

# Lokal Kardiyovasküler Kontrol Mekanizmaları

## LOCAL CARDIOVASCULAR CONTROL MECHANISMS

Nuran EKERBİÇER\*, Mustafa ÖZBEK\*

\* Yrd.Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, MANİSA

### Özet

Kardiyovasküler fonksiyonların kontrolündeki etkileşimler birkaç düzeyde oluşabilmektedir. Bu çalışmada; ağırlıklı olarak endotelial faktörler, miyojenik faktörler ve metabolik faktörler üzerinde duruldu.

Damar endoteli vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeleri salarak vasküler tonüsün lokal regülasyonunda önemli bir rol oynar. Bu maddelerden endotelin ve anjiotensin II vasküler direnci arttırıcı yönde etki eder. Bu karşın, endotel kökenli gevşetici faktör ve prostasiklin ise iki önemli vazodilatatör faktördür. Kan akımı otoregülasyonundaki miyojenik faktör, vasküler transmural basınç değişikliklerine düz kas hücrelerinin fiziksel yamıtıdır. Metabolik faktörler ise periferik dokudaki pH, parsiyel oksijen basıncı ve parsiyel karbondioksit basıncındaki değişimlere hassastır. Burada, özellikle kandaki adenosin miktarlarındaki değişiklikler damar tonusu üzerinde belirleyicidir.

Gözden geçirilen çalışmalar, dolaşımın lokal kontrolü hakkındaki mekanizmalardan öncelikli olan bir tanesini göstermemiştir. Bununla birlikte, organizmanın tüm dokularını etkilediği için, metabolik faktörler; özel bir öneme sahip olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Lokal faktörler,  
Kardiyovasküler kontrol mekanizmaları

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:227-232

### Summary

The controlled interactions by cardiovascular functions can take place at several levels. In this study; we pointed out that, endothelial factors, myogenic factors and metabolic factors. The vascular endothelial structure plays an important role in the local regulation of vascular tone by the release of vasodilator and vasoconstrictor substances. Endothelin and angiotensin II, two members of these substance, affect to increase vascular resistance. However, endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin are two major vasodilator factors. The myogenic factors of blood flow autoregulation is a physical response of smooth muscle cells against the vascular transmural pressure differences. But metabolic factors are sensitive against the fluctuations of pH, pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> in peripheral tissue. For this situation, specially the differences of the amount of the blood adenosine are characteristics on the vascular tone.

The reviewed studies could not show a priority of given mechanisms about local control of circulation. However, the metabolic factors; which effect the all tissues of organism, may have a special importance.

**Key Words:** Local factors,  
Cardiovascular control mechanisms

T Klin J Med Sci 2002, 22:227-232

Kardiyovasküler sistem fonksiyonunun kontrolünde koordinasyonu sağlayabilmek için çok sayıda farklı mekanizmanın varlığı üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalar üç farklı kategoride incelenebilir; **a)** lokal kontrol mekanizmaları, **b)** refleksler ve **c)** refleks ve lokal kontrol mekanizmaları arasındaki etkileşimler (1).

Bilindiği gibi, kan damarları, yüzeyleri üzerine gelen kimyasal ve fiziksel uyarıları algılayabilme ve bu uyarılara cevap verebilme özelliği göstermektedir. Damarsal yapıların çevresinde gelişen mekanik, kimyasal ve elektriksel olaylar o bölgedeki lokal vasküler yapının etkilenmesini ve dahası bir damar yatağından diğerine doğrudan sinyal iletiminin oluşmasını sağlar. Lokal kontrol mekanizmaları dışında sayılan sinirsel ve endokrin sistemler ise daha çok dolaylı yollarla haberleşmeyi sağlamaktadır. Bu dolaylı iletişim; özelleşmiş nöron ve endokrin hücrelerin mekanik ve

kimyasal uyarılara duyarlı olması ve sonrasında sinir lifleri ya da kan akımı yolu ile vasküler yapıları uzaktan yöneten sinyalleri oluşturmaları sayesinde gerçekleşir. Düz kas tonüsünün akut kontrolünde söz konusu olan kimyasal uyarılar genellikle; fosfolipaz C yolu, adenilat siklaz yolu ve guanilat siklaz yollarından birini kullanır. Gerilim ve makaslama (shear stress) değişimine neden olan fiziksel uyarılar ise, mekanosensitif iyon kanalları yolu ile etkili olur (1-5).

