

## PROSTANOİDLERİN KAN BASINCI REGÜLASYONUNDAKİ ROLÜ

Dr. Ayşegül CENİK \*

Prostanoidler, güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddeler olup siklooksijenaz ürünü olan prostaglandinler, prostasiklin, tromboksanlar ve lipooksijenaz ürünü olan lökotrienler olarak dört alt grupta toplanabilir (1). Prostaglandinlerin siklopentan halkasındaki substituentlerin pozisyonuna göre A, B, C, D, E ve F gibi birçok çeşitleri vardır. Biyolojik yönden en önemli türevler PGE ve PGF grubudur (2). Hemen hemen tüm dokularda sentez edilirler. Sentezlandıkları dokuda bulunan enzimlerle veya kan dolaşımı ile akciğer, karaciğer ve böbrek korteksinden geçerken bu organlardaki enzimler tarafından inaktive edilirler (3). Bu hızlı inaktivasyon nedeniyle prostanoidler lokal hormon olarak kabul edilirler. PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGF'lerin inaktivasyonundan sorumlu organ akciğerler, PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) ve 6-keto PGE<sub>1</sub> inaktivasyonundan sorumlu organ ise karaciğerdir (4, 5, 6).

Kan basıncının regülasyonunda, lokal kan akımının regülasyonu büyük önem taşır. Lokal doku kan akımının regülasyonunda ise doku metabolizması, dokunun oksijen gereksinimi, CO<sub>2</sub>, laktik asit, adenozin, adenozin fosfat, histamin, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> gibi lokal vazodilatör maddelerin etkisi vardır. Ayrıca doku kan akımının regülasyonunda sinirsel ve humoral kontrol da söz konusudur. Humoral kontrol; adrenalın, noradrenalin, anjiyotensin, vazopressin gibi hormonlarla, histamin, serotonin, bradikinin ve prostaglandinler gibi lokal hormonlar (otokoidler) tarafından düzenlenir(7).

Kan basıncı regülasyonunda prostanoidler dışında diğer lokal hormonların da önemli rolleri vardır. Bunlara aşağıda kısaca değinilmiştir.:

5-HT (Serotonin): İskelet kaslarının damar yatakları hariç cilt böbrek, mide-barsak, uterus ve plesenta gibi yapıların damar yataklarında vazokonstriktör etkilidir. Serotoninin vazokonstristör etkisinde, damar düz kaslarının serotonerjik reseptörlerini aktive etmesine bağlı direkt etkisi yanında, angiotensin-II, katekolaminler ve PGF<sub>2</sub> gibi endojen vazokonstriktör maddelerin etkisini potansiyalize etmesi de rol oynar (8).

Histamin: Özellikle arteriollerde güçlü vazodilatör etkinlik gösterir. Kan basıncında düşmeye neden olur. Kapiller permeabilityyi artırır. Histaminin kobay ve sıçan gibi bazı hayvan türlerinde H<sub>1</sub>-reseptörler aracılığı ile yaptığı vazodilatasyonda EDRF (Endotele bağımlı gevşetici faktör)nin katkısı olduğu, H<sub>2</sub>-reseptörler aracılığı ile oluşturduğu vazodilatasyonda ise PG'lerin rolü bulunduğu gösterilmiştir (9).

Bradikinin: Güçlü bir vazodilatördür. Kapiller permeabilityyi artırır. Vazodilatör etkisi esas olarak arteriyollerde görülür. Bu etkiden, direkt etkisi yanında, kısmen PGE<sub>2</sub> sentezini artırması da sorumludur. Venler ve venüller üzerinde hafif vazokonstriktör etkilidir. Venler üzerine olan bu etkisine PGF<sub>2</sub> salıverilmesini stimüle etmesi katkıda bulunur (10, 11, 12).

\* S.Ü.T.F. Farmakoloji A.B.D. Öğr. üy., Y.Doç. Dr.

