 — Cain, M. D., Catt, K. J. and Coghlan, J. P. : Effect of circulating fragments of angiotensin II on radioimmunoassay in arterial and venous blood, J. Clin. Endocrinol. Metab., 29:1639, 1969.
- 9 — Clemente, C. D. : The innervation of area postrema, J. Physiol. (London) 124:23, p., 1954.
- 10 — Dickinson, C. J. and Lawrence, J. R. : A slowly developing pressor response to small concentrations of angiotensin, Lancet, 1:1354, 1963.

- 11 — Ercan, Z. S., Türker, R. K. and Bökesoy, T. A. : Effect of Asp¹-B-amide-Val⁵-angiotensin II, Sar¹-Ile⁵-angiotensin II and (N, N-dimethyl) Gly¹-Ile⁵-angiotensin II on the isolated perfused rabbit kidney, Arch. int. Pharmacodyn, 211:237 1974.
- 12 — Feldberg, W. and Lewis, G. P. : The action of peptides on the adrenal medulla. Release of adrenaline by bradykinin and angiotensin, J. Physiol. (London), 171:98, 1964.
- 13 — Ferreira, S. H. : Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesics, Nature, New Biol., 240:200, 1972.
- 14 — Haning, R., Tait, S. A. S. and Tait, J. F. : In vitro effects of ACTH, angiotensin, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells, Endocrinology, 87:1147, 1971.
- 15 — Haefely, W. A., Hurlimann, A. and Thoenen : Effect of bradykinin and angiotensin on ganglionic transmission., Biochem. Pharmacol., 14: 1393, 1965.
- 16 — Joy, M. D. and Lowe, R. D. : Evidence that the area postrema mediates the central cardiovascular response to angiotensin II, Nature (London) 228:1303, 1970.
- 17 — Khairallah, P. A. and Page, I. H. : Mechanism of action of angiotensin and bradykinin on smooth muscle in situ, Am. J. Physiol., 200:51, 1961.
- 18 — Kadowitz, P. J., Sweet, C. S. and Brody, M. J. : Influence of angiotensin I, angiotensin II and cocaine on adrenergic vasoconstrictor responses in the dog hind paw, J. Pharmacol. exp. Ther., 183:275, 1972.
- 19 — Lewis, G. P. and Reit, E. : The action of angiotensin and bradykinin on the superior cervical ganglion of the cat, J. Physiol. (London), 179: 538, 1965.
- 20 — McCubbin, J. W. and Page, I. H. : Renal pressor system and neurogenic control of arterial pressure, Cir. Res., 12:553, 1963.
- 21 — McGiff, J. C., Crowshaw, K., Terragno, N. A. and Lonigro, A. J. : Release of PG-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II, Cir. Res., 27 : supp. 1, 1 - 121, 1 - 130, 1970.
- 22 — Morrison, J. F. B. and Pickford, M. : A search for a central action of angiotensin. In forth International Congress of Pharmacol., p. 210, Basel, 1969.
- 23 — Panisset, J. C. : Effect of angiotensin on the release of acetylcholine from pre-ganglionic and post-ganglionic nerve endings, Can. J. Physiol. Pharmacol., 45:313, 1967.
- 24 — Peach, M. J., Bumpus, F. M. and Khairallah, P. A. : Inhibition of norepinephrine uptake in heart by angiotensin II and analogs, J. Pharmacol. exp. Therap., 167:291, 1969.
- 25 — Piper, P. J. and Vane, J. R. : The release of prostaglandins from lung and other tissues, Ann. N. Y. Acad. Scie., 180:363, 1971.
- 26 — Regoli, D. and Vane, J. R. : A sensitive method for the assay of angiotensin, Br. J. Pharmacol., 23:351, 1964.

- 27 — Regoli, D., Park, W. K. and Rioux, F. : Pharmacology of angiotensin, *Pharmacol. Rev.*, 26:69, 1974.
- 28 — Rosenthal, J., Boucher, R., Rojo-Ortega, J. M. and Genest, J. : Renin activity in aortic tissue of rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 47:53, 1969.
- 29 — Rubin, R. P. : The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones, *Pharmacol. Rev.*, 22:389, 1970.
- 30 — Schumann, H. J., Starke, K. and Werner, U. : Interactions of inhibitors of noradrenaline uptake and angiotensin on sympathetic nerves of isolated rabbit heart, *Br. J. Pharmacol.*, 39:390, 1970.
- 31 — Trendelenburg, U. : Observations on the ganglion stimulating action of angiotensin and bradykinin, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 154:418, 1966.
- 32 — Türker, R. K., Khairallah, P. A., Kayaalp, S. O. and Kaymakçalan, Ş. : Response of the nictitating membrane to PGE_1 and angiotensin, *Eu. J. Pharmacol.*, 5:173, 1969.
- 33 — Türker, R. K. and Kayaalp, S. O. : Inhibitory effect of angiotensin on the intestinal motility of the cat and its relation to sympathetic nervous system, *Arch. int. Physiol. Biochim.*, 75:735, 1967.
- 34 — Türker, R. K. : Effect of angiotensin on the response to norepinephrine and peri-arterial stimulation of the isolated perfused cat terminal ileum, *Eu. J. Pharmacol.*, 21:171, 1973.
- 35 — Vander, A. J. and Miller, R. : Control of renin secretion in the anesthetized dog, *Am. J. Physiol.*, 207:537, 1964.
- 36 — Vane, J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, *Nature, New Biol.*, 231:232, 1971.
- 37 — Vane, J. R. : The release and fate of vaso-active substances in the circulation, *Br. J. Pharmacol.*, 35:209, 1969.
- 38 — Zimmerman, B. G. : Evaluation of peripheral and central components of action of angiotensin on the sympathetic nervous system, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 158:1, 1967.
- 39 — Zimmerman, B. B. and Whitmore, L. : Effect of angiotensin and phenoxybenzamine on release of norepinephrine in vessels during sympathetic nerve stimulation, *Int. J. Neuropharmacol.*, 6:27, 1967.
- 40 — Zimmerman, B. G., Gomer, S. K. and Liao, J. C. : Action of angiotensin on vascular adrenergic nerve endings : facilitation of norepinephrine release, *Fed. Proc.*, 31:1344, 1972.