Bu derlemede ağırlıklı olarak, kan akımını lokal kontrol eden ve son yıllarda sıklıkla araştırma konusu olan kimyasal mekanizmaların üzerinde durulacaktır.

### A. Endotelial Faktörler

Son 10 yıllık süre içinde endotel'in pasif bir mekanik difüzyon bariyeri olmanın dışında önemli fizyolojik

fonksiyonlarının da olabileceği ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalar endotel'in vasküler tonüs ve homeostazın düzenlenmesinde çok önemli olduğunu öne sürmüştür (1,3). Endotelial hücre tabakası vasküler düz kas hücrelerini kasacak ya da gevşetecek vazoaaktif maddeleri sentezlemektedir ve bu nedenle endotel, kan basıncı regülasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. Endotel ile ilgili vazoaaktif maddelerden en güçlü olarak görülenler şunlardır; prostaglandinler, endotel-kökenli gevşetici faktör (EDRF), anjiotensin II ve endotelin (1,6). EDRF, nitrik oksit (NO) olarak da bilinmektedir.

### 1. Lokal Vazodilatatörler

Hem NO, hem de major prostaglandin olan prostasiklin vazodilatasyon yapıcı etkiler gösterirler. Bunların her ikisi de aynı zamanda hemostazın kontrolünde antitrombositler ajan (antimigrasyon faktörleri) olarak görev yapar (3,7). Prostrasiklin bu etkisini adozin 3',5'-siklik monofosfat (cAMP) artışı ile oluştururken, nitrik oksit guanozin 3',5'-siklik monofosfat(cGMP) artışı üzerinden etki göstermektedir (1,8). NO oluşumunun inhibisyonu, ki fizyolojik şartlarda bazal seviyedeki NO vasküler yapıda optimum bir gevşeme oluşturur, kan basıncında belirgin artışa neden olur (1,4). Diğer taraftan, aspirin ve benzerlerinin, prostasiklin oluşumunu engelleyerek kan basıncı üzerine önemsiz sayılabilecek etkileri olduğu bilinmektedir. Böylece vasküler düz kas tonusu üzerine bazal prostasiklin seviyesinin oldukça az etkili olduğu söylenebilir. Prostrasiklin, dolaşımdaki haliyle çok az sistemik etki yaptığından, sadece lokal etkilidir. Benzer olarak, NO'de saniyeler içinde haraplanıp ve hemoglobinin tarafından hızla inaktive edildiğinden, salgılandığı hücrelerin hemen yakınındaki hücrelere etki eder (1). Fakat bunun yanında NO, sistemik vasküler tonüsün idamesinde oldukça önemlidir (9).

NO ve prostasiklin'in düz kas hücre gevşemesi, trombosit agregasyonunun inhibisyonu gibi etkileri genellikle birbirine sinerjik olarak çalışır (1,3,5). Vasküler makaslama gerimi ve bradikininin her iki maddenin salınımına yol açar, ancak NO'nun yüksek dozları oluşabilecek prostasiklin salınımını inhibe etmektedir. Bu inhibitör etkinin cGMP fosfodiesteraz blokajı varlığında artmış olması, NO'nun cGMP düzeylerinin artışına aracılık ettiğini akla getirir. Buna karşılık prostasiklinin, NO üretimini izole Langendorf tavşan kalbinde inhibe ettiği gösterilebilmiştir. Gerçekte, damar gevşetici faktörlerle damar daraltıcı faktörler arasında üst düzeyde lokal bir denge vardır (1,8).

NO ve prostasiklin gibi bu farklı endotelial kökenli maddeler; endotelial hücreler ve beyaz kan hücreleri, trombositler veya plazma bileşimi ile karşılıklı etkileşerek aktive olabilir. Bunun yanısıra endotelial hücreler; aminler, peptidler, proteinler, nükleotidler, araşidonik asit

