

## PLAZMA KİNİNLERİ (Bradykinin)

Doç. Dr. Hasan GACAR (\*)

### ÖZET :

*Plazma kininleri, kanda bulunan Alfa<sub>2</sub> globulin ön maddesinden organizmada sentez edilirler. Çok kuvvetli damar genişletici etkileri vardır. Organların ve dokuların lokal dolaşımalarının artmasında önemli fizyolojik görevleri vardır. Şiddetli ağrı meydana getirmeleri, damar permeabilitesini artırmaları, açığa çıktığı bölgede löksitlerin toplanmasına sebep olmaları nedeniyle organizmada iltihabi olaylardan birinci derecede sorumlu oldukları anlaşılmıştır.*

Kan plazmasında, tükrük bezlerinin salgılarında, pankreas bezinin salgısında ve hatta ter bezlerinde plazma kininleri denilen bazı globulin yapısında, önemli farmakolojik etkiler gösteren maddelerin varlığı çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. İlk defa 1926 yılında Frey idrarda bulunan bir maddenin kan basıncını düşürebildiğini görmüş ve bu maddenin esas orijininin pankreas bezi olduğunu tesbit etmiştir. Pankreasın eski Yunanca adı Kalikreas olduğu için, Kallikreas'tan çıkan bu maddeye "Kallikrein" adı verildi. Sonraları Frey, Kraut, Werle gibi çeşitli araştırmacılar kallikrein denilen bu maddeyi kan plazmasından ve tükrük bezlerinin salgılarından da elde etmeyi başardılar. Kimyasal yapısı ve etkileri üzerindeki ilk çalışmalarda

kallikrein'in enzim özellikleri gösterdiği görüldü. Plazma kininlerinin kanda bulunan ön maddesi Alfa<sub>2</sub> globulin olduğu tesbit edildi. Werle kandaki ön maddeye "kallidinojen" ve esas aktif maddeye de "Kallidin" adını verdi. Sonradan yapılan çalışmalar kallidinin farmakolojik etkileri üzerinde son derece güzel buluşlara yol açtı. Rocha ve Silva gibi araştırmacılar bazı zehirli yılanların, zehirlerinin veya bazı triptik enzimlerinde kan plazmasını tesir ederek, hipotansif özellik gösteren ve barsak düz kaslarında yavaş bir kasılma meydana getiren bir maddenin aktif hale geldiğini gösterdiler. Buna barsaklarda yavaş kasılma yapması nedeniyle "bradykinin" adını verdiler. Kallidin ve Bradykininin eş farmakodinamik karakterler gösterdiği ve bu

(\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü yöneticisi

iki maddenin aslında aynı madde olduğu araştırmacılar tarafından kesinlikle ortaya konuldu. Guttman ve Jaquenson adındaki araştırmacılar 1960 yılında bradykinini sentez etmeyi başardılar. (3,8)

**Bradykinin Kimyası:** Bradykinin 9 amino asitli bir nonapeptiddir. Yapısında bulunan amino asitler şunlardır: Arginyl — Proyl — Glycyl — Phenylalanyl — Seryl — Proyl — Phenylalanyl — Arginin. Amino asit bakımından kallidin bir amino asit fazlalığıyla (10 amino asitli) olduğu bilinir. Kanda tesekkül eden aktif plazma kininleri iki enzim tarafından parçalanırlar. Plazma kininlerini parçalayan enzimlerden biri karboksipeptidaz ki, bu enzim plazmada eritrositlerde mevcuttur. Karboksipeptidaz bradykinini çok kısa bir süre içinde parçalayarak etkisiz hale getirir. Kininleri parçalayan ikinci enzim pek çok dokuda ve kanda mevcut olan aminopeptidazdır. Aminopeptidaz karboksipeptidazdan daha aktif bir enzimdir. (3,5)

#### **Plazma kininlerinin metabolizması :**

Kallidin ve bradykininin ağız yoluyla alındıkların da kimyasal yapıları polipeptid olduğu için sindirim sisteminde inaktif hale getirilirler. Ancak etkileri parenteral yolla verildiklerinde görülür. Kininlerin bir kısmı değişmiş olarak idrarla vücuttan atılır. Bir kısmı ise değişmeden idrar yoluyla vücutu terkeder.

**Plazma kininlerinin farmakolojik etkileri :** Kininler genel olarak kuvvetli vazodilatatör maddelerdir. Damarların özellikle kapillerlerin permea-

bilitesini artırırılar. Bu bölgelerde ödeme sebep olurlar. Parenteral verildikleri yerlerde veya açığa çıktıkları bölgelerde şiddetli ağrılara sebep olurlar. Meydana getirdikleri şiddetli ağrılar sensitif sinirlerin uçlarını uyarmalarından ileri gelir. Genel farmakodinamik etkileri arasında düz kaslar üzerindeki yapmış oldukları etkiler hayvan türlerine göre değişiklikler gösterirler. (2,3,5)

#### **Kalp ve damar üzerindeki etkiler :**

İnsanda damar yoluyla bradykinin verildiği zaman yüzde, boyunda ve ve göğsün alt kısımlarında küçük damarları kuvvetle genişletmelerinden dolayı bu bölgelerde çok bariz kızarma meydana gelir. Beyin damarları, böbrek damarları, koroner damarlar ve diğer organların damarları bradykinin tarafından kuvvetli bir şekilde genişletilerek bu bölgelerde dolaşımın arttığı görülür. Bradykinin çeşitli salgı bezlerinin damarlarıyla iskelet kaslarının damarlarında genişletebilirler. İzole kalp üzerinde kininlerin etkisi pozitif inotrop ve pozitif kronotrop bir etki olup aynı zamanda kalbin atım hacminde çoğaltır. Damar yoluyla kininler verildiğinde organizmada yaygın ve geniş bir vazodilatasyon yapmaları neticesi sistolik ve diastolik kan basıncını aşırı bir şekilde düşürürler. Yüksek dozlarda böbrek üstü bezi medüllasında noradranelin salgısını artırırılar. Kininler küçük damarların permeabilitesini arttırarak verildikleri bölgelerde lokal bir papül meydana getirirler. (5,8)