Prostanoidler: Prostanoidlerin kan basıncı regülasyonundaki rolleri ile ilgili çeşitli görüşler vardır. PGE'ler ve PGI<sub>2</sub> güçlü vazodilatör özellikte olup damar yataklarının çoğunda vazodilatasyon yapar ve kan basıncını düşürürler (1). PGE<sub>2</sub> direkt vazodilatör etkisi yanında, adrenerjik sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek indirekt vazodilatör etki de gösterir (14). PGI<sub>2</sub>'nin böyle bir etkisi yoktur. Farklı damar yataklarında ve farklı türlerde PGE<sub>2</sub>'nin vazokonstriktör etkinlik de gösterebileceği bildirilmiştir. Nitekim ratlarda PGE<sub>2</sub> lateral serebral ventriküle 0.5-5 nmol/kg enjekte edildiğinde, kan basıncında ve kalp debisinde doza bağımlı bir artış gözlenmiş ve bu etki plazma adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonundaki artışa bağlanmıştır (15). Bir başka çalışmada, anestezi edilmemiş normotensif ratlarda intraserebral PGI<sub>2</sub> enjeksiyonunun ortalama arter basıncını düşürdüğü buna karşın, intraventriküler angiotensin-II enjeksiyonunda kan basıncında artma meydana geldiği bildirilmiştir. Benzer şekilde 6-keto-PGF<sub>1</sub>'in aynı yolla tatbiki de kan basıncında artışa neden olmuştur (16). Angiotensinin arteriyollerle meydana getirdiği vazokonstriksiyon PGE<sub>2</sub> ile antagonize edilir. PGI<sub>2</sub>'nin böyle bir etkisi yoktur. PGF<sub>2</sub> insanlarda venleri kasarak kan basıncında genellikle hafif bir yükselmeye neden olur. PGF<sub>2</sub>'nin, ürean ile anestezi edilen ratlarda lateral serebral ventrikül içinde değişik dozlarda enjekte edilmesi santral etki ile periferik sempatik tonusu artırır ve kardiyovasküler fonksiyonları hızlandırır (17). Bir diğer prostanoid olan TXA<sub>2</sub>'nin trombosit agregasyonunu hızlandırdığı ve ayrıca güçlü vazokonstriktör etki oluşturduğu bilinmektedir (18).

Prostanoidlerin in vivo deneylerde kalp üzerine direkt etkileri yoktur. Ancak, refleks taşikardiye neden olurlar ve kalp debisinde artma yaparlar. İzole kalpte PGI<sub>2</sub> ve PGF<sub>2</sub> düşük konsantrasyonlarda aritmojenik, yüksek konsantrasyonlarda ise antiaritmik etki gösterirler. TXA<sub>2</sub> ise aritmojenik etkilidir (19).

Kan basıncının düzenlenmesinde renal regülasyonun, dolayısıyla renal prostaglandinlerin önemli tamponlayıcı ve düzenleyici rolleri vardır. Basal durumda renal prostanoidlerin sentez ve salıverilmesi kalikrein-kinin sistemi, hemoraji ve benzeri stres durumlarında ise renin-angiotensin sistemi tarafından düzenlenir. Böbrek korteksinde PGI<sub>2</sub>, medullada ise PGE<sub>2</sub> konsantrasyonu daha fazladır. Normal ve surrenal medullası kısmen alınmış ratlarda yapılan bir çalışmada, diyetle fazla Na<sup>+</sup> verilmesinin renal PGE<sub>2</sub> artışına neden olduğu, buna karşın normal diyet veya düşük Na<sup>+</sup> diyeti ile beslenen ratlarda ise PGE<sub>2</sub> düzeyinin değişmediği gösterilmiştir (20). Bu bulgu renal PG'lerin sentezinde Na<sup>+</sup>'un da rolünü olduğunu ortaya koymaktadır.

PGI<sub>2</sub> aktif metaboliti olan 6-keto PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> renin salıverilmesini stimüle ettiği halde, PGF<sub>2</sub> inhibe eder. Renin salıverilmesinin stimülasyonu angiotensin-II oluşumunu artırır. Angiotensin-II direkt vazokonstriktör etkilidir. Ayrıca aldosteron salgılanmasını da stimüle ederek su-tuz reabsorbsiyonuna neden olur ve ekstraselüler sıvı hacmini artırır. Belirtilen bu iki etkisi ile kan basıncını yükseltir.

Prostanoidler konusunda yapılan birçok çalışmada, bu endojen maddelerin çeşitli damar yataklarında farklı etkiler oluşturdukları ortaya konmuştur. Ayrıca son yıllarda, prostanoidlerin kardiyovasküler homeostazda da önemli rollerinin bulunduğu konusunda çalışmaların yoğunlaştığı görülmektedir. Sonuç olarak, kan basıncı regülasyonunda ve hipertansiyon patojenezinde etkin olduklarını söylemek mümkündür.