ve metabolitleri tarafından stimüle edilebilir. Bu etkinin içe doğru düzeltici  $K^+$  kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir. Farklı salınım mekanizması dikkate alındığında vasküler tonüsü kontrol eden diğer sistemlerle lokal faktörler arasında kompleks bir ilişki söz konusudur. Endotelin kendisinin oluşturduğu lokal maddelerin etkileşimi; hedef organların refleks kontrolü, sellüler-subsellüler kontrol, santral sinir iletimi gibi üç farklı kontrol düzeyinde gerçekleşir. Örneğin, NO; endotelial ve düz kas hücreleri arasında, sinir sonlanmaları ve düz kas hücreleri arasında iletişimi sağlamaktadır. Bu fonksiyonu şimdiye kadar saptanmış üç farklı nitrik oksit sentaz enzimi ile gerçekleştirmektedir (1,8). Bu anahtar enzim NO oluşumu için gereklidir. Üç nitrik oksit sentaz da farklı özelliklere sahiptir: Tip I ve III, NO'yu saniyeler içinde oluşturmaktadır. Hızla gelişen bu reaksiyon hücrelerin yüzeyinde ligand-reseptör etkileşimi yoluyla ve kalsiyum ve kalmodulin'e bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Diğer taraftan NO'nun sabit düzeyde birkaç saat kalmasını sağlayacak olan tip II nitrik oksit sentaz'ın stimülasyonu için birkaç saate gereksinim vardır. Bu uzun süreli etki eden form makrofajlar, hepatositler, renal mezenşial hücreler ve düz kas hücrelerinde bulunur iken; hızlı formlar tipik olarak endotelde ve sinir sistemi boyunca lokalizedir (1,2).

Lokal vazodilatatörler başlığı altında kininler (kallidin ve bradikinin) yanısıra histamin de yer almaktadır. Kininler salgı bezi damarlarında vazodilatasyonu aktive etmekte ve ek olarak intestinal kan akımını arttırmaktadır. Dahası, kininler inflamasyon ve allerjik reaksiyonlarda kapiller duvarın permeabilitesini arttırmaktadır. Histamin ise özellikle deri ve mukoza hasarının sonucu olarak ve belirli antijen-antikor reaksiyonlarında serbestlenir. Arteriol ve venüllerin lokal dilatasyonuna neden olur ve kapiller permeabiliteyi artırır(10).

### 2. Lokal Vazokonstriktörler

Endotelin-1 endotel kökenli bir başka maddedir. Yanagisawa ve arkadaşları tarafından 1988'de karakterize edilmiş ve sentezlenmiştir (11). Endotelin-1 oldukça güçlü vazokonstriktör olarak bilinir, NO ve prostasikline kıyasla sistemik etkisinden ziyade, lokal etkisi daha güçlüdür (1).

Endotelial faktörler arasında lokal etkileşimler olduğu düşünülmektedir. Endotelin; intravenöz olarak verildiğinde, başlangıçta gözlenmesi muhtemel 1 dakikadan az hipotansif periyoddan sonra, kan basıncında sürekli yükseliğe neden olur. Bu gözlem izole organ çalışmaları ve damar çapında mikrovasküler çalışmalarla elde edilmiştir. Baydoun ve arkadaşları perfüze rat kalplerinde, endotelin-1'in vazodilatatör ve vazokonstriktör etkisinin her ikisini de gösterdiler (12). Benzer olarak, endotelin-1'in topikal uygulanması, kremaster arteriollerinde, damar çapı üzerinde bifazik etki

göstermiştir. Vakaların tümünde, endotelin-1'in indüklediği vazorelaksasyon, vazokonstriksiyondan önce gelir ve daha az olduğu söylenir. Bu olayda, endotelde var olan vazokonstriktör ve vazodilatatör faktörler arasındaki denge ve bu faktörlerin diğerleri ile etkileşimi sorumlu tutulmaktadır. Gerçekte, endotelin-1'in başta gelen vazodilatatör etkisi belki de NO salınımıyla açıklanabilecektir.

Whittle ve arkadaşları, NO inhibisyonunun, endotelin-1'le gerçekleşen başlangıç basınç azalması olayını önlediğini gösterdi (13). Yine de Endotelin-1'in başlangıç dilatatör etkisi üzerine NO'nun muhtemel rolünü tayin eden çalışma sonuçları henüz tartışmalıdır (1). Fukuda ve arkadaşları, mezenterik arterler üzerinde, endotelin-3'ün sürekli vazodilatatör etkisini bildirdi (14). Bu üzerinde durulması gereken bulgu daha erken dönemde Warner ve arkadaşları tarafından, endotelin-1 ve endotelin-3'ün rat izole perfüze mezenter arterinde oluşturduğu vazodilatasyonun NO salınımı nedeniyle gerçekleştiğinin öne sürülmesiyle açıklanmıştır (15). Vazodilatatör olarak endotelin-3, endotelin-1'den daha seçicidir.