**Kininlerin organların düz kaslarına yaptıkları etki :** Bu etki genellikle kasılma şeklinde görülür. Yalnız bu kasılmanın şiddeti, süresi, hayvan türüne göre değişiklikler gösterir. Hatta aynı hayvanda değişik organların düz kas-

adaki yaptığı etki bazen birbirine zıt olabilir. Çok küçük dozlarda (1/10 000-000 g/ml.) sıçanda izole uterus kasıldığı halde gene sıçanın duodenum kasımı zayıf bir şekilde kasabilir. Plasma kininlerinin düz kaslar üzerinde yapmış oldukları bu etkiler direkt spesifik etkilerdir. Kendilerine has ptörler bulunduğu araştırmacılar ifından kabul edilmektedir. Bronş kasları üzerindeki etkide kasılmaındadır. Bronkokonstrüksiyona se olur. Kobaylarda ve duyarlı hayvan erinde astmatik bir tabloya sebep r. Astım bronşialeli hastalarda yeni nöbetin ortaya çıkmasına neden r. (2,5;8)

#### **Kininlerin sensitif sinirlere etkileri :**

Enteresan etkilerinden biride alk etkileridir. Parenteral olarak ve likleri bölgede şiddetli yanıcı, zonkıcı ağrılara sebep olur. Bu etkisi perimental olarak hayvanlar üzerin gösterilebilir. Tecrübe hayvanına inmüsküler, intraperitenoal hatta cilt nda verilse dahi şiddetli ağrı nedeniy hayvanlarda bağırma, çırpınma gibi ısını ifade eden hareketler görülür. şitli nedenlerle insanlarda ve hayvan da meydana gelen iltihaplar, yanık ve travmalar sonucu duyulan şiddetli ının sebebi hücre ve dokulardan a çıkan plasma kinilerinin aktif hale mesi sonucu olduğu genellikle kabul lir. Plasma kininlerinin sebep olduğu ular, aspirin ve diğer antienflama r analjezikler tarafından yok eebilir. Bu etki santral ağrı dindirici kanizma ile olmayıp, periferik sinir larının kininler tarafından uya masının bloke edilmesiyle meydana lmektedir. (1,3)

#### **Plazma kininlerinin iltihabi olaylardaki muhtemel rolü :**

Çeşitli iltihabi olaylarda görülen semptomlardan vazodilatasyon, ödem, ağrı, o bölgedeki ısı artışı (rubor, tümör, dulus, calor) gibi major iltihap belirtilerinin plazma kininleriyle meydana geldiği sanılmaktadır. (5)

#### **Plazma kininlerinin Muhtemel fizyolojik fonksiyonları :**

Bu güne kadar yapılmış olan pek çok araştırmalarda plazma kininlerinin fizyolojik fonksiyonlarının, hücrelerin ve dokuların lokal dolaşımını kontrol edici bir görevi olduğu sanılmaktadır. Ayrıca anafilaktik, bazı allerjik olaylarda da histaminle birlikte rol oynayabildiği düşünülmektedir. (4,8)

#### **Bradykinin ve diğer kininlerin klinik uygulamadaki yeri :**

Bilindiği gibi plazma kininleri en kuvvetli naturel damar genişletici maddelerdir. Klinikte görülen çeşitli damar tıkanmalarında, daralmalarında ve vazospazm ile ilgili hastalıklarda terapötik değeri araştırılmaktadır. Halen pankreasta elde edilen ve bir kinin preparatı olan "Padutin" damar genişletici olarak pekçok kliniklerde kullanılmaktadır. Ayrıca laboratuvarlarda da araştırma preparatı olarak denenmektedir. Kininlerin vücutta kısa zamanda enzimatik olarak inaktif hale getirilişleri, büyük bir mahzur teşkil etmektedir. Buna rağmen periferik damar hastalıkları ile, serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kliniklerde kullanılabilir kinin preparatlarının yapılması mümkündür. Halen bu konuda depo kinin preparatları yapılması için çalışmalar sürdürülmektedir.

- 1— Coffman.J.D.: The effect of aspirin on pain and hand blood flow responses to interarterial injection of bradykiinin in man. Clin. Pharmacol. Therap.. 7: 26.1966.
- 2— Colier.H.O.J.:The action and antagonism of kiinins on bronchioles. Ann. New York. Acad. Sc. 104 : 290.1963.
- 3— Goodman L.S.—Gilman.A.: The pharmacological basis of therapeutics 4 th Edition. Bradykinine. 669 — 673. 1970.
- 4— Goth. A.: Medical pharmacology. 4 th edition. Bradykinine. 2 305—306.1968.
- 5— Lewis.G.P.:Plasma kinins and inflammation. Metabolism 13: 125. 1964.
- 6— Oates. J.A., Pettingger, W. A.: Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome.J. Clin.İnvest. 45: 173, 1966.
- 7— Schacher.M.: Kinins — a group of active peptids. Ann. Rew. Pharmacol. 4 281,1964.
- 8— Erdős.E.G.: Structure and function of biologically active peptides: bradykinin, kallidin, and congeners. Ann. New York. Acad. Sc. 104 : 1 . 1963.