## KAYNAKLAR

1. Kayaalp, S.O: *İbba Farmakoloji*. 3. baskı, 3. cilt. Ulacan Matbaası, Ankara, 2568-2608, 1986.
2. Moncada, S., Flower, R.J., Vane, J.R: Prostaglandins, Prostacyclin, Thromboxane A<sub>2</sub>, and Leukotrienes. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F (ed) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7. th, New York, Macmillan Publishing Company. 660-673, 1980.
3. Türker, R.K.: New Developments in cyclo-oxygenase Metabolites of Arachidonic Acid. *Hacettepe medical journal*. 17; 2, 97-112, 1984.
4. Ben-Herari, R.R., Youdim, M.B.H.: The lungs as an endocrine Organ, *Biochemical Pharmacology*. 32; 2, 189-197, 1983.
5. Van Dam, J., Stinger, R.B., Penhos, J.C., Ramvel, P.W., Kot, P.A.: Hypotensive response to prostacyclin and 6-keto PGE<sub>1</sub> following hepatectomy in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 176 (4), 438-42, 1984.
6. Powell, J.R., Kervin, L. J., Mc Gill, M.H., Haslanger, M., Friend, J. Factors affecting the termination of Cardiovascular action of 10, 10-dilucıcı 13-dehydroprostacyclin. *Prostaglandins* 25 (3), 457-467, 1983.
7. Dörken, N. Dolaşım, Arthur C. Guyton fiziyołoji 5. Baskı 1. cild. Ankara. Güven Kitabevi 393-454, 1976.
8. Vanhoutte, P.M. ve Cohen, R.A.: The elusive role of serotonin in vascular function and disease *Biochem. Pharmacol.* 32: 3671, 1983.
9. De Feudis, F.V.: Studies on endothelium-dependent vasorelaxation. *En. Pharmacol.* 170 1, 1986.
10. Kariya, K. ve diğ.: Relationship between central actions of bradykinin and prostaglandins in the conscious rat. *Neuropharmacol.* 31: 267, 1982.
11. Nasjletti, A. ve Malik, K.V.: Renal kinin-prostaglandin relationship; implications for renal function *Kidney int.* 190, 860, 1981.
12. Peach, M.J. ve diğ.: Mechanisms of endothelium-dependent vascular Smooth muscle relaxation. *Biochem. Pharmacol.* 34:174, 1986.
13. Malik, K.V.: Prostaglandins-modulation of adrenergic nervous system. *Federation Proc.* 37: 203-207, 1978.
14. Türker RK and Ercan ZF: Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on the pressor response to periaarterial stimulation and norepinephrine of the isolated perfused rabbit kidney, *Prostaglandins* 9(5): 695-701. 1975.
15. Feverstein, G., Adelberg, S.A., Kopin, I. J., Jacobowitz, D.M.: Hypothalamic sites for cardiovascular and sympathetic modulation by prostaglandin E<sub>2</sub> *Brain Research*, 231, 335-343, 1982.
16. Kenney, N.J.: Changes of mean arterial pressure of the rat resulting from intracerebroventricular injections of prostacyclin or 6-ketoprostaglandin F<sub>1</sub> alpha. *Prostaglandins* 25(3), 335-42, 1983.
17. Ono, M., Furukawa, T.: Central effects of prostaglandin F<sub>2</sub> alpha on the cardiovascular system in the rat. *Pharmacology* 27(1), 23-8, 1983.
18. McGiff J.C.: Prostaglandin, Prostacyclin and Thromboxanes, *Ann. Rev Pharmacol Toxicol.* 21: 479-509, 1981.
19. Belo, S.e., Talesnik, J.: Coronary vasoconstrictor and vasodilator actions of Arachidonic acid in the isolated Perfused Heart of the rat *Br. J., Pharmac.* 75, 169-286, 1982.
20. Bing, D.F., Russell, G.I., Thurston, H., Swales, J.D., Godfrey, N Lazarus, Y., Jackson, J.: Chemical renal medullectomy. Effect on urinary prostaglandin E<sub>2</sub> and plasma renin in response to variations in sodium intake and in relation to blood pressure. *Hypertension*, 5(6) 951-7, 1983.