Endotelin tip 1 ve III yoluyla prostasiklin salınımı, vazokonstriksiyona aracılık eden reseptörlerden farklı bir grup reseptör ile oluşmaktadır. Bir farklılık, her ikisi de G proteini ile kaplanmış iki ayrı endotelin-1 reseptörlerindedir. Bunlar birbirinden spesifiteleri ve oluşumları yönünden farklıdır. Bununla beraber, endotelin'ler yoluyla prostasiklin ve NO üretiminin stimülasyonuna ilişkin tartışmalı sonuçlar belki de deneysel koşullarda kullanılan organ modellerine bağlıdır (1).

Anjiyotensin II, sistemik etkilerini renal renin anjiyotensin sistemi ile gerçekleştirdiği uzun süredir bilinen vazokonstriktör bir maddedir. Böbrekten renin salınımını takiben kan plazmasında oluşur ve en güçlü vazokonstriktör maddeler arasında yer alır. Periferik vasküler direnci artırarak kan basıncı regülasyonu ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynar (10,16). Bilinen bu klasik bilgiler dışında lokal üretim yoluyla farklı etkiler oluşturur. Son yıllarda çeşitli organ ve dokularda renin-anjiyotensin sisteminin kendine özgün komponentleri saptanmış ve "lokal" veya "doku-yerleşimli" renin-anjiyotensin sistemleri olarak değerlendirilmiştir. Tahminen parakrin, otokrin veya intrakrin yollarla bu etkilerini oluşturan lokal anjiyotensin II'nin potansiyeline dair çok az şüphe vardır. Lokal etki kardiyomiyosit ve aortik vasküler düz kas hücrelerinin kültürlerinde protein sentezini stimüle etmek şeklinde kendini gösterir. Lokal oluşumlu anjiyotensin'den etkilenen sistemik anjiyotensin II'nin kesin rolü ise henüz tartışmalıdır. Bununla beraber, kökeni ne olursa olsun, renin-anjiyotensin sisteminin endotelial yapılarla etkileştiği şüphe götürmez bir gerçektir (17-19).

Prostaglandin sentezi üzerine anjiyotensin II'nin stimülatör etkisine uygun birçok çalışma bulunmaktadır. Buna rağmen, NO'nun aksine, anjiyotensin II ve prostaglandinler düz kas tonüsüne etkileri açısından birbirine antagonisttir. Bundan dolayı, bu etkileşim biçimi vasküler rezistansı düzenleyecek olan vazodilatatör ve vazokonstriktör etkilere ilave bir unsur olabilir (7,18).

## B. Miyojenik Kontrol

Miyojenik yanıt, kan akımının otoregülasyonuna katkıda bulunan önemli bir fizyolojik mekanizmadır ve gerime bağımlı vasküler reaksiyonlar şeklinde ifade edilmektedir (1,2). Belli organ yataklarına olan perfüzyon basıncı artmasına reaksiyon olarak, bu bölgedeki kan akımı miyojenik yanıt ile vazokonstriksiyon oluşturularak belli bir düzeyde tutulur. Buna karşılık perfüzyon basıncındaki düşme vazodilatasyonla kompanse edilebilir. Otoregülasyon kapasiteleri birbirinden farklı olsa da çoğu organ damar yataklarında kan akımı otoregülasyonu bu şekilde gerçekleşir. Şöyle ki; arteriyel perfüzyon basıncı düştüğünde kan akımı düşer, bütün arteriyel yapı boyunca intravasküler basınç ve transmural basınç azalması sonucu damar gerim miktarı azalır; bu da miyojenik vasküler gevşemeye neden olarak kan akımının normal seviyesine dönüşünü kolaylaştırır. Buna karşın arteriyel basınç artışı ile, kan akımı ve intravasküler basınç başlangıçta normalin üzerine yükselir. Vasküler rezistans artışı, gerimi artırarak ikincil olarak transmural basıncı yükseltir. Artmış gerimden arteriyolar düz kas hücrelerinde miyojenik vazokonstriksiyon ile sonuçlanacak şekilde kalsiyum kanal aktivasyonu sorumludur; sonuç olarak, kan akımı azalarak normale döner (2,20-24).

### 1. Bayliss ve Schretzenmayr Etkileri ve NO'nun Miyojenik Kontroldeki Yeri

Transmural basınçta artış oluşur iken, vasküler düz kas hücreleri kontraksiyona eğilimlidir. Bu fenomen genel olarak miyojenik yanıt ya da Bayliss etkisi olarak isimlendirilmektedir (1,2,25). Hipertansif etki vazokonstriksiyon şeklindeki bir yanıtı dayanıyor ise, oluşacak cevap perfüzyon basıncında artışa yol açacaktır, bu da basıncın daha da artmasına neden olacaktır. Bu miyojenik otoregülatör yanıt pozitif feed back bir halka oluşturduğundan, Bayliss etkisine zıt yönde bir etkinin bulunması zorunludur. Bu kısır döngünün kırılması ise basit bir mekanizma ile olur; yani vazokonstriksiyon sonucu venöz dönüş azalmaktadır. Venöz dönüş azalır ise kardiyak output ve kan basıncı düşmektedir.

Bu konu ile ilgili diğer mekanizmalar, ani perfüzyon basınç değişimlerinde lokal gereksinimleri karşılamaya yöneliktir. Bunlardan biri olan Schretzenmayr etkisi, Bayliss etkisinin aksine perfüzyon artışı sırasında damarların dilate olduğunu ifade eder (2,26). Makaslama gerimi (shear stress) NO oluşumu için temel uyarandır (27-

29). Makaslama gerimi; damar çapına göre akım hızı oranı olarak tanımlanır. Makaslama geriminin artmış olması, endotel hücreleri membranındaki bu olaya duyarlı katyon kanallarını aktive eder ve endotelial NO üretimi oluşur (2). NO; substrat olarak NADPH ve katalizör olarak NO sentaz gerektiren bir reaksiyonla, L-argininden üretilir. Arteriyel endotelden sentezlenen NO, düz kas hücreleri etrafına diffüze olur ve cGMP'yi oluşturmak üzere solüblü guanilat siklaz'ı aktive eder ve vasküler gevşeme oluşur. Makaslama geriminin azalması ile iyon kanalları inaktive olur, NO üretimi düşer ve vazokonstriksiyon oluşur (2,8).

Makaslama gerimi keza, damar çapında küçülmeyi arttırabilir, buna karşılık NO'nun miyojenik otoregülasyonu zıt yönde dengeleyen önemli bir yapı olduğu yolunda temel bir yaklaşım vardır. Gerçekten, köpek kalbinde NO inhibisyonundan sonra, koroner otoregülasyonda sağa doğru bir kayma (şift) saptanmıştır (30). Buna uygun olarak, tavşan kulağı ki; oldukça zayıf otoregülasyon özelliğindeki vasküler yatağa sahiptir, NO üretim blokajından sonra gelişmiş bir otoregülasyon kapasitesi gösterir (31). Aksine böbrekte NO inhibisyonunun otoregülasyonu etkilemediği tümüyle benimsenen bir düşüncedir (32-34). Bu nedenle farklı otoregülasyon kapasitesi olan vasküler yatakların farklı hızlarla seyreden NO üretimi gerçekleştirdiği söylenebilir.

## 2. Prostaglandinlerin Miyojenik Kontroldeki Yeri

Pekçok çalışmaya rağmen, otoregülasyonda siklooksijenaz ürünlerinin rolü açık değildir. Sistemik arteriyel basıncıdaki azalma, renal prostaglandin salınımı artışı aktive eder (35). Buna bağlı gelişen prostaglandin artışı ve diğer faktörler renal kan akımının idamesinde önemlidir ve hatta akut renal yetmezlik gelişimine bir engel teşkil edebilir (36). Böylece perfüzyon basıncında azalma prostaglandin salınımını arttırıp kan akımını yeniden düzenleyebilir. Diğer taraftan prostaglandinler ve NO otoregülasyonla ilişkili olarak sinerjik etkide bulunurlar.

Siklooksijenaz blokajı sonrası otoregülasyon gelişimi, normal koşullar altında prostaglandinlerin rolünün fizyopatolojik durumlara göre daha az önemli olduğunu gösterir şekilde, tek tarafı nefrektomize ratlarda da bulundu. Ehmke ve arkadaşlarının yaptığı son bir çalışmada böbrekten salınımı olan üç çok önemli prostaglandin (ör:prostaglandin E<sub>2</sub>, F<sub>2a</sub> ve F<sub>1a</sub>) uyanık köpekte, kontrollü azaltılmış perfüzyon basıncına yanıt sırasında ölçüldü (37). Bu koşullar altında, perfüzyon basıncının azaldığı süre boyunca, herhangi bir prostaglandin seviyesinde artış gözlenmedi; otoregülasyonun oldukça iyi devam etmesi, fizyolojik durumlarda prostaglandinlerin otoregülasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamadığını akla getirmektedir.

Anjiyotensin II'nin oluşumu da, özellikle glomerüler filtrasyon hızının devam ettirilmesi aşamasında,

otoregülasyon ile çok yakından ilişkilidir (38). Anjiyotensin II'nin postglomerüler efferent arteriyoller üzerinden glomerüler filtrasyonu arttırdığı genel bir bilgidir. Bu mekanizma, ör:tuz kaybı ve konjestif kalp yetmezliği gibi yüksek anjiyotensin düzeyleriyle karakterize durumlarda kan basıncı düşüklüğünü açıklayabilir; diğer taraftan normal koşullar altında anjiyotensin II'nin glomerüler filtrasyon hızı üzerine etkisi oldukça azdır (39).

Endotel önceki bölümlerde ifade edildiği gibi salgıladığı çeşitli faktörlerle aslında vasküler tonüsü etkileyebilmektedir. Bu nedenle herhangi bir şekilde endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması hipertansiyon ve kalp yetmezliğindeki periferik vasküler direnç artışının sebebi olabilir (5). Zaten klinik çalışmalar epikardiyal koroner arterler ve koroner mikrosirkülasyondaki vasküler tonüs kontrolünde özellikle EDRF'nin önemini açıkça ortaya koymuştur (40). Endotelin regülatör fonksiyonu; hiperkolesterolemi, kronik sigara içme, hipertansiyon veya kronik kalp yetmezliği gibi hastalık veya kardiyovasküler risk faktörleri varlığında değişmektedir. Örneğin, kalp yetmezliğinde sitokinler ve/veya azalmış akım ve shear stress endotelial disfonksiyonun gelişimine neden olabilir ve fizyolojik yapıyı değiştirebilir (40,41). Benzer şekilde damarların artmış basınç ve gerime maruz kalması, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyak miyositlerin protoonkogen ekspresyonuna ve hipertrofinine neden olmaktadır (42). Bu istenmeyen sonucun ortaya çıkmaması için bir anjiyogenik sitokin olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) denenmekte ve VEGF kullanılarak vasküler tonüs düzenlenmesi, NO ve prostasiklin sentezinin indüklenmesi ile gerçekleştirilmektedir (43).

## C. Metabolik Faktörler

Periferik dokulardaki pH, CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> parsiyel basınçları ve adenosin miktarlarındaki değişiklikler de lokal kan akımının kontrolünde rol oynar. Metabolik kontrolde dokulardaki parsiyel oksijen basıncı (pO<sub>2</sub>) kritik bir değer taşımaktadır (2). Eğer pO<sub>2</sub> periferik dokuda azalır ise daha fazla oranda ATP'nin parçalanması ile adenosin oluşumu artar. Tersine eğer periferde yeterli oksijen varsa adenosinden ATP sentezi artacağından ortamdaki adenosin miktarı azalacaktır. Güçlü bir vazodilatatör olan adenosinin periferde gösterdiği hipotansif etkinin dışında bradikardik özelliği de bulunmaktadır. Dahası dolaşımdaki adenosin miktarının refleks yolla kalp ve damar sistemini kontrolü de söz konusudur (2,44).

Metabolik faktörlerin önemini göstermesi açısından hemoglobin polimerlerinden oluşan yapay oksijen taşıyıcılarının dolaşım sistemi üzerine etkileri ilginçtir. Şöyle ki; hemoglobin polimerleri periferde, eritrosit içi doğal hemoglobine kıyasla daha yüksek miktarda oksijen

taşıma kapasitesine sahiptir ve en belirgin etkileri çok bariz vazokonstriksiyon ve buna paralel kan basıncı artışıdır (45).

Bazı faktörler belirli organların kanlanmasıyla daha etkin bir rol oynayabilir. Örneğin, beyin dokusunun özellikle CO<sub>2</sub> parsiyel basıncına hassas olması gibi. Benzer bir durum daha önceki bölümlerde NO için de söz konusu edilmişti. Diğer taraftan birçok dokuda kapiller yatak boyunca kan akımının regülasyonunda hangi lokal faktörün daha etkin olduğuna dair tam bir netlik yoktur. Ancak, metabolik faktörler, kan akımı regülasyonunda fiziksel değişim ve belki de diğer kimyasal maddelerin üzerinden de genel bir etkide bulunabilir (46,47).

### Sonuç

Lokal kardiyovasküler kontrol mekanizmalarında; endotelial faktörler, miyojenik kontrol ve metabolik kontroller önemlidir. Endotelial faktörler özellikle koroner mikrosirkülasyonda önemli görünmekte ve EDRF ya da NO bu açıdan oldukça etkili bulunmaktadır. Dolaşımın miyojenik kontrolünde Bayliss ve Schretzenmayr etkileri birbirini dengelemekte, ancak bunlar dışında makaslama gerimi üzerinden NO; fizyopatolojik durumlar içinse Anjiotensin II ve prostaglandinler fonksiyon yapabilmektedir. Metabolik faktörler arasında ise; güçlü bir vazodilatör olan adozin; hem periferik dokularda, hem de refleks mekanizmalarla kalp ve damar sistemleri üzerinde etkindir. Parsiyel oksijen basıncı tüm dokular için önemli iken, parsiyel karbondioksit basıncı beyin dokusunda daha önemli görünmektedir. Gerçekte kardiyovasküler regülasyonda lokal etkili olan tüm bu faktörlerin aynı zamanda sistemik etkilerinin de bulunması, refleks etkileşimler ve hatta aralarında karşılıklı etkileşimlerin varlığı, bizleri; bu faktörler arasında kompleks bir denge unsurunun varlığına ikna etmektedir.

### KAYNAKLAR

- Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanism and their interaction. *Physiol Rev* 1996;76(1):193-244.
- Granger HJ. Autoregulation of tissue perfusion and oxygenation. In: Kamada T, Shiga T, McCuskey RS, ed. *Tissue Perfusion and Organ Function*. Amsterdam. Printed in The Netherlands. 1996:29-39.
- Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999;12(3):329-41.
- Pohl U, de Wit C. Interaction of nitric oxide with myogenic and adrenergic vasoconstrictor processes in the control of microcirculatory blood flow. *Pluegers Arch* 1996;432:107-10.
- Rongen GA, Smits P, Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and clinical implications*. *Neth J Med* 1994;44(1):26-35.
- Gryglewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension Dallas* 1988;12:530-48.
- Kobayashi N, Matsuoka H. Interaction between angiotensin II and other local vasoactive substances. *Nippon Rinsho* 1999;57(5):1110-6.
- Michel JB. Role of endothelial nitric oxide in the regulation of the vasomotor system. *Pathol Biol* 1998;46(3):181-9.
- Crossley DA, Wang T, Altamiras J. Role of nitric oxide in the systemic and pulmonary circulation of anesthetized turtles. *J Exp Zool* 2000;286(7):683-9.
- Thews G, Vaupel P. *Autonomic Functions in Human Physiology*. Berlin: Springer Verlag, 1985:117.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kabayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature Lond* 1988;332:411-5.
- Baydoun AR, Peers SH, Cirino G, Woodward B. Vasodilator action of endothelin-1 in the perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:759-63.
- Whittle BJ, Lopez Belmonte J, Rees DD. Modulation of vasodepressor actions of acetylcholine, bradykinin, substance P and endothelin in the rat by a specific inhibitor of nitric oxide formation. *Br J Pharmacol* 1989;98:646-52.
- Fukuda N, Izumi Y, Soma M, Watanabe Y, Watanabe M, Hatano M, Sakuma I, Yasuda H. L-N<sup>G</sup>-Monomethyl arginine inhibits the vasodilating effects of low dose of endothelin-3 on rat mesenteric arteries. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:739-45.
- Warner TD, Mitchell JA, De-Nucci G, Vane JR. Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:85-8.
- Groër MW, Shekleton ME. *Basic Pathophysiology*. USA: Mosby Company, 1989:793.
- Hackenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev* 1990;70:1067-116.
- Ae Lee Y, Liang CS, Lee MA, Lindpainter K. Local stress, non systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:11035-40.
- Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999;12:205-13.
- Aukland K. Myogenic mechanism in the kidney. *J Hypertens* 1989;7, Suppl:71-76.
- Ishitsuka T, Iadecola C, Anderwood M, Reis J. Lesions of nucleus tractus solitarius globally impair cerebrovascular autoregulation. *Am J Physiol* 1986;251:269-81.
- Kirchheim HR, Ehmke H, Hackenthal E, Löwe W, Persson PB. Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and renin release in conscious dogs. *Pluegers Arch* 1987;410:441-9.
- Murray BM, GP Brown. Effect of protein intact on the autoregulation of renal blood flow. *Am J Physiol* 1990;258:168-74.
- Robinson BF, Benjamin N. Autoregulation in the human forearm: differences between normal subjects and patients with hypertension. *J Hypertens* 1989;7 Supply:137-9.
- Bayliss WM. On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol Lond* 1902;28:220-31.
- Schretzenmayr A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den grossen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pfluegers Arch* 1933;232:743-8.
- Buga GM, E Gold, M Fukuto, J Ignarro. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertension Dallas* 1991;17:187-93.
- Koller A, Kalley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol* 1991;260:862-8.
- Lamontagne D, Pohl U, Busse R. Mechanical deformation of vessel wall and shear stress determine the basal release of endothelium-derived relaxing factor in the intact rabbit coronary vascular bed. *Circ Res* 1992;70:123-30.

30. Smith T,J Canty.Modulation of coronary auto-regulatory responses by nitric oxide.Evidence for flow-dependent resistance adjustments in conscious dogs.Cir Res 1993;73:232-40.
31. Griffith TM, Edwards H. Myogenic autoregulation of flow may be inversely related to endothelium-derived relaxing factor activity.Am J Physiol 1990;258:1171-80.
32. Baumann J, Persson PB, Ehmke H, Nafz B, Kirchheim H. Role of endothelium-derived relaxing factor in renal autoregulation in conscious dogs.Am J Physiol 1992;263:208-13.
33. Beierwaltes W, Sigmon H, Carretero A. Endothelium modulates renal blood flow but not autoregulation. Am J Physiol 1992;262:943-9.
34. Majid D,Navar G.Suppression of blood flow autoregulation plateau during nitric oxide blockade in canine kidney.Am J Physiol 1992;262:40-6.
35. Riegger G,Elsner D,Kromer P.Circulatory and renal control by prostaglandins and renin in low cardiac output in dogs.Am J Physiol 1989;256:1079-86.
36. Packer M.Interaction of prostaglandins and angiotensin II in the modulation of renal function in congestive heart failure.Circulation 1988;77,Suppl. 1:64-73.
37. Ehmke H, Persson PB, Hackenthal E, Schweer H, Seyberth W, Kirchheim H. Is arterial pressure a determinant of renal prostaglandin release? Am J Physiol 1993;264:402-8.
38. Muler F, Lartaud I, Bray L, Atkinson J, Janian P, Bulet C, Capdeville C. Chronic treatment with the angiotensin I converting enzyme inhibitor,perindopril,restores the lower limit of autoregulation of cerebral blood flow in the awake renovascular hypertensive rat.J Hypertens 1990;8:1037-42.
39. Persson PB, Ehmke E, Kirchheim H. Influence of the renin-angiotensin system on the autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate in conscious dogs.Acta Physiol Scand 1988;134:1-7.
40. Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease.J Mol Cell Cardiol 1999;31(1):51-60.
41. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction,hemodynamic forces, and atherogenesis.Ann N Y Acad Sci 2000;902:230-9.
42. Dzau VJ. The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes.Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;2(1):27-32.
43. Zachary I,Mathur A,Yia-Herttua S,Martin J.Vascular protection:A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor.Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20(6):1512-20.
44. Ross J,Schoenbein G.Dynamics of the periferal circulation. In : West JB,ed.Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practise.California:Williams and Wilkins Publishing.1990:138-57.
45. Ozbek M,Domack U,Barnikol WK.A model for evaluation of artificial oxygen carriers regarding circulation,respiration and metabolism in anesthetized spontaneously breathing guinea pigs.Adv Exp Med Biol 1999;471:17-26.
46. Berne RM, Levy MN. Cardiovascular Physiology.America:The C.V.Mosby Company Publishing.1986:158.
47. Opie LH. Oxygen Supply:Coronary Flow. In:Swynghedaw B,Taegtmeyer H,Rüegg C,Carmeliet E ed.The Heart.New York:Raven Press.1991:277-86.

---

**Geliş Tarihi:** 19.03.2001

**Yazışma Adresi:**Dr.Nuran EKERBİÇER  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji AD, Dekanlık Binası İstasyon  
Mevkii 45020 MANİSA